

*В.Ф. Семиглазов^{1,2}, П.В. Криворотько^{1,2}, Г.А. Дамян¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, А.В. Комяхов¹,
Е.А. Бусько¹, В.В. Семиглазов¹, А.С. Артемьева¹, В.В. Клименко¹, А.Г. Кудайбергенова¹,
В.О. Башлык¹, А.В. Мищенко¹, Е.К. Жильцова¹, Е.С. Труфанова¹, С.С. Ерещенко¹,
А.И. Целуйко¹, А.С. Петрова¹, А.М. Беляев^{1,2}, П.И. Крживицкий¹*

Клинико-биологическая модель для оценки эффективности системной терапии рака молочной железы

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

²ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Цель: Создать унифицированную систему ускоренных клинических испытаний новых лекарственных средств и режимов при раке молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы: В исследование включены 1214 пациентов с РМЖ различных стадий (сT1N1, сT2N1-2, сT2-3N0-2, сT2-3N0-1, сT4N0M0). По данным трепан-биопсии и иммуногистохимического исследования (ИГХ) определялась экспрессия ER, PR, HER2, Ki67. В лаборатории молекулярной генетики проводилось исследование экспрессии TUBB3, TOP2 α , выполнялись анализы на мутации BRCA1/2.

Клинический ответ на неоадьювантное лечение определялся с помощью физикального метода, ультрасонографии-эластографии, маммографии, контрастной магнитно-резонансной маммотографии (МРТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной маммотографии (ОФЭКТ-КТ).

Результаты: Индекс корреляции полных ответов (сCR) и полных патоморфологических ответов (pCR) по данным МРТ равнялся 0.80, по данным УЗИ — 0.61, маммографии — 0.60, пальпации — 0.57. Низкий уровень амплификации гена мРНК TUBB3 при высоком уровне амплификации гена TOP2- α является предиктором достижения pCR. Включение в схему неоадьювантного лечения трижды-негативного РМЖ карбоплатина дополнительно к паклитакселу или эрибулину увеличивает частоту достижения pCR (ypT0/is yp)N0 с 20.3% до 47%.

Ключевые слова: рак молочной железы, радиологические методы диагностики, биологические подтипы, системное лечение

В большинстве лечебных учреждений до сегодняшнего дня используется принцип планирования лечения, основанный на точном опреде-

лении стадии заболевания (сTNM), информации об основных патоморфологических признаках заболевания (гистологический тип, степень злокачественности, состояние регионарных лимфоузлов, экспрессия ER, PR, HER2).

По мере накопления сведений о результатах лечения, назначаемого в соответствии с биологическим подтипом РМЖ становится очевидным, что этот подход позволяет добиться улучшения показателей выживаемости по сравнению с традиционным, однако также нуждается в дальнейшем изучении. В настоящее время по наличию определенных иммуногистохимических маркеров выделено несколько фенотипов РМЖ: трижды негативный, люминальный А и В, HER2-позитивный. Для каждого из этих подтипов разрабатываются рекомендации по системному лечению. Однако на практике оказывается, что в одной трети случаев эффекта от терапии нет, несмотря на наличие в опухоли высокой экспрессии рецепторов или мишеней для назначаемых препаратов и ожидаемую высокую эффективность. Недостаточно изученными остаются механизмы резистентности и альтернативные мишени для направленной терапии в пределах каждого молекулярного подтипа [1-5].

В связи с этим в нашей работе были поставлены следующие задачи.

1. Создать унифицированную систему ускоренных клинических испытаний новых лекарственных средств и режимов при раке молочной железы.

2. Разработать персонифицированную (биологически обоснованную) неоадьювантную системную терапию рака молочной железы.

3. При изучении показателей клинического ответа опухоли на системное лечение определить чувствительность и специфичность стандартных методов диагностики (физикального, ультрасонографии — эластографии, цифровой маммографии) и новых динамических методов

диагностики (контрастной магнитно-резонансной маммографии (МРТ), однофотонной эмиссионной — компьютерной маммографии (ОФЭКТ-КТ).

Материалы и методы

В базу данных Канцер-регистра по молочной железе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова включены сведения о 1214 больных, получавших неoadъювантное лечение в 2014-2017 гг.

Работа основана на анализе результатов обследований больных РМЖ различных возрастных групп с операбельными и местно-распространёнными опухолями (cT1N1, cT2N1, cT2-3N0-1, cT4N0M).

Для подтверждения диагноза всем больным до начала лечения выполнялись трепан-биопсия и гистологическое исследование полученного материала. Процедура выполняется под местной анестезией с использованием игл для трепан-биопсии калибром 11G или чаще — 14G. Полученный материал направляется в патоморфологическую лабораторию для верификации диагноза и для определения основных биологических маркеров, характеризующих клиническое течение и прогноз РМЖ (индекс пролиферации Ki — 67, экспрессия рецепторов стероидных гормонов (ER, PR), экспрессия (амплификация) HER2, гистологическая степень злокачественности (G). В лаборатории молекулярной генетики проводится исследование экспрессии TUB bIII, TOP 2a, анализ на мутацию BRCA1 и BRCA2. В дальнейшем в ходе системного лечения после 2-го и 4-го циклов неoadъювантной химиотерапии или после 2-х и 4-х месяцев неoadъювантной эндокринотерапии всем больным выполнялась промежуточная трепан-биопсия с оценкой динамики вышеуказанных биологических маркеров, определением степени клеточной плотности, которые также оценивались после завершения неoadъювантной терапии при исследовании операционного материала.

