

¹ Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский университет
(Санкт-Петербург, Россия)

² Санкт-Петербургский
клинический
научно-практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический)
(Санкт-Петербург, Россия)

³ НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова
(Санкт-Петербург, Россия)

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М. Бит-Сава^{1,2}, В.Ф. Семиглазов³, Е.Н. Имянитов³, В.М. Моисеенко²

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR HEREDITARY BREAST CANCER

Е.М. Бит-Сава^{1,2}

Доктор медицинских наук,
заведующая онкологическим отделением хирургических методов лечения,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализиро-
ванных видов медицинской помощи (онкологический);
профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет,
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.
Тел.: 8 (909) 586-83-07,
E-mail: bit-sava@mail.ru.

В.Ф. Семиглазов³

Доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
заведующий научным отделом опухолей репродуктивной системы,
научный руководитель хирургического отделения опухолей молочной железы,
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская улица, 68.

Е.Н. Имянитов³

Доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН,
заведующий лабораторией молекулярной онкологии.
E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru.

В.М. Моисеенко²

Доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач РФ,
директор Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра
специализированных видов медицинской помощи (онкологического).
E-mail: moiseyenko@gmail.com.

Е.М. Bit-Sava^{1,2}

Doctor of Medicine,
Head of Oncological Department of Surgical Methods of Treatment,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),
Professor of Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy,
St. Petersburg Pediatric University,
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya st. 68A.
Phone: 8 (909) 586-83-07,
E-mail: bit-sava@mail.ru.

V.F. Semiglazov³

Doctor of Medicine, Professor,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
Head of the Scientific Department of Tumors
of the Reproductive System,
Scientific Director of the Surgical Department of Breast Cancer,
N.N. Petrov Research Institute of Oncology,
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68.

E.N. Imyanitov³

Doctor of Medicine, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
Head of the Laboratory of Molecular Oncology.
E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru.

V.M. Moiseyenko²

Doctor of Medicine, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation,
Head of St. Petersburg Clinical Research Center
of specialized types of care (Oncology).
E-mail: moiseyenko@gmail.com.

В статье представлены результаты неoadъювантной системной цитотоксической терапии больных наследственным раком молочной железы.

Материал и методы. Выполнен сравнительный анализ эффективности неoadъювантной полихимиотерапии в соответствии с молекулярно-биологическими характеристиками у 266 больных местно-распространенным раком молочной железы T2-3N1-2M0, у 45 из которых опухоль ассоциировалась с мутацией в генах *BRCA1*, *CHEK2* или *BLM*.

Результаты. Частота полного патоморфологического регресса была выше при наследственной форме по сравнению со спорадическим раком молочной железы – 17,8% против 8,6% ($p=0,04$). Полный патоморфологический регресс регистрировался при наличии герминальных мутаций генов *BRCA1* в 34,1%, *BLM* с. 1642C>T (Q548X) в 20% и не встречался у больных с мутацией *CHEK2* 1100delC. Частота полного патоморфологического регресса у больных трижды негативным подтипом также корректировалась с наличием «founder-мутации», и была выше по сравнению с контрольной группой – 26,1% против 7,8% ($p=0,01$). Среди больных *BRCA1* 5382insC-ассоциированным трижды негативным раком молочной железы наибольшая эффективность отмечена после антрациклинсодержащей неoadъювантной химиотерапии по сравнению с таксансодержащей (pCR=57,1% против 9,1% ($p=0,04$)). У больных люминальным А раком молочной железы безотносительно генетического статуса отмечена высокая частота общего объективного ответа (OR) после неoadъювантной эндокринотерапии ингибиторами ароматазы в сравнении с цитотоксической терапией – 80% против 40,6% ($p=0,001$). Величина общего объективного ответа (OR) после неoadъювантной химиотерапии в группе люминального А подтипа также была выше у больных с мутациями в генах репарации ДНК по сравнению со спорадическим раком молочной железы – 58,8% против 34% ($p=0,048$).

Выводы. Наследственный рак молочной железы в подавляющем большинстве ассоциирован с мутацией *BRCA1* 5382insC. Мутации в генах репарации ДНК (*BRCA1*) представлены в качестве предиктивного фактора в достижении полного патоморфологического регресса у больных РМЖ как при трижды негативном, так и при люминальном А подтипе. Маркером высокой чувствительности к антрациклинсодержащей неoadъювантной химиотерапии по сравнению с таксансодержащими схемами у больных трижды негативным раком молочной железы является мутация *BRCA1* 5382insC.

Ключевые слова: рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, наследственный рак молочной железы.

This article presents the immediate results of neoadjuvant systemic cytotoxic therapy in patients with hereditary breast cancer.

Material and methods. In our study, a comparative analysis of the efficacy of non-adjuvant polychemotherapy in accordance with the molecular biological characteristics of 266 patients with locally advanced breast cancer T2-3N1-2M0 was performed in 45 of which the tumor was associated with a mutation in the *BRCA1*, *CHEK2* or *BLM* genes.

