

¹ Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
«Научный медицинский
исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава РФ
(Москва, Россия)

² Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
«Центральная клиническая
больница с поликлиникой»
Управления делами
Президента Российской
Федерации
(Москва, Россия)

ПРИМЕНЕНИЕ НЕОАДЪЮВАННОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ ЛЮМИНАЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Я.И. Кочеткова^{1,2}, М.Б. Стенина¹, А.В. Петровский¹, Т.А. Титова¹,
Я.В. Вишневская¹, М.А. Фролова¹

THE USE OF NEOADJUVANT HORMONE THERAPY IN LOCALLY ADVANCED LUMINAL BREAST CANCER

Я.И. Кочеткова^{1,2}

Врач-онколог отделения противоопухолевого лекарственного лечения
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ;
аспирант отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2
ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ,
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23.
ORCID: 0000-0002-3830-7433.

М.Б. Стенина¹

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения
противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «Научный медицинский
исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ,
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23.
ORCID: 0000-0001-5304-9682

А.В. Петровский¹

Доктор медицинских наук, заместитель директора по образовательной
деятельности, заведующий отделом онкомаммологии ФГБУ «Научный медицинский
исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ,
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23.
ORCID: 0000-0003-0991-7248.

Т.А. Титова¹

Кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения противоопухолевой
лекарственной терапии №1 ФГБУ «Научный медицинский исследовательский
центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ,
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23.
ORCID: 0000-0002-5039-6360.

Я.В. Вишневская¹

Кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического
отделения ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ,
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23.
ORCID: 0000-0002-8057-376X.

М.А. Фролова¹

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения
противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «Научный медицинский
исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ,
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23.
ORCID: 0000-0002-8149-0085.

Y.I. Kochetkova^{1,2}

Oncologist, Department of Chemotherapy, Central Clinical Hospital of the Presidential
Administration of the Russian Federation; Post-graduate student, Department of
Chemotherapy №2, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical
Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse, 23.
ORCID: 0000-0002-3830-7433.

M.B. Stenina¹

Doctor of medicine, PhD, Leading Researcher, Department of Chemotherapy №1, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse, 23.
ORCID: 0000-0001-5304-9682

A.V. Petrovsky¹

Doctor of medicine, PhD, Associate Director for Educational Activities, Head of the Department of Oncomammology, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation.
115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse, 23.
ORCID:0000-0003-0991-7248.

T.A. Titova¹

Candidater of medicine, PhD, Researcher, Department of Chemotherapy №1, Federal State Budgetary Institution

«N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation.
115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse, 23.
ORCID:0000-0002-5039-6360.

Y.V. Vishnevskaya¹

Candidate of Medical Science, pathologist of the Pathoanatomical Department, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation.
115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse, 23.
ORCID:0000-0002-8057-376X.

M.A. Frolova¹

Doctor of medicine, PhD, Leading Researcher, Department of Chemotherapy №1, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation.
115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse, 23.
ORCID: 0000-0002-8149-0085.

Актуальность. Для неoadъювантной лекарственной терапии местнораспространенного рака молочной железы (в том числе люминального HER2-негативного его подтипа) традиционно используется химиотерапия. Однако в последнее время появляются данные и о возможности использования неoadъювантной гормонотерапии (НГТ) у данной категории больных. Таким образом, необходима разработка дифференцированного подхода к тактике неoadъювантной лекарственной терапии при люминальном HER2-негативном подтипе РМЖ с учетом его высокой гетерогенности. Целью нашего исследования было изучение эффективности НГТ у больных с потенциально высокогормоночувствительными опухолями.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие больные с местнораспространенными стадиями (T2-4N2-3M0) гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы с высоким уровнем экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (ПП) (7–8 баллов по Allred) и низким уровнем индекса пролиферации Ki67 (<30%), которые получали в предоперационном периоде неoadъювантную гормонотерапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы.

Результаты. Из 60 больных, включенных в исследование, операбельного состояния достигли 96,7% (2 больные были переведены на химиотерапию). Из них полный ответ на лечение был достигнут у 2-х пациентов (3,3%), стабилизация наступила у 13 (21,7%), частичный ответ наблюдался у 43 (71,7%). Прогрессирование заболевания в виде отдаленных метастазов выявлено у 5/60 (8,3%). При медиане времени наблюдения, которая составила 39 месяцев (6–109), 4-х летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 93,6%. Адьювантная химиотерапия (АХТ) была проведена 23 пациентам из 58 (39,7%) больных; у 4-х из этой группы развилось прогрессирование заболевания. Из 35 больных, не получавших АХТ, случаев прогрессирования не отмечено.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности НГТ у больных люминальным HER2-негативным РМЖ с вышеуказанными характеристиками опухолевого процесса.