Среди больных преобладали женщины старше 50 лет (58,5%), 37,5% всех больных были в возрасте от 35 до 50, принадлежащие к наиболее социально активной части населения. Лишь 16% пациентов были в возрасте до 35 лет.

II стадия РМЖ выявлена у 55,1%, III стадия — у 44,9%. Билатеральное синхронное поражение молочных желез отмечено у 7,69% женщин. Поражение правой мо-

лочной железы наблюдалось в 53,8% случаях, левой — в 46,2% случаях. Локализация первичной опухоли в наружных квадрантах встретилась у 66,7% больных, во внутренних — у 25,6%. В 7,69% случаях диагностирована отечная форма заболевания.

На основании ИГХ исследования экспрессия ER/PR HER2 экспрессии (амплификации), уровня Ki67, определения гистологической степени злокачественности (G) идентифицированы пять (ИГХ) подтипов рака молочной железы [6-8].

Распределение больных по биологическому подтипу представлено на рис. 1.

Чаще других встречался люминальный A подтип рака молочной железы (29%), реже Her2 — позитивный (13%). Люминальный B — HER2-отрицательный подтип опухоли выявлен в 19%, люминальный B — HER2-позитивный в 20%, трижды-негативный подтип в 19% случаях.

Размеры опухолевого узла варьировали от 18 до 100 мм. Клинически узел в молочной железе размером до 2 см был у 5,1% больных, от 2 см до 5 см у 82% больных, более 5 см у 7,7% больных.

В проспективной части исследования (2015–2017) кроме определения указанных выше иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик опухоли изучается влияние мутаций в генах BRCA1,2, влияющих на прогноз заболевания и чувствительность к определённому виду лекарственного лечения.

В зависимости от биологического подтипа опухоли больные распределяются в группы неoadъювантной химиотерапии, таргетной анти-HER2-терапии и неoadъювантной эндокринотерапии (анализ эндокринотерапии будет представлен позже). В проспективный раздел НИР набрано 250 пациентов.

Все пациенты проходили системное лечение с использованием химиотерапии, включавшей агенты таксанового ряда (51% больных), антрациклинового (6,4% больных) или их комбинацию (25,3% больных). 14% пациентов с ER+ РМЖ получали неoadъювантную гормонотерапию торемифеном или ингибиторами ароматазы. У пациентов с HER2 — позитивным раком молочной железы химиотерапия дополнялась таргетной (анти-HER2) терапией от 4 до 8 курсов до проведения хирургического этапа лечения.

В неoadъювантной терапии трижды — негативного РМЖ применялись антрациклины, таксаны, эрибулин и препараты платины (карбоплатин). В комплекс применяв-

Биологический подтип



Рис. 1. Распределение больных по биологическим подтипам РМЖ

шихся диагностических методов включены: физикальное обследование (пальпация), маммография, ультразвуковое исследование, включая цветное доплеровское картирование [ЦДК] и соноэластографию, ОФЭКТ-КТ, магнитно-резонансная томография (МРТ).

Для регистрации эффекта системного лечения, помимо стандартного морфологического исследования, у 51 больного определена динамика изменения клеточной плотности. Данная методика подразумевает автоматизированный подсчет количества опухолевых клеток (или их ядер) в единице площади гистологического среза. Процедура является практически операторнезависимой, что позволяет более объективно оценить клеточный состав опухоли.

Для определения клеточной плотности в процессе работы было исследовано 122 образца РМЖ. С каждого гистологического блока было подготовлено по 1 срезу, который затем окрашивался гематоксилином и эозином. Готовые гистологические препараты сканировались в сканере гистологических препаратов Ратногамис 250 (3DHISTECH) с целью получения цифровых изображений.

Результаты

Физикальное исследование (осмотр и пальпация) при проведении неoadьювантного лечения

При первичном клиническом осмотре (первый раунд обследования) пальпируемая опухоль зарегистрирована в 97,6% (190) случаев, после системного лечения (третий раунд) — в 85,1% (165) случаев. Уменьшение на 13,1% (25 случаев) числа пальпируемых опухолей обычно связывается с эффектом неoadьювантной терапии. Однако эта цифра не дает представления об истинной эффективности лечения, так как при дальнейшем изучении патоморфологического материала выявлена как недооценка, так и переоценка размеров опухоли и состояния регионарных лимфатических узлов.

Разница в оценке размера опухоли менее чем на 10 мм по данным клинического осмотра (пальпации) и патоморфологического заключения была отмечена у 70 из 143 пациентов в 48% случаях. У остальных 73 пациентов (52%) различия между истинными размерами опухоли и данными, полученными при пальпации, превышали 10 мм.

Маммография

Микрокальцинаты при выполнении маммографии были выявлены у 28 из 139 пациентов (20,1%). Изменение характера и объема микрокальцинации после завершения НХТ не зарегистрировано.

При анализе информативности МГ при различных биологических подтипах РМЖ отмечено, что изучаемый метод наименее информативен в оценке эффекта НХТ при трижды негативном раке молочной железы. Точность метода 66%.