Results. The complete pathological response in the group of hereditary breast cancer was achieved more often than in the control group in a comparative evaluation of the immediate results of neoadjuvant chemotherapy, 17,8% vs 8,6% ($p=0,04$). The complete pathological response was recorded with presence of germinal mutations of *BRCA1* genes at 34,1%, *BLM* с. 1642C>T (Q548X) in 20% and did not occur in patients with *CHEK2* 1100delC. The incidence of complete pathological response in the group of triple negative breast cancer with the «founder mutation» was higher in comparison with the control group – 26,1% vs 7,8% ($p=0,01$). Among patients with *BRCA1* 5382insC-associated triple negative breast cancer the greatest efficacy was observed after anthracycline-containing neoadjuvant chemotherapy compared with taxane-containing chemotherapy (pCR=57,1% vs 9,1% ($p=0,04$)). A high incidence of the general objective response (OR) to neoadjuvant endocrine therapy with aromatase inhibitors in comparison with cytotoxic therapy was identified in patients with luminal A breast cancer (80% vs 40,6% ($p=0,001$)). The magnitude of the overall objective response (OR) after neoadjuvant chemotherapy was higher in patients with *BRCA1*/*CHEK2*/*BLM*-associated luminal A breast cancer compared with sporadic breast cancer – 58,8% vs 34% ($p=0,048$).

Conclusions. Hereditary breast cancer is overwhelmingly associated with *BRCA1* 5382insC mutation. The predictive value for neoadjuvant chemotherapy of triple negative and luminal A breast cancer had mutations in the *BRCA1* gene. A marker of high sensitivity to anthracycline-containing neoadjuvant chemotherapy in comparison with taxane-containing regimens in patients with triple negative breast cancer is the mutation *BRCA1* 5382insC.

Keywords: breast cancer, triple negative breast cancer, hereditary breast cancer.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто встречающимся онкологическим заболеванием в женской популяции. Несмотря на ранний скрининг, ежегодно в России диагностируется более 60 тыс. случаев РМЖ [1]. Молекулярно-генетическая гетерогенность РМЖ определяет вариабельность биологических подтипов, характеризующихся различным клиническим течением, прогнозом и долгосрочными результатами лечения [2–6]. Наследственная форма встречается в 10% случаев РМЖ и ассоциирована с наличием герминальных мутаций в генах репарации ДНК (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *RAD51*, *MERT40* и др.). К клиническим характеристикам наследственного РМЖ (НРМЖ) относят молодой возраст (до 45 лет), семейный онкологический анамнез, билатеральный рак молочной железы (БРМЖ), сочетание РМЖ и рака яичников (РЯ) [7].

По иммуногистохимическим характеристикам НРМЖ до 50–70% представлен трижды негативным биологическим подтипом [8, 9]. Клинический ответ у пациентов с мутациями *BRCA1* и *BRCA2* коррелирует с нарушением механизмов репарации ДНК [10, 11]. Вы-

явлено, что мутации в генах репарации ДНК являются значимыми предикторами ответа на антрациклин-содержащую химиотерапию [12–14]. В клинических исследованиях у больных НРМЖ менее выражен ответ на лечение при использовании препаратов, влияющих на веретено деления [15–19]. Судя по доклиническим работам, представляется, что инактивация гена *BRCA1* в результате мутации сенсibiliзирует клетки к воздействию алкилирующих антинеопластических препаратов [20]. В исследовании Schouten P.C. et al. адъювантная химиотерапия с включением карбоплатина у больных ТНРМЖ и НРМЖ улучшала отдаленные результаты лечения по сравнению с традиционными схемами CMF, EC и FEC [21]. В ряде современных работ отмечена высокая эффективность препаратов платины в неоадъювантном режиме у больных *BRCA1*-ассоциированным РМЖ [22–25].

Пока нет единого мнения о наиболее эффективной цитотоксической терапии для больных НРМЖ, а назначение препаратов платины носит рекомендательный характер. С клинической точки зрения представляет интерес влияние мутаций в генах репарации ДНК на прогноз и чувствительность к системному лечению у больных РМЖ.

Таблица 1.

Геномные праймеры к мутациям в генах репарации ДНК

Мутация	Геномные праймеры
<i>BRCA1</i> 185delAG	br1-1ws 5¢-GCTATGCAGAAAATCTTAGAGTGTC-3¢
	br1-2ms 5¢-ATGCTATGCAGAAAATCTTAGTGTC-3¢
	br1-3a 5¢ CAGTTAAGGAAATCAGCAATTACAATAG-3¢
<i>BRCA1</i> 5382insC	br1-4ws 5¢-AAGCGAGCAAGAGAATTCAG-3¢
	br1-5ms 5¢-AGCGAGCAAGAGAATTCCTCA-3¢
	br1-6a 5¢-AGAACCTGTGTGAAAGTATCTAGCACTG-3¢
<i>BRCA1</i> 4153delA	5'-GACTGCAAATACAAACACCCA-3' (common)
	5'-AGCCCGTTCCTCTTTCTTC-3'
	5'-AGCCCGTTCCTCTTTCTCA-3'
<i>BRCA2</i> 6174delT	br2-1s 5¢-CATAACCAAATATGTCTGGATTGGAG-3¢
	br2-wa 5¢-CTGATACCTGGACAGATTTCCAC-3¢
	br2-3ma 5¢-CCTGGACAGATTTCCCTTGC-3¢
<i>Nbs1</i> 657del5	Forward 5¢-TGATCTGTCAGGACGGCAG-3¢
	Reverse 5¢-CATAATACCTGTTTGGCATTC-3¢
<i>CHEK2</i> 1100delC	Common 5¢-CTGATCTAGCCTACGTGTCT-3¢
	wt 5¢-TTGGAGTGCCCAAATCAGT-3¢
	mut 5¢-CTTGGAGTGCCCAAATCAT-3¢
<i>BLMc1642</i> C>T (Q548X)	Common 5¢-TGATGGGTTGATAGGCAGC-3¢
	wt 5¢-ATGACTTAGAAAGAGAAACCC-3¢
	mut 5¢-ATGACTTAGAAAGAGAAACCT-3¢