Ключевые слова: Неoadъювантная гормональная терапия, люминальный рак молочной железы.

Background. Chemotherapy is used for neoadjuvant systemic therapy of locally advanced breast cancer, including the luminal HER2-negative subtype. However, there is evidence suggesting the possibility of using neoadjuvant hormone therapy (NGT) in this category of patients. It is necessary to develop a differentiated approach of neoadjuvant systemic therapy for the highly heterogeneous luminal HER2-negative breast cancer. The aim of our study was to understand the effectiveness of NGT in patients with potentially highly hormone-sensitive tumors.

Materials and methods. The study involved patients with locally advanced stages (T2-4N2-3M0) of hormone-dependent HER2-negative breast cancer with a high level of expression of estrogen and progesterone receptors (7–8 points according to Allred) and a low level of index Ki67 (<30%) who received NGT with tamoxifen or aromatase inhibitors in the preoperative period.

Results. Sixty patients were included in the study, 96.7% of them achieved operable condition (2 patients were transferred to chemotherapy). Complete clinical response was achieved in 2 patients (3.3%), stabilization in 13 (21.7%), and a partial response in 43 (71.7%). The progression of the disease was detected in 5/60 (8.3%). With a median follow-up time of 39 months (6–109), the 4-year disease-free survival was 93.6%. Adjuvant chemotherapy (ACT) was given to 23/58 (39.7%) patients, among them 4 developed disease progression. Of the 35 patients who did not receive ACT, no cases of progression were noted.

Conclusions. Our results demonstrate high effectiveness of NGT in patients with luminal HER2 negative breast cancer with the above characteristics of tumor biology.

Key words: Neoadjuvant endocrine therapy, luminal breast cancer.

Введение

Неoadъювантная химиотерапия (НХТ) широко используется при местнораспространенном первично неоперабельном раке молочной железы различных подтипов, включая его люминальный HER2-негативный вариант. Ее целью является уменьшение отека кожи молочной железы (при T4), размеров опухолевого узла, регионарных лимфоузлов и, как следствие, перевод опухоли в операбельное состояние. Однако РМЖ – это гетерогенное заболевание с различной чувствительностью к тем или иным вариантам терапии. И в первую очередь это относится к люминальному HER2-негативному подтипу, который составляет 60–70% случаев всех инвазивных РМЖ. Опухоли данного подтипа существенно отличаются по уровню экспрессии РЭ и РП, степени злокачественности, пролиферативной активности. Существует люминальный А-подтип с высокой экспрессией РЭ, РП и низким уровнем Ki67. Эти опухоли в большинстве случаев высокочувствительны к гормонотерапии. Обратная картина наблюдается при люминальном В подтипе, который характеризуется низким уровнем РЭ и/или РП, высокой пролиферативной активностью и высокой чувствительностью к химиотерапии. Кроме того, имеется большой процент промежуточных опухолей, которые сложно отнести к люминальному А- или В-подтипу. Как следствие, такие опухоли характеризуются малопредсказуемой чувствительностью к химио- и гормонотерапии. Таким образом, НГТ может рассматриваться как один из вариантов лечения при местнораспространенном люминальном HER2-негативном подтипе. Однако до настоящего времени НГТ в основном применяется только у пожилых больных и у больных с выраженной сопутствующей патологией.

Между тем НГТ уже давно изучается в клинических исследованиях. Одно из первых исследований, изучавшее НГТ, включало 337 женщин в постменопаузе с РЭ(+) и/или РП(+) РМЖ. Пациентки были рандомизированы на получение летрозолола или тамоксифена в течение четырех месяцев. Общая частота объективного ответа, оцененного пальпаторным методом, была статистически значимо выше в группе летрозолола (55%) по сравнению с тамоксифеном (36%) ($p < 0,001$). При оценке методом УЗИ были получены результаты: 35% против 25% ($p = 0,042$), а при оценке методом маммографии – 34% против 16% ($p < 0,001$). Органосохраняющее лечение удалось выполнить 45% пациентам против 35% ($p = 0,022$) соответственно [1].

В рандомизированном исследовании IMPACT [2] проводилось сравнение эффективности трехмесячной гормонотерапии анастрозолом и тамоксифеном, а также комбинации обоих препаратов. Включались больные операбельным или местнораспространенным условно-операбельным РЭ+РМЖ. Всего было включено 330 больных: в группу с анастрозолом – 113,

в группу с тамоксифеном – 108, в группу с анастрозолом и тамоксифеном – 109. Клинический эффект был получен в 37%, 36% и 39% случаев соответственно; прогрессирование болезни – в 8%, 5% и 5% случаев соответственно; органосохраняющие операции были выполнены в 44%, 31% и 24% соответственно (все различия статистически незначимы).