Самой высокой точностью МГ обладает в оценке эффекта НХТ люминального В HER2 — негативного РМЖ. Точность достигала 92%.

В целом независимо от клинико-морфологических характеристик опухоли соотношение рCR/cCR равнялось 0,57, чувствительность МГ составила 60%, специфичность — 85%, общая диагностическая точность — 80,2%, предсказательная ценность положительных результатов — 53,2% и предсказательная ценность отрицательных результатов — 88,1%.

По данным ROC-анализа, площадь под кривой достигала 0,76, что указывает на хорошую информативность метода; данные ROC-анализа подтверждают возможность использования заключений МГ после 4–6 курсов системного лечения для оценки ответа опухоли на НХТ.

УЗИ с соноэластографией в оценке опухолевого узла после неoadьювантного лечения

В соответствии с дизайном исследования необходимые процедуры (до НХТ, после 2-3 курсов и после завершения НХТ) были выполнены 191 пациентке. В первом раунде обследования опухолевый узел по данным УЗИ визуализирован в 95,3% (182 из 191 пациента) случаев, в третьем раунде — в 81,8% (104 из 127 пациентов) случаев. У 70 из 127 пациентов (55%) различия между размерами резидуальной опухоли по данным патоморфологии и размерами по данным УЗИ молочных желез составляли менее 10 мм.

Необходимо отметить, что при УЗИ достаточно точно определена динамика изменения размера опухоли уже после 2-3 курсов НХТ, что позволяло предсказать эффективность лечения уже на ранних этапах.

При выполнении УЗИ большую роль в интерпретации состояния молочной железы ранее играло отношение жирового и железистого компонентов. В частности, возникали трудности диагностики патологии при жировой инволюции молочных желез, что часто встречается у пациентов старше 50 лет.

В табл. 1 приведены средние значения коэффициента жесткости (STR) образования в зависимости от биологического подтипа и точки исследования. Наиболее значимое снижение коэффициента жесткости отмечено при трижды негативном и HER2-позитивной подтипах РМЖ. Необходимо отметить, что Трастузумаб в группе с люминальным В HER2 позитивным РМЖ получали 17,9% человек, в группе HER2 — позитивным подтипом опухоли 19,2% человек. Наиболее существенное снижение жесткости при HER2 позитивном РМЖ, по-видимому, связано с

большей эффективностью химиотерапии в комбинации с трастузумабом при данном подтипе по сравнению с люминальными формами РМЖ.

Таблица 1. Среднее значение коэффициента жесткости (STR) образования в зависимости от биологического подтипа опухоли и раунда обследования

Биологический подтип	Среднее значение коэффициента жесткости		
	До НХТ	После 2–3 курсов НХТ	После 4–6 курсов НХТ
Люминальный А	14,4	6,4	5,3
Люминальный В HER2 — негативный	17,5	4,1	4,1
Люминальный В HER2 — позитивный	20,9	8,0	10,9
Трижды негативный	17,5	4,2	3,6
HER2 –позитивный	20,1	4,9	2,9

При анализе среднего значения коэффициента жесткости (STR) образования в зависимости от лечебного патоморфоза были получены следующие данные: среднее значение STR до лечения составила 13,7, после 2-3 курсов 3,2, после 4-6 курсов 1,8. В группе больных, достигших IV степени лечебного патоморфоза, среднее значение STR до лечения составила 18,9, после 2-3 курсов 5,1, после 4-6 курсов 3,3 (табл. 2).

Таблица 2. Среднее значение коэффициента жесткости (STR) образования в зависимости от лечебного патоморфоза

Лечебный патоморфоз по I.D. Miller и S. Payne	Среднее значение коэффициента жесткости (STR)		
	До НХТ	После 2–3 курсов НХТ	После 4–6 курсов НХТ
I степень	17,1	9,5	10,8
II степень	24,2	6,2	4,0
III степень	13,7	3,8	4,0
IV степень	18,9	5,2	2,3
V степень	13,7	3,15	1,8

Эффективность лечения зависела от кратности снижения жесткости образования на фоне проводимого лечения при 2-м раунде обследования. При I степени патоморфоза кратность снижения жесткости равнялась 1,8. II — IV степени — 3,7. При V степени патоморфоза кратность снижения жесткости равнялась 4,3.

Помимо коэффициента жесткости оценено изменение качественного показателя — эластотипа опухоли в ходе проведения неoadъювантного лечения. До начала проведения химиотерапии 5-й эластотип был у большинства женщин (86,7%), 4-й эластотип у 9,8%, 3-й у 4%, 2-й эластотип не выявлялся. После 2-3 курсов НХТ при прохождении 2-го раунда обследования 5-й эластотип определялся в 16,8% случаев ($p < 0,001$), 4-й в 33,7% случаев. При прохождении 3-го раунда обследования 3-му и 2-му эластотипу соответствовали 75,7% больных. Было уста-

новлено, что V степень лечебного патоморфоза в основном наблюдалась при опухолях с 2-м и 3-м эластотипом после проведенного лечения, а первая степень лечебного патоморфоза — у пациентов с 5-м и 4-м эластотипами.

Однофотонная эмиссионная компьютерная маммография (ОФЭКТ-КТ)

Для изучения результатов ОФЭКТ-КТ был использован полуколичественный коэффициент накопления (КН), который показывал интенсивность поглощения туморотропного радиофармпрепарата по отношению к прилежащим «фоновым» участкам молочной железы. Это было необходимо, чтобы более объективно оценивать интенсивность гиперфиксации РФП в проекции патологических очагов.