Материал и методы

В исследование были включены 266 больных РМЖ с морфологически верифицированным диагнозом после core-биопсии и/или хирургического лечения. Критериями исключения были РМЖ у мужчин, метастатический РМЖ, рак *in situ*. Работа состояла из нескольких частей: молекулярно-генетическое тестирование, проведение сравнительного анализа эффективности неoadъювантной терапии в группах НРМЖ и СРМЖ в зависимости от молекулярно-биологических характеристик.

Молекулярно-генетический анализ генов *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *BLM*, *Nbs1*. При помощи соль-хлороформной методики из лейкоцитов крови проводилось выделение ДНК и идентификация мутаций с использованием геномных праймеров при помощи ПЦР (таблица 1).

С целью аккумуляции продуктов ПЦР проводилось 45 циклов амплификации: денатурация: 15 с при 95°C, отжиг: 30 с при 57°C, синтез: 30 с при 72°C. В результате полученный продукт реакции разделяли электрофоретическим методом в полиакриламидном геле (12%) с соответствующей идентификацией аллелей. Больные НРМЖ и спорадическим РМЖ (СРМЖ) были разделены на группы в зависимости от биологического подтипа опухоли, установленного согласно результатам иммуногистохимического исследования уровня экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), оценки сверхэкспрессии HER2 и степени гистологической злокачественности (G), которая оценивалась по системе Bloom-Richardson в модификации Ellis-Elston. Анализ уровня экспрессии ЭР и ПР в ткани опухоли проводился полуколичественным методом Allred scoring system; при оценке гиперэкспрессии HER2 (+2) выполнялся Fish-test (амплификация *c-erbB-2/HER2*). В сравниваемых группах (НРМЖ и СРМЖ) проводился ретроспективный анализ результатов проведения 4–6 циклов неoadъювантной полихимиотерапии антрациклин- и таксансодержащими схемами (FAC, FEC, CAF, AC, EC, TAC, AT, TC), схемы CMF. А также выполнена оценка эффективности неoadъювантной эндокринотерапии (летрозол

2,5 мг/сутки, эксеместан 25 мг/сутки на протяжении 3–4 месяцев) в группе люминального А РМЖ. Анализ выполнен с использованием критериев эффективности лечения солидных опухолей по шкале RECIST. Полный патоморфологический регресс (pCR) регистрировался при наличии 5 степени шкалы патоморфоза по классификации Miller и Payne. В статистической обработке полученных данных использовался точный метод Фишера (для сравнения малых групп), критерий Пирсона (Хи-квадрат), определение достоверности различий в сравниваемых группах проводилось с помощью log-rank test.

Результаты

В группе СРМЖ антрациклинсодержащие схемы получили 77 больных, таксансодержащие – 80 пациенток, химиотерапия по схеме CMF была проведена 64 больным. В группе НРМЖ антрациклинсодержащую химиотерапию получили 19 пациенток, таксансодержащую – 18 больных, химиотерапию по схеме CMF – 8 больных. В подавляющем большинстве встречались мутации в генах *BRCA1*, *CHEK2*, *BLM*, в единичном случае – *BRCA2*, *Nbs1*. При сравнении частоты общего объективного ответа (OR), представленной в таблице 2, безотносительно представленных выше схем неoadъювантной терапии, показатель оказался выше в группе НРМЖ по сравнению с группой СРМЖ – 66,7% (у 30 из 45 больных) против 58,8% (у 130 из 221 больной), соответственно ($\chi^2=0,95949$, $p=0,08$).

Частота полного патоморфологического регресса (pCR) была статистически достоверно выше при НРМЖ по сравнению с контрольной группой 17,8% (у 8 из 45 больных) и 8,6% (у 19 из 221 больной), соответственно ($\chi^2=3,45507$, $p=0,04$).

В ходе исследования проведено сравнение непосредственных результатов различных схем неoadъювантной химиотерапии у больных НРМЖ, ассоциируемым с мутациями в генах *BRCA1*, *CHEK2*, *BLM*, *BRCA2*, *Nbs1*. Клинический ответ (OR) при использовании таксансодержащих схем (TAC, AT, TC) составил 50% (у 9 из 18 больных), антрациклинсодержащих схем (FAC, FEC, CAF, AC, EC) – 73,7% (у 14 из 19 больных) и

Таблица 2.