Тем не менее наибольший интерес представляют исследования, сравнивающие эффективность НГТ и НХТ. Первым таким рандомизированным исследованием в мире стало исследование В.Ф. Семиглазова [3], в котором сравнивалась эффективность НГТ ингибиторами ароматазы в течение 3-х месяцев ($n = 121$) и 4-х циклов НХТ по схеме доксорубин 60 мг/м² + паклитаксел 200 мг/м² 1 раз в 3 недели ($n = 118$) у больных РЭ+РМЖ в постменопаузе. Частота объективных ответов составила 64,5% в группе НГТ и 63,6% в группе НХТ, органосохраняющие операции были выполнены 33% и 24% больных соответственно. Частота достижения полной патоморфологической регрессии (пПР) была низкой в обеих группах и составила 3 и 6% соответственно.

В метаанализе, включающем три исследования по сравнению эффективности НГТ и НХТ, не было продемонстрировано существенной разницы в частоте клинического ответа (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,50–2,35; $p = 0,85$; $n = 378$), частоте объективного ответа, оцененного радиологическими методами (95% ДИ 0,92–2,07; $p = 0,12$; $n = 378$), пПР (95% ДИ 0,62–6,39; $p = 0,25$; $n = 378$) или частоте выполнения органосохраняющих операций (95% ДИ 0,41–1,03; $p = 0,07$; $n = 334$). Однако, как и ожидалось, токсичность в группе НХТ была значительно выше во всех 3-х исследованиях [4].

К сожалению, исследований, в которых оценивались бы отдаленные результаты лечения с применением НГТ в сравнении с НХТ, практически не проводилось, что, по-видимому, и останавливает большинство клиницистов от широкого применения данного метода. Кроме того, открытым остается вопрос о наиболее приемлемых конечных точках в исследованиях по НГТ. Если при тройном негативном и HER2-позитивном подтипах высока вероятность достижения пПР при проведении неoadъювантной химио- или химиотаргетной терапии, причем данный показатель является признанным критерием, коррелирующим с выживаемостью, то при люминальном HER2-негативном подтипе частота достижения пПР остается низкой при проведении как НГТ, так и НХТ. В качестве возможных конечных точек рассматриваются такие показатели, как динамика Ki67, индекс REPI, индекс CPS-EG. Кроме того, не определены критерии назначения адъювантной химиотерапии после проведения НГТ.

Предоперационный индекс REPI оценивает различные характеристики резидуальной опухоли, которым присваивается определенное количество баллов (см. табл. 1). По сумме баллов вычисляется значение

индекса RERI для каждой конкретной пациентки. Индекс был проанализирован в исследовании IMPACT [2]. Была подтверждена статистически значимая связь между риском рецидива и величиной индекса RERI ($p=0,002$). Безрецидивная выживаемость (рис. 1) была значительно хуже в группе с высоким RERI, чем в группе с низким RERI ($p=0,013$).

Таблица 1.

Определение предоперационного прогностического индекса RERI

Факторы оценки индекса RERI	Баллы
Размер остаточной опухоли	
ypT1/2	0
ypT3/4	3
Поражение лимфатических узлов	
N0	0
N1-3	3
Уровень Ki67	
0%-2,7%	0
>2,7%-19,7%	1
>19,7%-53,1%	2
>53,1%	3
Экспрессия PЭ	
0-2	3
3-8	0

Еще одним возможным калькулятором для оценки прогноза заболевания может быть шкала CPS+EG, которая включает в себя оценку исходной клинической стадии, патоморфологической стадии заболевания после ПХТ (с включением антрациклинов и таксанов), уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов и степени злокачественности конкретной опухоли (см. табл. 2).

По сумме этих баллов можно определить прогноз 5-летней выживаемости без риска развития отдален-

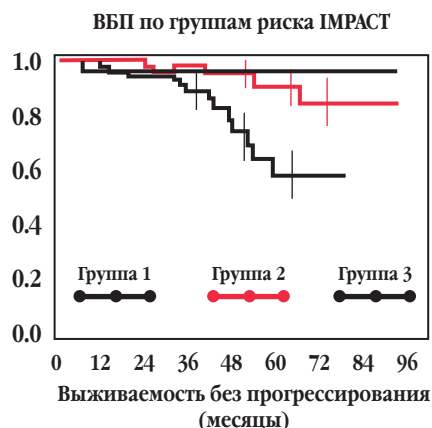


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования в группах с различным значением RERI в исследовании IMPACT (группа 1 – 0 баллов, группа 2 – 1-3 балла, группа 3 – ≥4 баллов)

ных метастазов. Так, 5-летняя БРВ для PЭ(+)/HER2(-) опухолей ($n=2454$) при сумме баллов 0 составила 94%, 1 – 89%, 2 – 81%, 3 – 70%, 4 – 52%, 5 – 28%. 5-летняя ОВ для той же группы пациентов при сумме баллов 0 составила 98%, 1 – 94%, 2 – 89%, 3 – 81%, 4 – 64%, 5 – 30% (ДИ 95%) [5].