Информативность ОФЭКТ-КТ в отношении первичной опухоли и оценки эффективности полихимиотерапии оказалась достаточной высокой: чувствительность составила 97,7%, специфичность — 93%, диагностическая точность — 95,3%, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов — 93,3% и 97,7%, соответственно. AUC равнялась 0,910 (SE 0,0537), уровень достоверности $< 0,0001$.

Диагностическая ценность при исследовании регионарных лимфатических узлов гибридной ОФЭКТ-КТ до начала лечения оказалась достаточно высокой: чувствительность метода достигала 93,8%, при этом число ложноотрицательных результатов было невелико (2%). После неoadъювантной химиотерапии чувствительность диагностической методики снизилась до 59,4%, число ложноотрицательных результатов увеличилось до 13 (18,6%). Это доказывает, что при использовании системного цитостатического лечения часто возникают анатомические изменения лимфатических сосудов с нарушением лимфооттока от опухоли, воспаление или фиброз в зоне локализации метастаза.

Используя полученные сведения, были сформулированы показания к биопсии сигнальных лимфатических узлов у пациентов после неoadъювантной химиотерапии. При местно-распространенной форме рака молочной железы сокращение оперативного вмешательства до биопсии сигнальных лимфатических узлов возможно лишь у пациентов со статусом cN0 или cN1, который трансформируется в категорию cN0 в процессе или после неoadъювантного лечения по результатам ОФЭКТ-КТ и радионуклидной визуализации; в остальных случаях рекомендуется выполнять полную подмышечную лимфодиссекцию.

Магнитно-резонансная томография в оценке опухолевого узла после неoadьювантного лечения

Для оценки эффективности неoadьювантного лечения было выполнено 263 МРТ — исследование. На первом этапе перед назначением системного лечения по данным МРТ злокачественное новообразование в молочной железе было выявлено в 97,8% случаев; при этом все невыявленные случаи (3 случая) оказались у пациентов с оккультным РМЖ и диагностировались по поражению аксиллярных лимфатических узлов. После химиотерапии остаточный узел по данным МРТ был обнаружен у 52 больных, то есть в 81,2% случаях.

На основании данных послеоперационного исследования препарата было выполнено сопоставление заключений по МРТ и патоморфологических размеров остаточной (резидуальной) опухоли. Совпадение размеров опухоли с данными патоморфологического заключения по МРТ молочных желез зарегистрировано в 70 % случаев.

После окончательного анализа характера изменения размера опухоли и типа кинетических кривых получены данные о корреляции патоморфологических и клинических ответов (то есть коэффициент корреляции rR/cR). Выявлена высокая степень корреляции между полным лечебным патоморфозом и полным клиническим эффектом по данным МРТ. Коэффициент rCR/cCR равнялся 0,8, что говорит о высокой точности МРТ в предсказании полного патоморфологического ответа на лечение.

Нами оценено влияние возраста и характеристик ткани молочной железы на точность МРТ. Возраст пациентов не оказал влияния на точность МРТ — оценки эффективности неoadьювантного лечения РМЖ ($p > 0,05$). Кроме того, не выявлено влияние жирового и железистого компонентов ткани молочной железы на качество оценки остаточной опухоли.

В работе изучена диагностическая точность оценки лечебного эффекта НХТ в зависимости от биологического подтипа опухоли.

Лучший клинический ответ на лечение ($CR + PR$) был достигнут в группе больных с трижды негативным и HER2 — позитивным подтипами рака молочной железы (79,1% и 81,2%, соответственно). Кроме того, более чувствительными к неoadьювантному химиотерапевтическому лечению оказались опухоли с высокой (>30%) экспрессией Ki67 ($CR+PR$, 85% пациентов). Наименьшая частота полного патоморфологического ответа (pCR) зарегистрирована при люминальном А подтипе РМЖ (всего у 5% пациентов).

При оценке клинического ответа (по данным МРТ) при различных биологических подтипах

РМЖ отмечено, что полный клинический ответ чаще встречался при трижды-негативном, HER2-позитивном и люминальном В HER2-негативном подтипах опухоли.

Кроме динамики изменения размера первичной опухоли при МРТ оценивался статус регионарных лимфатических узлов на протяжении всего лечения. У 32 из 64 больных (50%) было обнаружено метастатическое поражение лимфатических узлов при патоморфологическом исследовании. Ложноотрицательные заключения по данным МРТ были зарегистрированы в 8 из 64 случаев (12,5%), ложноположительные заключения — у 5 из 64 пациентов (7,8%). Точность МРТ в оценке метастатического поражения лимфатических узлов составила 78,1%.

Клеточная плотность рака молочной железы до и после химиотерапии

При анализе клеточной плотности было изучено 122 образца. Определена средняя клеточная плотность до химиотерапии, в процессе и после проведения химиотерапии. При анализе распределения больных по группам в зависимости от лечебного патоморфоза по Miller и Raupе наблюдалось резкое снижение клеточной плотности в тех случаях, когда эффективность химиотерапии была высокой, то есть достигался полный патоморфологический регресс (pCR). Средняя клеточная плотность до химиотерапии составляла 6100 клеток на 1 мм^2 . Средняя клеточная плотность при V степени лечебного патоморфоза не превышала 500 клеток на 1 мм^2 .