Общий клинический ответ на неoadъювантную химиотерапию при спорадическом и наследственном РМЖ

Общий ответ	Спорадический РМЖ		Наследственный РМЖ		p
	n=221	%	n=45	%	
Полный регресс	18	8,1	5	11,1	0,08
Частичный регресс	112	50,7	25	55,6	
Стабилизация	71	32,1	13	28,9	
Прогрессирование	20	9	2	4,4	

режима CMF – 87,5% (у 7 из 8 больных); соответственно, в первой группе в 11,1% случаев было отмечено прогрессирование заболевания (PD) (рис. 1).

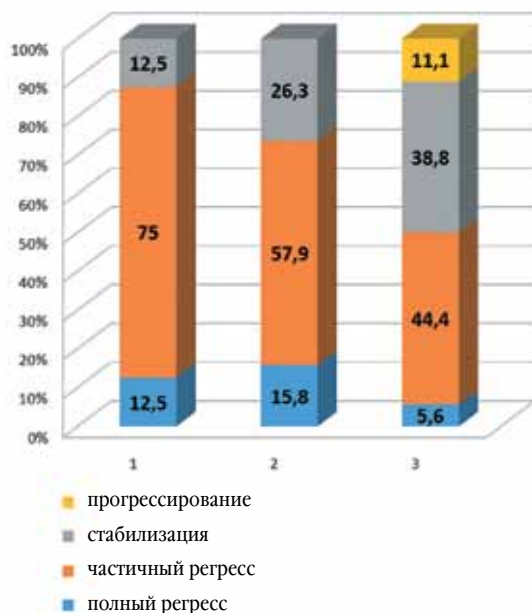


Рис. 1. Общий ответ на неoadъювантную полихимиотерапию у больных НРМЖ

Полный патоморфологический регресс (pCR) достигнут у 21% больных, получавших антрациклинсодержащие схемы, у 5,6% – таксансодержащую химиотерапию, у 12,5% – схему CMF соответственно ($p > 0,05$). Полученные результаты позволяют предположить низкую чувствительность опухолей с мутацией в генах репарации ДНК к таксансодержащим режимам, представленную в работах Byrski T. et al. (2010), Clergue O. et al. (2015). Кроме того, у 1 пациентки полный патоморфологический регресс (pCR) был достигнут после комбинированной неoadъювантной терапии – 4 циклов химиотерапии по схеме FAC с последующей лучевой терапией; у 1 больной – после 3 циклов доксорубина (60 мг/м^2) + таксола (150 мг/м^2), 4 циклов таксола (175 мг/м^2) и 3 циклов CMF (исследование NOAH). Полученные результаты свидетельствуют о высокой химиочувствительности клеток с дефектом генов-супрессоров к цитотоксической системной терапии.

Сравнительная оценка ближайших результатов неoadъювантной химиотерапии у больных НРМЖ в зависимости от мутаций в генах BRCA1, CHEK2 и BLM

В работе оценены ближайшие результаты неoadъювантной химиотерапии стандартными схемами в зависимости от наиболее часто встречающихся мутаций в генах репарации ДНК у больных НРМЖ IIА–III стадий. В исследование включена 31 пациентка с мутациями в гене BRCA1 (28 BRCA1 5382insC, 1 BRCA1 del4153-1, и 2 BRCA1 185delAG), 7 – с CHEK2

1100C, 5 – сBLM. При мутациях в гене BRCA1 общий объективный ответ (OR) после неoadъювантной химиотерапии составил 61,3% случаев (у 19 из 31 больной). Общий объективный ответ (OR) после антрациклинсодержащей химиотерапии составил 71,4% (у 10 из 14 больных) и был выше по сравнению с таксансодержащей химиотерапией – 36,4% (у 4 из 11 больных) соответственно, ($\chi^2=3,07387$, $p=0,07$). В группе больных, получавших неoadъювантную химиотерапию по схеме CMF, частичный регресс (PR) равнялся 83,3% (у 5 из 6 больных). Прогрессирование заболевания (PD) было зарегистрировано в 6,4% (у 2 из 31 больной) после таксансодержащей неoadъювантной химиотерапии (рис. 2).

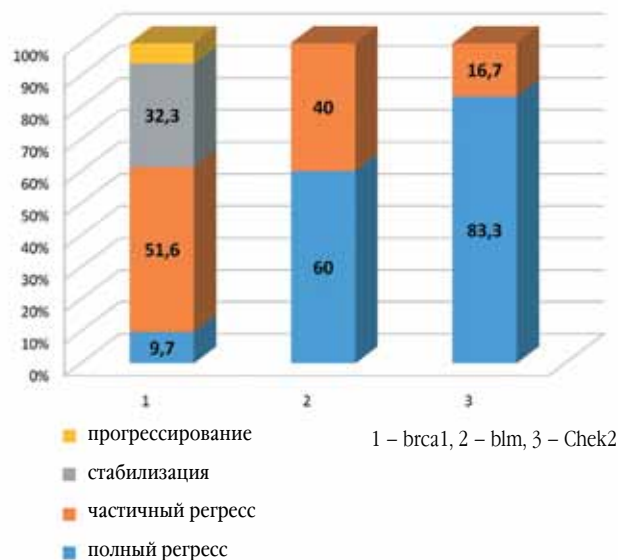


Рис. 2. Общий ответ на неoadъювантную химиотерапию у больных НРМЖ в зависимости от варианта мутации