В последние годы интерес к НГТ стал возрастать. По-видимому, это связано с исследованиями по раннему люминальному HER2-негативному РМЖ, результаты которых показали, что при опухолях с низким и промежуточном риском рецидива, оцененным по генетическим тестам MammaPrint и Oncotype DX (в том числе и при N+) добавление адъювантной химиотерапии к гормонотерапии не приводит к улучшению показателей выживаемости.

Так, в исследование с использованием теста Oncotype DX были включены пациентки с местнораспространенным PЭ(+) РМЖ, которые при оценке рецидива (RS) <11 получали НГТ (группа А, $n=12$); при RS >26 – НХТ (группа D, $n=14$), а пациентки с RS в диапазоне 11–25 были рандомизированы на получение НГТ (группа В, $n=18$) или НХТ (группа С, $n=11$). В группе А частота объективных ответов составила 83,3% (полных 8,3%, частичных – 75%), в группе D – 92,9% (полных 28,6, частичных – 64,3%), в группе

Таблица 2.

Определение прогноза по шкале CPS + EG

Клиническая стадия	Балл	Патоморфологическая стадия	Балл	Опухолевый маркер	Балл
I	0	0	0	PЭ отриц.	1
IIA	0	I	0	G3	1
IIIB	1	IIA	1		
IIIC	1	IIIB	1		
IIIB	2	IIIC	1		
IIIC	2	IIIB	1		
		IIIC	2		

В – 50% (полных 22,2%, частичных – 27,8%), в группе С – 72,7 (полных 36,4%, частичных – 36,4%, $p=0,0490$). Частота пПР в первичной опухоли в группе А составила 8,3%, в группе В – 6,0%, в группе С – 0%, в группе D – 21,4%. Однако частота пПР в первичной опухоли и лимфоузлах в группах А, В, С составила 0%, в группе D – 14,3%. Частота выполнения органосохраняющих операций в группе А составила 75,0%, в группе В – 72,2%, в группе С – 63,6%, в группе D – 57,1%. Авторы пришли к выводу, что для пациенток с RS 25 и менее НГТ является оптимальной опцией лечения, однако чтобы подтвердить данную гипотезу, нужно провести более масштабное исследование [6].

Таким образом, на сегодняшний день становится очевидно, что выбор тактики неoadъювантной лекарственной терапии при местнораспространенном люминальном HER2-негативном РМЖ требует дифференцированного подхода с учетом наших знаний о гетерогенности данного подтипа и результатов исследований по адъювантной терапии. Так не подлежит сомнению, что требуется проведение дальнейших исследований по изучению роли НГТ при люминальном HER2-негативном РМЖ.

Наше исследование направлено на индивидуализацию подходов к выбору неoadъювантной лекарственной терапии, поиск предиктивных и прогностических маркеров, оптимизацию выбора тактики адъювантной лекарственной терапии после проведенной предоперационной терапии.

Материалы и методы

В наше исследование, проведенное на базе ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, были включены больные местнораспространенным люминальным HER2-негативным РМЖ (стадии T2-4N2-3M0), получавшие лечение с 2011 по 2023 гг. Они были разделены на 3 группы в зависимости от уровня экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, Ki67 и, как следствие, потенциальной гормоно- и химиочувствительности. В первую группу вошли больные с высоким уровнем экспрессии РЭ и РП (7–8 баллов по Allred) и низким уровнем Ki67 (<30%); все они получали НГТ. В третью группу были включены больные с низким уровнем рецепторов (РЭ и/или РП ≤6 баллов) и высоким Ki67 ≥30% или с G3 и любым уровнем рецепторов и Ki67; в этой группе все больные получали НХТ. Вторую группу составили больные, не подходящие под критерии первой и третьей групп (РЭ и РП 7–8 баллов и Ki67 ≥30% или РЭ и/или РП ≤6 баллов и Ki67 <30%). Больные второй группы получали либо НГТ либо НХТ. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

В данной статье мы анализируем результаты лечения больных первой группы. Из 60 пациентов, входивших в нее, 59 составили лица женского пола и 1 – мужского. Включенные больные получали НГТ тамоксифеном или ингибиторами ароматазы +/- го-

зерелин в стандартных для каждого препарата дозах в течение 4–10 месяцев, медиана длительности НГТ составила 6 месяцев.