Предварительные результаты данного исследования показали, что пропорциональное сокращение клеточной плотности после неoadьювантной химиотерапии по сравнению с исходной коррелирует со степенью лечебного патоморфоза в 84% случаев (критерий Пирсона 0,84, $p < 0,001$). Таким образом, анализ клеточной плотности может применяться в качестве дополнительного маркера (объективизации) эффективности неoadьювантного лечения РМЖ. Необходимо дальнейшее проспективное изучение данного признака в качестве прогностического маркера в группе больных, не достигших полного лекарственного патоморфоза. Важным показателем точности определения величины ответа опухоли на лечение является индекс корреляции (пропорциональное сопоставление помимо клинического ответа и pCR).

Индекс корреляции полных ответов по данным МРТ (cCR) молочных желез и полных патоморфологических ответов (pCR) по данным окончательного гистологического исследования операционного материала равняется 0,80. Индекс корреляции полных ответов cCR по данным

УЗИ молочных желез и полных патоморфологических ответов pCR по данным гистологического исследования операционного материала равняется 0,61. Индекс корреляции полных ответов по данным маммографии и полных патоморфологических ответов (pCR) по данным гистологического исследования операционного материала равняется 0,60. Аналогичный показатель по данным физикального обследования (пальпации) равнялся 0,57.

Молекулярные маркеры эффективности неоадьювантной химиотерапии «ТАС» (доцетаксел + адриабластин + циклофосфамид) против «ТС» (доцетаксел + циклофосфамид).

В этот раздел исследования включен 141 пациент с местно-распространённым РМЖ (средний возраст 49,1±10,8), которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Медиана наблюдения за больными составила 2,7 года (8–54 мес). После рандомизации больные получали неоадьювантную химиотерапию по схемам «ТАС» (доцетаксел + адриабластин + циклофосфамид)

либо «ТС» (доцетаксел + циклофосфамид) до 4–6 циклов. Обе группы больных сопоставимы по клиническим, патоморфологическим и биологическим характеристикам. При HER2-положительном раке молочной железы одновременно с химиотерапией назначалась таргетная терапия трастузумабом в стандартных дозах.

Молекулярно-генетическое тестирование на экспрессию 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 [Imyanitov E.N., 2006]. Показатели экспрессии ниже 20 процентов относились к категории «низкой» экспрессии, а выше 80 процентов — к категории «высокой» (рис. 2).

Оценка эффективности проводимого лекарственного лечения выполнялась каждые 2 цикла с помощью физикального метода (пальпации), маммографии, ультразвукового исследования с соноэластографией и маммосцинтиграфии. В случае стабилизации процесса после первых 2-х циклов химиотерапии был предусмотрен переход в другую лечебную группу.

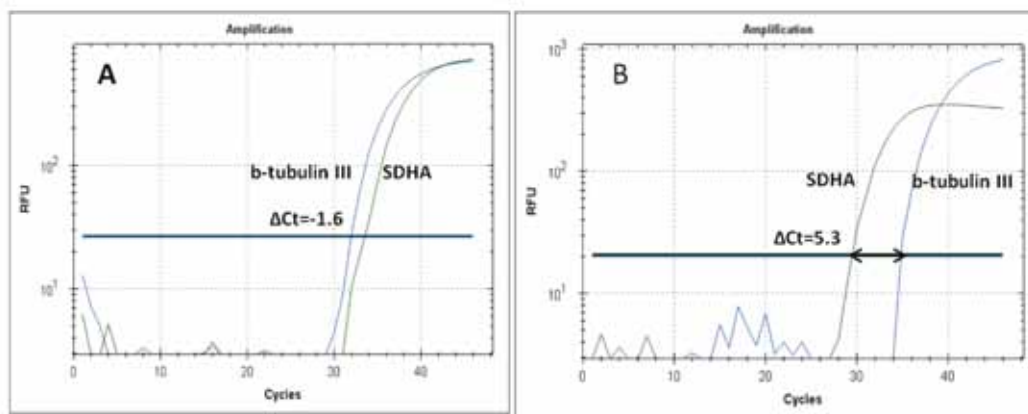


Рис. 2. Примеры образцов с высокой (А) и низкой (В) экспрессией бета-тубулинов III класса

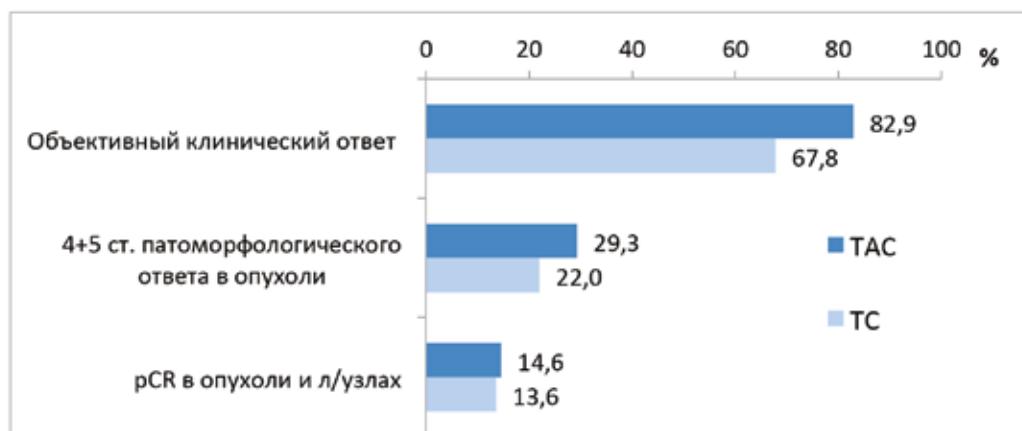


Рис. 3. Частота объективного клинического ответа и патоморфологического регресса (ypT0N0) опухоли после неоадьювантной химиотерапии (ТАС против ТС) у больных местно-распространенным РМЖ