Полный патоморфологический регресс (pCR) у больных BRCA1-ассоциированным РМЖ был достигнут в 22,6% случаев (у 7 из 31 больной), из них у 4 больных – после антрациклинсодержащих схем, у 1 – после CMF, у 1 – после TAC и у 1 пациентки после 10 циклов неoadъювантной химиотерапии с включением паклитаксела, доксорубина и схемы CMF ($p > 0,1$). Иначе говоря, при BRCA1-ассоциированном РМЖ наибольшая эффективность отмечалась на фоне неoadъювантной антрациклинсодержащей химиотерапии: частота полного патоморфологического регресса (pCR) составила 19,4%, что подтверждается результатами исследований Byrski T. et al. (2010) – 22%. Показатель лечебного патоморфоза (pCR) в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ был закономерно выше при сравнении с контрольной группой – 22,6% (у 7 из 31 больной) против 8,6% (у 19 из 221 больной) соответственно, ($\chi^2=5,74508$, $p=0,02$), что согласуется с данными Charpuis P.O. et al. (2002) – 44% против 4% ($p=0,009$) [13].

При CHEK2-ассоциированном РМЖ общий объективный ответ (OR) составил 83,3% (у 5 из 6 больных) после неoadъювантной терапии различными режимами

ми (у 1 больной после химиотерапии по схеме CMF, у 4 – после антрациклин- и таксансодержащих схем), стабилизация опухолевого процесса (SD) зарегистрирована в 16,7% (у 1 из 6 больных) после химиотерапии по схеме CMF (рис. 2). У одной больной люминальным *АСНЕК2*-ассоциированным РМЖ был получен частичный клинический ответ на фоне эндокринотерапии летразолом. Полный патоморфологический регресс (pCR) достигнут не был, но у двух больных с дефектом гена *СНЕК2* определялись единичные опухолевые клетки после неoadъювантной химиотерапии.

Общий объективный ответ (OR) у больных с мутацией в гене *BLM* был получен в 60% случаев (у 3 из 5 больных) без различий в используемой неoadъювантной химиотерапии; стабилизация заболевания (SD) – в 40% (у 2 из 5 больных) после таксансодержащих схем (рис. 2). Полный патоморфологический регресс (pCR) был достигнут у 20% (у 1 из 5 больных) после последовательного использования неoadъювантной химиотерапии (4 циклов схемы FAC) и лучевой терапии.

Тем не менее, в соответствии с представленными данными весьма перспективным и интересным представляется дальнейшее проспективное исследование эффективности различных современных схем химиотерапии НРМЖ в рамках большей когорты.

Анализ эффективности неoadъювантной системной терапии трижды негативного подтипа в группе НРМЖ и СРМЖ

С целью определения предсказывающей значимости мутаций генов-супрессоров проведено сравнение ближайших результатов неoadъювантной химиотерапии ТНРМЖ (средний возраст включенных в исследование пациентов СРМЖ составил 50 лет, с «founder-мутациями» – 45 лет). Величина общего объективного ответа (OR) при *BRCA1/СНЕК2/BLM*-ассоциированном ТНРМЖ равнялась 69,6% (у 16 из 23 больных), при спорадическом – 53,6% (у 67 из 125 больных), различие близкое к статистически достоверному ($p=0,06$). Частота полного патоморфологического регресса (pCR) на фоне неoadъювантной химиотерапии (безотносительно применяемой схемы) в группе ТНРМЖ с «founder-мутациями» оказалась статистически достоверно выше, чем в группе СРМЖ – 30,4% (у 7 из 23 больных) и 7,8% (у 9 из 116 больных), соответственно ($\chi^2=9,68980$, $p=0,004$). В подавляющем большинстве случаев полный патоморфологический регресс (pCR) был ассоциирован с мутацией *BRCA1* (85,7%) и единожды – с мутацией в гене *BLM* (14,3%).

Полный патоморфологический регресс (pCR) был выше при *BRCA1 5382insC*-ассоциированном ТНРМЖ по сравнению с контрольной группой 26,1% и 7,8%, соответственно ($\chi^2=6,69782$, $p=0,01$). При спорадическом ТНРМЖ наблюдалась низкая частота полного патоморфологического регресса (pCR) среди больных, получавших таксансодержащую химиотерапию, –

1,9% (у 1 из 54 больных) и режим CMF – 9,4% (у 3 из 32 больных) по сравнению с антрациклинсодержащими схемами – 12,8% (у 5 из 39 больных) соответственно ($p=0,1$). Частота полных патоморфологических регрессов (pCR) у больных наследственным ТНРМЖ была выше в группе антрациклинсодержащей по сравнению с таксансодержащей химиотерапией – 57,1% (у 4 из 7 больных) и 9,1% (у 1 из 11 больных), соответственно ($\chi^2=4,01514$, $p=0,04$). Наибольшая эффективность при *BRCA1*-ассоциированном РМЖ отмечена после неoadъювантной антрациклинсодержащей химиотерапии – 28,6%, что согласуется с результатами Byrski T. et al. (2010) – 22% [17].