На этапе скрининга проводилось полное клинико-лабораторное обследование, целью которого было уточнение степени распространения болезни, а также оценка функционального статуса пациента. Для этого после общего осмотра и физикального обследования выполнялись маммография совместно с УЗИ молочных желез и регионарных зон, УЗИ или КТ органов брюшной полости и малого таза, рентгенография или КТ органов грудной клетки, скитиграфия костей (при наличии в них очагов повышенного накопления радиофармпрепарата – рентгенография зон накопления). До начала терапии выполнялась core-биопсия опухоли молочной железы для гистологического и ИГХ-исследований. При гистологическом исследовании определялся гистологический подтип опухоли, степень злокачественности (G), содержание инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (ИОЛ), количество митозов. Перечень ИГХ показателей включал определение РЭ, РП, HER2 и Ki67. Оценка рецепторного статуса проведена по методу Allred.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 3. Основным гистологическим подтипом был инвазивный рак неспецифического типа – 46 (76,7%), дольковый рак был отмечен у 11 пациентов (18,3%), муцинозный рак – у 3 (5,0%). Все опухоли были 1–2 степени злокачественности

Таблица 3.

Характеристика пациентов

Характеристики	Количество больных (%) n=60
Возраст (полных лет), медиана	57 (30–82)
Менопауза	38 (63,3%)
Пременопауза	21 (35,0%)
Мужской пол	1 (1,7%)
Стадия	
IIВ	3 (5,0%)
IIIА	10 (16,6%)
IIIВ	39 (65,0%)
IIIС	8 (13,4%)
Характеристика первичной опухоли	
T2	8 (13,3%)
T3	5 (8,3%)
T4	47 (78,4%)
Характеристика регионарных лимфоузлов	
N0	20 (33,3%)
N1	20 (33,3%)
N2	12 (20,0%)
N3	8 (13,4%)

Степень злокачественности (G)	
1	5 (8,3%)
2	55 (91,7%)
Ki67, медиана	20 (3–29)
ИОЛ	
≤5%	39 (65,0%)
5–20%	21 (35,0%)
Вариант неoadьювантной гормонотерапии	
Тамоксифен	9 (15,0%)
Тамоксифен + Гозерелин	16 (26,7%)
ингибиторы ароматазы	33 (55,0%)
ингибиторы ароматазы + Гозерелин	2 (3,3%)

(G1 – 5 (8,3%), G2 – 55 (91,7%)). Были включены пациенты с высокой экспрессией РЭ и РП (7–8 баллов по Allred) и индексом пролиферации Ki67 <30%. Медиана Ki67 составила 20%, диапазон от 3 до 29%. ИОЛ от 5 до 20% отмечались у 21 пациента (35,0%), у 35 больных (65%) – менее 5%.

Результаты

Перевод в операбельное состояние

Первичной конечной точкой нашей работы был перевод в операбельное состояние >80% пациентов. Критериями нерезектабельности после проведения НАГТ являлись: отечность более 50% кожи молочной железы или переход на грудную стенку, конгломерат лимфоузлов в подмышечной или подключичной области, метастазы в надключичных лимфатических узлах. Во всех остальных случаях пациентки признавались операбельными. Из 60 больных, включенных в исследование, операбельного состояния достигли 96,7%. Из них полный ответ (исчезновение всех проявлений заболевания) был достигнут у 2-х больных (3,3%), стабилизация (уменьшение размеров опухолевых проявлений менее чем на 50% или увеличение не более чем на 25% от исходных размеров) – у 13 (21,7%), частичный ответ (уменьшение размеров опухолевых очагов более чем на 50% от исходных, на срок не менее 4 недель при отсутствии новых очагов поражения или увеличения ранее существовавших) – у 43 (71,7%). Смена режима понадобилось 2 пациенткам (3,3%). У одной из них было отмечено нарастание отека, у второй – увеличение размера опухолевого узла в молочной железе. Обе больные были переведены на НХТ по схеме «4 курса АС+4 курса доцетаксела», в результате чего у них все же было достигнуто операбельное состояние. Таким образом, все 60 больных были прооперированы.

Характеристика резидуальной опухоли

Оценка степени патоморфологической регрессии производилась по системе RCB, полный патоморфоз

Таблица 4.