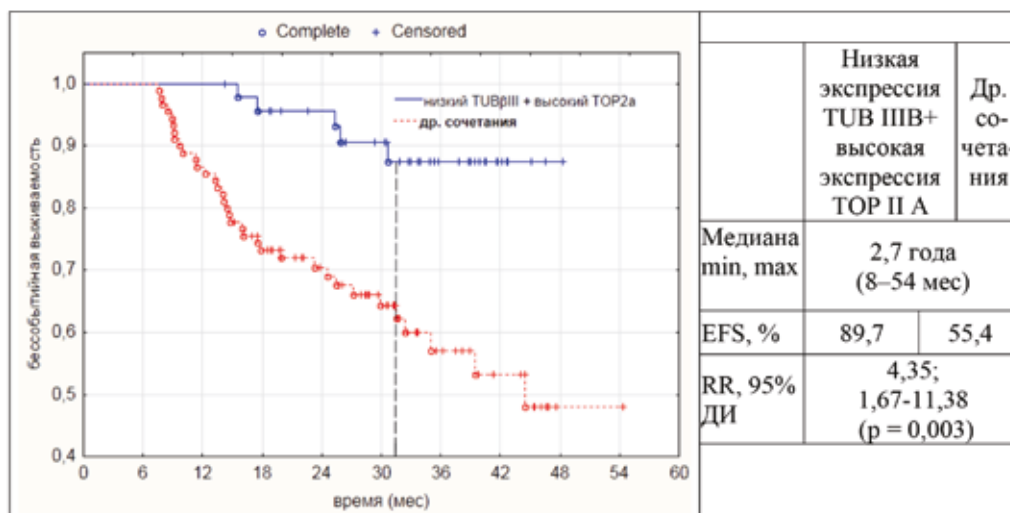


Рис. 4. 2-х летняя бессобытийная выживаемость больных местно-распространенным РМЖ в зависимости от сочетания низкой экспрессии бета-тубулинов III класса и высокой экспрессии топоизомеразы II альфа (метод Kaplan-Meier) (n=141)

Объективный клинический ответ опухоли на проведение 2-х циклов химиотерапии показал значимое преимущество схемы ТАС перед схемой ТС. Полный патоморфологический ответ (урТОН0) в ткани молочной железы и регионарных метастазов не выявил достоверных различий между таксансодержащей химиотерапией с антрациклинами и без антрациклиновых антибиотиков, так как в случае стабилизации после 2-х циклов полихимиотерапии по схеме ТС (стабилизация расценивается в неoadъювантном режиме как не-достаточный ответ) больные переводились в группу ТАС (рис.2).

В исследовании отмечено 4-кратное увеличение частоты pCR в группе больных с трижды негативным подтипом опухоли по сравнению с люми-нальным В подтипом. Частота pCR при сравнении всех подтипов равнялась 8,5%, 6,7%, 23,8% и 25,8%, соответственно.

Достоверно чаще полный морфологический регресс (урТОН0) достигался в группе больных с низкой экспрессией бета-тубулинов III класса в опухоли. В группе больных с низкой экспрессией бета-тубулинов III класса (n=79) урТОН0 был отмечен — у 18 больных (23,1%; 95% ДИ 14,3-33,2), а в группе больных с высокой экспрессией бета-тубулинов III класса урТОН0 зарегистрированы лишь у 1 больной (p<0,001). Схожая корреляция между низким уровнем экспрессии бета-тубулинов III класса и эффективностью лечения достигнута в подгрупповом анализе ТАС/ТС. Чувствительность, специфичность, общая точность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов урТОН0 при низкой экспрессии бета-тубулинов III класса составили 94,7%, 50,4 %, 56,4%, 23,1% и 98,4%, соответственно.

У больных в группе с низкой экспрессией гена топоизомеразы II альфа в ответ на пред-

перационную полихимиотерапию с включением антрациклиновых антибиотиков урТОН0 был достигнут у 1 больной (1,6%); в группе высокой экспрессии — у 18 больных (24,7%) (p<0,001). Чувствительность, специфичность, общая точность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов высокой экспрессии топоизомеразы II альфа составили 94,7%, 53,4%, 59,1%, 24,7% 98,4% соответственно. При этом вероятность полного патоморфологического ответа (урТОН0) при низкой экспрессии бета-тубулинов III класса в комбинации с высокой экспрессией топоизомеразы II альфа оказалась значимо выше: чувствительность — 89,5%, специфичность — 74,6%, общая точность — 76,6%, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов 36,2% и 97,8% соответственно.