Анализ эффективности неoadъювантной системной терапии люминального А подтипа в группе НРМЖ и СРМЖ

Неoadъювантную химиотерапию (4–6 циклов) получили 47 больных местнораспространенным люминальным А подтипом СРМЖ (средний возраст равнялся 53 годам) и 17 больных – в группе *BRCA1/СНЕК2/BLM*-ассоциированного РМЖ (средний возраст составил 43 года). При оценке ближайших результатов неoadъювантной химиотерапии величина общего объективного ответа (OR) люминального А подтипа в группе *BRCA1/СНЕК2/BLM*-ассоциированного РМЖ была выше по сравнению с СРМЖ – 58,8% (у 10 из 17 больных) и 34% (у 16 из 47 больных), соответственно ($\chi^2=3,17839$, $p=0,048$). В группе люминального А подтипа РМЖ таксансодержащую химиотерапию в неoadъювантном режиме получили 30 пациенток, общий объективный ответ (OR) при спорадической форме составил 32% (у 8 из 25 больных) и был меньше, нежели в группе *BRCA1/СНЕК2/BLM*-ассоциированного РМЖ, – 40% (у 2 из 5 больных) соответственно, без достижения статистически достоверного различия ($\chi^2=0,12000$, $p=0,1$). Антрациклинсодержащие схемы в неoadъювантном режиме получили 32 пациентки, общий объективный ответ (OR) чаще встречался в группе больных РМЖ с мутациями *BRCA1*, *СНЕК2*, *BLM* по сравнению с СРМЖ – 60% (у 6 из 10 больных) против 36,4% (у 8 из 22 больных), статистически значимого отличия не выявлено ($\chi^2=1,56075$, $p=0,1$). У 2 больных РМЖ (Т2N1-2, средний возраст – 47 лет) с мутациями в генах *BRCA1 5382insC* и *СНЕК2*, получавших в неoadъювантном режиме химиотерапию по схеме CMF, был достигнут общий объективный ответ (OR). При сравнении частоты полных морфологических регрессов (pCR) после неoadъювантной химиотерапии люминального А подтипа в группах спорадического и *BRCA1/СНЕК2/BLM*-ассоциированного РМЖ статистически значимой разницы не получено – 2,1% и 5,9% соответственно ($\chi^2=0,58137$, $p=0,3$).

Неoadъювантную эндокринотерапию ингибиторами ароматазы (летрозол, эксместан) получили 20 больных местно-распространенным люминальным А подтипом (средний возраст составил 64 года), из них

2 – с мутациями в генах наследственного рака (*BRCA1* 5382insC и *CHEK2*). Среди больных люминальным А СРМЖ общий объективный ответ (OR) был достигнут в 77,8% случаев (у 14 из 18 больных); в группе *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ общий объективный ответ (OR) получен у обеих больных. Полный патоморфологический регресс (pCR) встречался крайне редко и только в группе люминального А СРМЖ – 5,6%.

Согласно выполненной работе, у больных люминальным А РМЖ, безотносительного генетического тестирования, наблюдалась более высокая частота общего объективного ответа (OR) на неoadъювантную эндокринотерапию ингибиторами ароматазы в сравнении с цитотоксической терапией – 80% против 40,6% ($p=0,001$). В группе СРМЖ подтверждено преимущество эндокринотерапии над химиотерапией: общий объективный ответ (OR) равнялся 77,8% против 34% ($\chi^2=10,01745$, $p=0,001$). Среди небольшой выборки люминального А *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ прослеживалась аналогичная тенденция – 100% (у 2 больных) против 58,8% (у 10 из 17 больных) соответственно ($\chi^2=1,30392$, $p=0,3$).

По результатам однофакторного анализа предиктивное значение у больных с герминальными мутациями в генах *BRCA1*, *CHEK2*, *BLM* в достижении полного патоморфологического регресса (pCR) имело высокую степень гистологической злокачественности (G3) по сравнению с низкой и средней (G1, G2) – 25,9% (у 7 из 27 больных) и 5,6% (у 1 из 18 больных), соответственно ($\chi^2=3,06588$, $p=0,07$), а также трижды негативный подтип по сравнению с люминальным А подтипом РМЖ – 30,4% (у 7 из 23 больных) и 5,9% (у 1 из 17 больных), соответственно ($\chi^2=3,68286$, $p=0,05$).