Характеристика резидуальной опухоли, n=58*

Характеристики	Количество больных, n (%)
РЭ, баллы	
≤ 6	11 (18,9%)
7–8	47 (81,1%)
РП, баллы	
0	12 (20,7%)
3–6	30 (51,7%)
7–8	16 (27,6%)
Ki67	
медиана	8 (1–46)
<10%	28/52 (53,8%)
pN	
pN0 (включая включая полную регрессию мтс в л/узлах)	19 (32,8%)
pN1	24 (41,3%)
pN2 (4–9 л/у)	11 (19,0%)
pN3 (10+ л/у)	4 (6,9%)
Лимфоваскулярная инвазия	22 (36,7%)
ИОЛ	
≤ 5%	30 (51,7%)
5–20%	23 (39,7%)
>20%	5 (8,6%)
Индекс РЕРI	
низкий (0 баллов)	6 (10,3%)
умеренный (1–3 баллов)	17 (29,4%)
высокий (≥4 баллов)	35 (60,3%)
CPS-EG, баллы	
2	16 (27,6%)
3	37 (63,8%)
4	5 (8,6%)

* Исключены две больные, переведенные на НХТ.

на фоне НГТ получен не был. RCB I зафиксирован у 3/58 (5,2%) больных, RCB II – у 24 (41,4%) больных, RCB III – у 31 (53,4%) больных. У двоих больных, переведенных на НХТ, лечебный патоморфоз соответствовал RCB II. Характеристики резидуальной опухоли представлены в табл. 4.

На фоне предоперационной ГТ наблюдалось значимое снижение уровня Ki67. После проведенной ГТ медиана Ki67 составила 8 (1–46), при этом уровень Ki67 менее 10% отмечен более чем у половины пациентов – 28/52 (53,8%). Экспрессия РЭ осталась высокой (7–8) у большинства пациентов, снижение до 6 баллов и менее было отмечено у 11 пациентов (18,9%). Потеря экспрессии РП отмечалась в 12 случаях (20,7%), уровень 3–6 баллов был отмечен у 30 пациентов (51,7%), высокий уровень сохранился у 16 пациентов (27,6%). Наблюдалось некоторое изменение уровня ИОЛ на фоне проводимой терапии. У 30 (51,7%) пациентов уровень ИОЛ остался менее 5%, у 5 (8,6%) – повысился выше 20%.

Послеоперационная терапия и общая выживаемость

Адъювантная гормонотерапия была проведена 100% пациентов. Смена тамоксифена на ингибиторы ароматазы +/- гозерелин произошла у 17 из 24 пациентов (70%). 5 из этих пациентов были в менопаузе, но на дооперационном этапе получали тамоксифен. Практически у всех остальных пациентов (11) имело место поражение лимфатических узлов, а также RCB III, – и им всем была проведена адъювантная химиотерапия (АХТ). Всего АХТ была проведена 23 пациентам из 58 (39,7%). Режимы адъювантной ХТ: 2 курса ТС – у 1/23 больных; 4 курса АС – у 1/23 больных; 4 курса ТС – у 16/23 больных; 6 курсов ТС – у 2/23 больных; 4 курса АС + 4 курса доцетаксела – у 3/23 больных. В табл. 5. отражена характеристика пациентов, которым проводилась АХТ. В основном, это были пациенты с менее благоприятными характеристиками опухолевого процесса: поражение лимфатических узлов, большая распространенность резидуальной опухоли (RCBII-III), индекс PEPI 3 и выше и уровень Ki67 более 10%. Адъювантная лучевая терапия была проведена 57 пациентам (95%).

Таблица 5.

Характеристика пациентов, которым проводилась АХТ

АХТ	Количество больных, получавших АХТ, n (%)
Возраст, лет, медиана	53 vs 60
pN	
pN0	3/19 (15,8%)
pN1	7/24 (29,2%)
pN2-3	13/15 (86,7%)
RCB	
RCB I	0/3 (0%)
RCB II	5/24 (20,8%)
RCB III	18/31 (58,1%)
PEPI	
0-2	2/14 (14,3%)
3 и выше	21/44 (47,7%)
Ki67	
<10%	8/32 (25%)
10 и выше	15/25 (60%)

Медиана времени наблюдения составила 39 месяцев (6–109). Прогрессирование болезни было выявлено у 5/60 (8,3%): в группе менопаузальных больных – у 4-х пациентов (28,5%), в группе пременопаузальных больных – у 1 (2,6%). За период наблюдения умерла 1 пациентка (1,6%). Медиана времени до прогрессирования составила 33,6 мес (8,1–60,8), 4-х летняя БРВ – 93,6% (рис. 2).