У больных местно-распространенным РМЖ с низким уровнем экспрессии бета-тубулина III класса и высокой экспрессией гена топоизомеразы II альфа в опухоли до начала химиотерапии отмечается значительное увеличение показателей бессобытийной выживаемости (EFS) по сравнению с другими сочетаниями этих признаков (89,7% против 55,4%, p=0,003) (рис. 4).

Мутация в гене BRCA1 является предиктивным маркером высокой чувствительности к неoadъювантной химиотерапии (полный патоморфологический ответ зарегистрирован у 44,4% больных), но, по предварительным наблюдениям, достоверно не прогнозирует улучшение показателей бессобытийной (EFS) выживаемости.

Таким образом, при выборе предоперационной лекарственной терапии местно-распространенного РМЖ наравне с имеющимися стандартами и определением биологического подтипа РМЖ следует использовать оценку экспрессии

генов топоизомеразы II альфа и бета-тубулина III класса, а также анализ на мутацию гена BRCA1 в качестве прогностических и предиктивных маркеров.

HER2+ блокада (Трастузумаб+Пертузумаб) + химиотерапия

В рандомизированном исследовании NeoSphere, при активном участии НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова, было показано, что 12-ти недельный неоадьювантный курс с доцетакселом и анти-HER2 таргетной терапией моноклональными антителами трастузумабом и пертузумабом (режим ТНР) значительно увеличивал частоту полного патоморфологического ответа в молочной железе (pCR) до 45% по сравнению со стандартной комбинацией доцетаксела плюс трастузумаба (режим ТН) (29%) или доцетаксела плюс пертузумаба (ТР) 1 [24%]. При применении комбинации только двух моноклональных антител без химиотерапии (режим НР) полный регресс опухоли в молочной железе (p CRB) удалось достичь в 17% [9].

Также было показано, что иммунная система модулирует ответ на терапию, содержащую анти HER2 таргетные препараты (трастузумаб и пертузумаб). Наиболее высокая частота достижения патоморфологического полного ответа (59% пациентов) наблюдалась в группе получавших неоадьювантную схему ТНР (таксотер+трастузумаб+пертузумаб) при низкой экспрессии некоторых иммунных маркеров (MHC1, CTLA4).

В группе ТНР (таксотер+пертузумаб+пертузумаб) высокая экспрессия check-point белка PD1, STAT1 и ER-позитивность независимо коррелировали с более низкой частотой pCR (22%).

Новые схемы неоадьювантной терапии триждынегативного РМЖ

Несмотря на то, что объективный ответ на фоне неоадьювантного лечения среди пациентов с трижды — негативным РМЖ выше по сравнению

с другими биологическими типами, долгосрочный прогноз и отдаленные результаты в целом хуже. Однако, у больных с полным патоморфологическим регрессом показатели выживаемости по сравнению с «не-ТНРМЖ» относительно благоприятные, тогда как выживаемость трижды-негативного типа с «остаточной опухолью» на фоне неоадьювантной полихимиотерапии остается низкой. Подобное явление при трижды — негативном подтипе можно объяснить сохранением химиорезистентных клонов остаточных клеток опухоли, в связи с отсутствием на их поверхности «мишеней» для стандартных режимов системной гормоны — и иммунотерапии (>60%) [Minckwitz G., Untch M., Blohmer J-U. et al., 2012].

Эффективность стандартных антрациклин- и таксансодержащих режимов химиотерапии в при ТНРМЖ невысока: частота ypCR составляет 20–40%. Среди других химиопрепаратов, вызывающих наибольший интерес при лечении ТНРМЖ, безусловно, стоит отметить производные платины (табл. 3).

Проведенное в Институте онкологии им. Н.Н. Петрова исследование неоадьювантной терапии трижды негативного РМЖ показало, что включение в схему лечения препаратов платины (Карбоплатин) дополнительно к паклитакселу или эрибулину (4 цикла) увеличивает частоту достижения полного патоморфологического ответа (ypT0/isypN0) с 20,3% до 47%, т.е. более, чем в 2 раза.

Заключение

1. Вне зависимости от размеров опухолевого очага и возраста пациентов одно физикальное обследование (пальпация) является недостаточно точным при оценке исходной степени местного распространения опухоли (cTNM) и при определении размеров резидуальной опухоли. Необходимо использование лучевых методов получения изображения опухоли (МРТ, УЗИ в

Таблица 3. Частота достижения патоморфологического полного регресса в зависимости от схемы неоадьювантной терапии у пациентов с трижды негативным РМЖ

Трижды-негативный РМЖ
 Частота достижения патоморфологического полного регресса в зависимости от схемы неоадьювантной терапии у пациентов с трижды негативным РМЖ. Добавление препаратов платины к Таксанам или таксано-подобным препаратам увеличивает частоту достижения полного патоморфологического регресса с 20,3% до 47% т.е. в два раза (pCR=ypT0/is pN0 или RCB 0-1).

Лечебная группа	Число пациентов	Полный клинический ответ		Полный патоморфологический ответ pCR	
		п	%	п	%
Карбоплатин+эрибулин или паклитаксел 4 цикла	51	19	37,2%	24	47%
Таксаны+антрациклины 4-6 циклов	118	50	42,3%	24	20,3%

комбинации с соноэластографией, маммография, ОФЭКТ-КТ).