Заключение

При неoadъювантной химиотерапии *BRCA1/CHEK2/BLM*-ассоциированного РМЖ предсказывающее значение в достижении полного патоморфологического регресса (pCR) имеет принадлежность к трижды негативному биологическому подтипу. В соответствии с полученными в ходе исследования результатами установлено, что, несмотря на агрессивное клиническое течение и неблагоприятный прогноз ТНРМЖ, мутация *BRCA1* 5382insC является предиктором высокой чувствительности к цитотоксической системной терапии. Выявлено её предсказывающее значение в достижении полного патоморфологического регресса у больных ТНРМЖ при антрациклин-содержащей химиотерапии по сравнению с таксансодержащими схемами. Следует отметить, что у больных местно-распространенным люминальным А подтипом РМЖ, безотносительно генетического статуса, в неoadъювантном режиме наиболее эффективным было использование эндокринотерапии по сравнению с химиотерапией ($p=0,001$), в тоже время в группе, получившей неoadъювантную химиотерапию, величина общего объективного ответа оказалась выше при наличии «founder-мутаций», нежели в контрольной группе. Представлены предсказывающие факторы в достижении полного патоморфологического регресса (низкая степень гистологической дифференцировки, трижды-негативный биологический подтип) у больных НРМЖ. Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности клеток с дефектом гомологичной рекомбинации к цитотоксической системной терапии и позволяют рассматривать мутацию *BRCA1* 5382insC в качестве независимого предиктивного фактора.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – М., 2014. – С. 46–142.
2. Семглазов В.Ф., Семглазов В.В., Дашиян Г.А. Обоснование международных стандартов лечения операбельных форм рака молочной железы: пособие для врачей. – СПб., 2009. – С. 3–17.
3. Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.V., Dressler L.G. et al. Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study // JAMA. – 2006. – Vol. 295, № 21. – P. 2492–2502.
4. Choi J., Kim do H., Jung W.H., Koo J.S. Differential expression of immune-related markers in breast cancer by molecular phenotypes // Breast. Cancer Res. Treat. – 2013. – Vol. 137, № 2. – P. 417–229.
5. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours // Nature. – 2000. – Vol. 406, № 6797. – P. 747–752.
6. Parise C.A., Bauer K.R., Brown M.M., Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999–2004 // Breast J. – 2009. – Vol. 15, № 6. – P.593–602.
7. Atchley D.P., Albarracin C.T., Lopez A. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2008. – Sep. 10. – Vol. 26, № 26. – P. 4282–8.
8. Foulkes W.D., Stefanson I.M., Chappuis P.O. et al. Germline BRCA1 mutations and basalepithelial phenotype in breast cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – № 95. – P. 1482–1485.
9. Lacroix M., Leclercq G. The «portrait» of hereditary breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. – 2005. – Vol. 89, № 3. – P. 297–304.

10. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 258–264.
11. Любченко Л.Н., Портной С.М., Поспехова Н.И. и др. Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы // Молекулярная медицина. – 2007. – Т. 1, № 8.
12. Petit T., Wilt M., Rodier J. et al. Are BRCA1 mutations a predictive factor for anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy response in triple negative breast cancers? // J. Clin. Oncol. – 2007. – № 25. – P. 580.
13. Chappuis P.O., Goffin J., Wong N. et al. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer // J. Med. Genet. – 2002. – № 39(8). – P. 608–610.
14. Delaloge S., Pélissier P., Kloos I. et al. BRCA1-linked breast cancer (BC) is highly more chemosensitive than its BRCA2-linked or sporadic counterparts // Ann. Oncol. – 2002. – № 13(5). – P. 34.
15. Lafarge S., Sylvain V., Ferrara M., Bignon Y.J. Inhibition of BRCA1 leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway // Oncogene. – 2001. – № 20. – P. 6597–6606.
16. Tassone P., Tagliaferri P., Perricelli A. et al. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA-defective HC1937 human breast cancer cells // Br. J. Cancer. – 2003. – № 88. – P. 1285–1291.
17. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., Grzybowska E. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy // J. Clin. Oncol. – 2010. – № 28(3). – P. 375–379.
18. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., Grzybowska E. Response to neo-adjuvant chemotherapy in women with BRCA1-positive breast cancers // Breast Cancer Research and Treatment. – 2008. – Vol. 108. – С. 289–296.
19. Clergue O., Jones N., Sévenet N., Quenel-Tueux N., Debled M. Should knowledge of BRCA1 status impact the choice of chemotherapy in metastatic breast cancer: A review // Bulletin du Cancer. – 2015. – Vol. 102 – Issue 3. – P. 245–255.
20. Bouwman P., Jonkers J. Mouse models for BRCA1 associated tumor-igenesis: from fundamental insights to preclinical utility. // Cell Cycle. – 2008. – Sep 1, Vol. 7(17). – P. 2647–53.
21. Schbouten P.C., Marmé F., Aulmann S., Sinn H.P. et al. Breast cancers with a BRCA1-like DNA copy number profile recur less often than expected after high-dose alkylating chemotherapy. // Clin Cancer Res. – 2015. – Feb 15, Vol. 21(4). – P. 763–70.
22. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients // Breast. Cancer Res. Treat. – 2014. – Vol. 147. – Issue 2. – P. 401–405.
23. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C., Wang Z.C. et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2010. – № 28. – P. 1145–1153.
24. Moiseyenko V.M., Protsenko S.A., Brezhnev N.V., Maximov S.Y. et al. High sensitivity of BRCA1-associated tumors to cisplatin monotherapy: report of two cases // Cancer Genet Cytogenet. – 2010. – № 197. – P. 91–94.
25. Имянитов Е.О., Фролова М.А., Петровский А.В. с соавт. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2014. – Т. 25, № 94 – С. 5–14.