В связи с небольшим количеством рецидивов заболевания не было обнаружено статистически значимого влияния на риск прогрессирования исходных

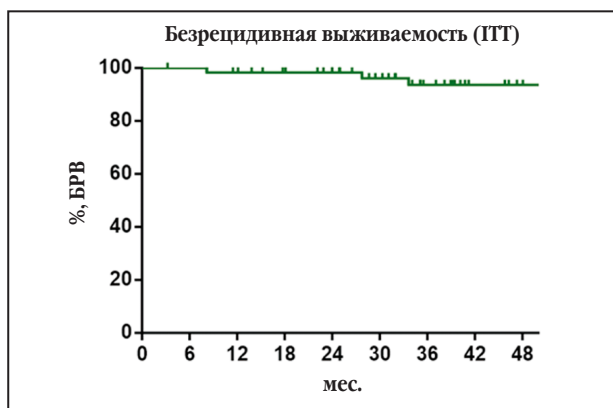


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных во всей исследуемой группе (медиана времени наблюдения 39 мес.)

клинико-морфологических факторов (возраст, стадия, степень злокачественности, исходный уровень Ki67) а также характеристик резидуальной опухоли (класс RCB, pT, pN, уровень Ki67, уровень экспрессии РЭ и РП, индекс PEPI, CPS-EG). Однако не было отмечено ни одного случая прогрессирования у больных с pN0, РЭ 7–8 баллов в резидуальной опухоли, индексом PEPI 0–2 балла.

При поданализе БРВ оказалось, что в подгруппе больных, получавших АХТ, отмечено 4/23 случая прогрессирования (17,4%), в то время как в подгруппе больных, не получавших АХТ, случаев прогрессирования выявлено не было (0/35). Также не было отмечено случаев прогрессирования у больных, получавших в качестве АХТ 4–6 курсов ХТ по схеме ТС (рис. 3).

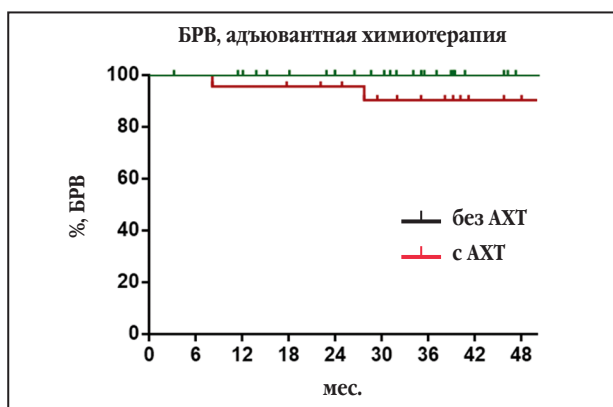


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в зависимости от проведения АХТ

Обсуждение

Выбор тактики неадъювантной и адъювантной лекарственной терапии у больных люминальным HER-негативным РМЖ в повседневной клинической практике вызывает наибольшие трудности из-за выраженной гетерогенности данного подтипа. Остается открытым и вопрос о применении НГТ, несмотря на то, что в многочисленных исследованиях была показана не меньшая эффективность данной терапии по сравнению с НХТ в отношении ЧОО

и частоты выполнения органосохраняющих операций. Кроме того, такая опция имеется и в клинических рекомендациях.

С позиций современных знаний о гетерогенности люминального подтипа, а также об отсутствии эффекта от добавления АХТ к гормонотерапии даже у части больных с N+, совершенно очевидно, что к выбору тактики неoadъювантной терапии необходимо подходить дифференцированно. И мы впервые применили такой подход. В наше исследование по НГТ вошло 60 пациентов с местнораспространенным люминальным HER2-негативным РМЖ, у которых отмечалась высокая экспрессия обоих рецепторов (по 7–8 баллов) и низкий уровень Ki67 (менее 30%) – то есть больные с потенциально высокой гормоночувствительностью. Основную долю включенных в исследование больных составили пациентки в менопаузе – 38 (63,3%), однако стоит отметить, что 21 (35,0%) пациентка была в пременопаузе, а это как раз те больные, у которых в первую очередь и обсуждается назначение химиотерапии в реальной клинической практике

Большинство больных на момент включения в исследование имели выраженную распространенность опухолевого процесса: стадии IIВ и IIС – 47 больных (78,4%), отек кожи (сТ4) был отмечен также у 47 больных, а поражение лимфоузлов (критерий сN+) – у 40 больных (66,6%). Несмотря на столь выраженную распространенность опухолевого процесса, операбельного состояния удалось достичь у 96,7% больных.