2. МРТ молочных желез является более точным диагностическим методом в сравнении с физикальным методом, маммографией и УЗИ молочных желез в отношении предсказания частоты полных патоморфологических ответов опухоли после неoadъювантного системного лечения. Выявлена высокая частота совпадения полных клинических (по данным МРТ) и патоморфологических ответов (коэффициент корреляции $pCR/cCR = 0,8$) после 4–6 курсов неoadъювантной системной терапии. Изменение размеров опухоли коррелирует с изменением типа кинетической кривой (критерий Пирсона 0,6, $p < 0,0001$).

3. Низкий уровень амплификации гена мРНК $TUB\beta III$ при высоком уровне амплификации гена $TOP2\alpha$ являются предикторами (предсказателями) достижения патоморфологического полного ответа опухоли (pCR) на неoadъювантную таксан-содержащую химиотерапию.

4. У пациентов с экспрессией (амплификацией) HER2, анти-HER2 неoadъювантная таргетная терапия моноклональными антителами (трастузумаб+ пертузумаб) в комбинации с таксанами (доцетаксел, 12 недель) увеличивает частоту полного патоморфологического регресса опухоли до 45% по сравнению со стандартной комбинацией доцетаксел и трастузумаб (29%)

5. При трижды негативном РМЖ включение в схему неoadъювантного лечения препаратов платины (карбоплатин) дополнительно к паклитакселу или эрибулину увеличивает частоту достижения патоморфологического полного ответа опухоли (ypT0/is ypN0) с 20.3 % до 47 %, т.е. более чем в 2 раза.

6. Учет биологического подтипа РМЖ, стадии и возраста пациента позволяет планировать адекватную неoadъювантную системную терапию и последующий объем местно-регионарного лечения (операция, лучевая терапия).

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. — Москва: Издательская группа РОНЦ, 2014. — 226 с.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. — Москва, СИМК, 2014. — 352 с.
3. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазова Т.Ю. и др. Практические рекомендации по лечению рака молочной железы. — Мегаполис, М., 2017. — 168 с.
4. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М. Рекомендации для врачей по ведению пациентов с раком молочной железы. Специализированное издание, предназначенное для медицинских и фармацевтических работников. — Москва, 2017.

5. Семиглазов В.Ф. Лечение рака молочной железы: клинико-биологическое обоснование / Под ред. проф. В.Ф. Семиглазова, д.м.н. В.В. Семиглазова. — Москва: СИМК, 2017. — 272 с.: ил.
6. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 // *Ann Oncol.* — 2013. — Vol. 24. — P. 2206-2223.
7. Chia S.K. Neoadjuvant and Adjuvant Therapy for HER2 Positive Disease // *Clin. Oncol.* — 2015. — Vol. 35. — P. 41-48.
8. Vas-Luis I., Ottesen R.A., Hughes M.E. et al. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small node negative breast cancer: a multi-institutional study // *J. Clin. Oncol.* — 2014. — Vol. 32. — P. 2142-2150.
9. Bianchini G., Pusztai L., Pienkowski T. et al. Immune modulation of pathologic complete response after neoadjuvant HER2-directed therapies in the NeoSphere trial // *Ann. Oncol.* — 2015. — Vol. 26 (12). — P. 2429-2436.

Поступила в редакцию 15.02.2018 г.

V.F. Semiglazov^{1,2}, P.V. Krivorotko^{1,2}, G.A. Dashyan¹, T.Yu. Semiglazova^{1,2}, A.V. Komyakhov¹, E.A. Busko¹, V.V. Semiglazov¹, A.S. Artemieva¹, V.V. Klimenko¹, A.G. Kudaibergenova¹, V.O. Bashlyk¹, A.V. Mishchenko¹, E.K. Zhiltsova¹, E.S. Trufanova¹, S.S. Ereshchenko¹, A.I. Tseluiko¹, A.S. Petrova¹, A.M. Belyaev^{1,2}, P.I. Krzhivitsky¹

Clinical and biological model for evaluation of the effectiveness of systemic therapy for breast cancer

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

Purpose: To create a unified system of accelerated clinical trials of new drugs and regimens for breast cancer (BC).

Materials and methods: The study included 1214 patients with BC of different stages (cT1N1, cT2N1-2, cT2-3N0-2, cT2-3N0-1, cT4N0M0). According to trepan biopsy data and immunohistochemical examination (IHC) expression of ER, PR, HER2, and Ki67 was determined. The expression $TUB\beta III$, $TOP2\alpha$, analyzes on the BRCA1/2 mutation was studied. The clinical response to neoadjuvant treatment was determined using the physical method, ultrasonography-elastography, mammography, contrast magnetic resonance imaging (MRI) and single-photon emission computer mammatography (SPECT-CT).

Results: The correlation index of complete responses (cCR) and total pathomorphological responses (pCR) according to MRI was 0.80, according to ultrasound — 0.61, mammography — 0.60, palpation — 0.57. The low level of amplification of the $TUB\beta III$ mRNA gene with a high level of amplification of the $TOP2\alpha$ gene is a predictor of the achievement of pCR. The inclusion of a neoadjuvant treatment of triply-negative BC carboplatin in addition to paclitaxel or eribulin increases the frequency of reaching pCR (ypT0/is ypN0) from 20.3% to 47%. Key words: breast cancer, radiological diagnostic methods, biological subtypes, systemic treatment