References

1. Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. Moscow: Publishing Group of RCRC. 46-142. (In Russ).
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. 2015. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
3. Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.V., Dressler L.G. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. JAMA; 295(21): 2492-2502. doi: 10.1001/jama.295.21.2492. PMID: 16757721.
4. Choi J., Kim do H., Jung W.H., Koo J.S. Differential expression of immune-related markers in breast cancer by molecular phenotypes. Breast Cancer Res Treat; 137(2): 417-229. doi: 10.1007/s10549-012-2383-z. PMID: 23242618.
5. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature; 406(6797): 747-752. doi: 10.1038/35021093. PMID: 10963602.
6. Parise C.A., Bauer K.R., Brown M.M., Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999–2004. Breast J; 15(6): 593-602. doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00822.x. PMID: 19764994.
7. Atchley D.P., Albarracin C.T., Lopez A. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. J. Clin. Oncol., 10; 26(26): 4282-8. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6231. PMID: 18779615.
8. Foulkes W.D., Stefanson I.M., Chappuis P.O. et al. Germinale BRCA1 mutations and basalepithelial phenotype in breast cancer. J. Natl. Cancer Inst.; 95: 1482-1485. doi: 10.1369/jhc.7A7209.2007. PMID: 17625228.
9. Lacroix M., Leclercq G. The «portrait» of hereditary breast cancer. Breast Cancer Res Treat; 89(3): 297-304. doi: 10.1007/s10549-004-2172-4. PMID: 15754129.
10. Бит-Сава Е.М., Семглазов В.Ф., Имянитов Е.Н. Genotype-phenotypic correlations in patients with breast cancer with mutations BRCA1 (4153delA, 185delAG, 5382insC) // Tumors of the female reproductive system. 2014; 2: 8-12. (In Russ).
11. Бит-Сава Е.М., Белогурова М.В. Hereditary cancer of the mammary gland. Siberian Oncological Journal. 2013; 1: 75-81. (In Russ).
12. Petit T., Wilt M., Rodier J. et al. Are BRCA1 mutations a predictive factor for anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy response in triple negative breast cancers? J. Clin. Oncol.; 25: 580. doi: 10.1097/PP0.0b013e3181d24ff7. PMID: 20164691.

13. *Chappuis P.O., Goffin J., Wong N. et al.* A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. *J. Med. Genet.*; 39(8): 608-610. doi: 10.1136/jmg.39.8.608.
14. *Delaloge S., Pélissier P., Kloos I. et al.* BRCA1-linked breast cancer (BC) is highly more chemosensitive than its BRCA2-linked or sporadic counterparts. *Ann. Oncol.*; 13(5): 34. doi: 10.1186/1897-4287-5-3-119. PMID: 19765269.
15. *Lafarge S., Sylvain V., Ferrara M., Bignon Y.J.* Inhibition of BRCA1 leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway. *Oncogene*; 20: 6597-6606. doi: 10.1038/sj.onc.1204812. PMID: 11641785.
16. *Tassone P., Tagliaferri P., Perricelli A. et al.* BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA-defective HC1937 human breast cancer cells. *Br. J. Cancer*; 88: 1285-1291. doi: 10.1038/sj.bjc.6600859. PMID: 12698198.
17. *Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., Grzybowska E.* Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*; 28(3): 375-379. doi: 10.1200/JCO.2008.20.7019. PMID: 20008645.
18. *Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., Grzybowska E.* Response to neo-adjuvant chemotherapy in women with BRCA1-positive breast cancers. *Breast Cancer Research and Treatment*; 108: 289-296. doi: 10.1186/bcr3231. PMID: 22817698.
19. *Clergue O., Jones N., Sevenet N., Quenel-Tueux N., Debled M.* Should knowledge of BRCA1 status impact the choice of chemotherapy in metastatic breast cancer: a review. *Bulletin du Cancer*; 102(3): 245-255. doi: 10.1016/j.bulcan.2015.01.010.
20. *Bouwman P., Jonkers J.* Mouse models for BRCA1 associated tumor-igenesis: from fundamental insights to preclinical utility. *Cell Cycle*, 1; 7(17): 2647-53. doi: 10.4161/cc.7.17.6266. PMID: 18728395.
21. *Schouten P.C., Marme F., Aulmann S., Sinn H.P. et al.* Breast cancers with a BRCA1-like DNA copy number profile recur less often than expected after high-dose alkylating chemotherapy. *Clin Cancer Res.*, 15; 21(4): 763-70. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1894. PMID: 25480832.
22. *Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al.* Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients.; 147(2): 401-405. doi: 10.1007/s10549-014-3100-x. PMID: 25129345.
23. *Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C., Wang Z.C. et al.* Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.*; 28: 1145-1153. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4725. PMID: 20100965.
24. *Moiseyenko V.M., Protsenko S.A., Brezbnnev N.V., Maximov S.Y. et al.* High sensitivity of BRCA1-associated tumors to cisplatin monotherapy: report of two cases. *Cancer Genet Cytogenet*; 197: 91-94. doi: 10.1186/1897-4287-9-5. PMID: 21819606.
25. *Ignatova E.O., Frolova M.A., Petrovsky A.V. et al.* Herald of the RCRC. N.N. Blokhin RAMS; 25(94): 5-14. (In Russ).