После проведенного лечения полного патоморфологического регресса не удалось достичь ни у одного пациента, что соответствует литературным данным. Резидуальная опухоль класса RCB-I отмечена лишь у 3-х больных. Таким образом, у подавляющего большинства больных класс RCB был II–III, что подтверждает необходимость поиска других критериев для оценки эффективности НГТ.

Одним из самых сложных и нерешенных вопросов при проведении НГТ является выбор тактики адъювантной лекарственной терапии. В нашем исследовании адъювантную химиотерапию получили

только около 40% больных, и в основном это были 4 курса ТС. Если говорить о критериях отбора больных для проведения АХТ, то это были больные с выраженной резидуальной опухолью (pN2-3, RCB-III, PEPI 3 и выше) и высоким уровнем Ki67. Этим, возможно, объясняется отсутствие рецидивов заболевания в группе больных, не получавших АХТ (прогностически более благоприятная группа) и их наличие в группе больных, получавших АХТ (прогностически менее благоприятная группа).

Как уже отмечалось выше, к недостаткам исследований по НГТ относится отсутствие анализа выживаемости. В нашем исследовании медиана времени наблюдения составила 39 месяцев (6–109 мес), что представляется достаточным для больных с таким распространением опухолевого процесса и, следовательно, высоким риском прогрессирования. Однако 4-х летняя БРВ все же была очень высока и составила 93,6%. И это при том, что 60% больных не получали адъювантную химиотерапию! Очень важно отметить, что на сегодняшний день ни у кого из больных, которым не была назначена АХТ, не наблюдается прогрессирование болезни. Прогрессирование болезни не отмечено также у больных, получивших 4 курса АХТ по схеме ТС.

Заключение

Таким образом, данное исследование показало, что проведение НГТ у группы пациентов с вышеперечисленными характеристиками опухолевого процесса является эффективным методом лечения, позволяющим достичь операбельного состояния более чем у 90% больных, обеспечивая высокие показатели безрецидивной выживаемости (при относительно небольшом сроке наблюдения). Проведение НГТ позволяет безопасно отказаться от проведения АХТ более чем у половины больных, а также деэскалировать объем АХТ при наличии показаний для ее проведения. Полученные результаты позволяют рассматривать НГТ в качестве приоритетной опции лечения у данной группы пациенток в менопаузе и закладывают основу для ее изучения у больных в пременопаузе.

Список литературы:

1. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J., Llombart-Cussac A., Eremin J., Vinholes J., Mauriac L., Ellis M., Lassus M., Chaudri-Ross H., Dugan M., Borgs M., Semiglazov V. Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study // *Ann Oncol.* – 2001 Nov. – Vol. 12, № 11. – P. 1527-32.
2. Dowsett M., Ebbs S.R., Dixon J.M., Skene A., Griffith C., Boeddinghaus I., Salter J., Detre S., Hills M., Ashley S., Francis S., Walsb G., Smith I.E. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer – a study from the IMPACT trialists // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 2477–2492.
3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Криворотько П.В., Иванов В.Г., Жильцова Е.К., Палтуев Р.М., Берштейн Л.М., Семиглазова Т.Ю., Ереценко С.С., Клименко В.В., Аполлонова В.С., Комяхов А.В., Бессонов А.А. Неoadъювантная эндокринотерапия пациентов с эстроген-рецептор положительным раком молочной железы // *Сибирский онкологический журнал.* – 2018. – Вып. 17, № 3. – С. 11–19.

4. Spring L.M., Gupta A., Reynolds K.L., Gadd M.A., Ellisen L.W., Isakoff S.J., Moy B., Bardia A. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis // JAMA Oncol. – 2016. – Vol. 2, № 11. – P. 1477-86.

5. Marmé F., Lederer B., Blohmer J.U., Costa S.D., Denkert C., Eidtmann H., Gerber B., Hanusch C., Hilfrich J., Huober J., Jackisch C., Kimmell S., Loibl S., Paepke S., Untch M., von Minckwitz G., Schneeweiss A. Utility of the CPS+EG staging system in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy // European Journal of Cancer. – Vol. 53. – P. 65–74.

6. Bear H.D., Wan W., Robidoux A., Rubin P., Limentani S., White RL Jr., Granfortuna J., Hopkins J.O., Oldham D., Rodriguez A., Sing A.P. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial // J Surg Oncol. – 2017. – Vol. 115. – P. 917–923.

References

1. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J., Llombart-Cussac A., Eremin J., Vinboles J., Mauriac L., Ellis M., Lassus M., Chaudri-Ross H., Dugan M., Borgs M., Semiglazov V. Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol. 2001 Nov; 12(11): 1527-32. Doi: 10.1023/A:1013128213451.

2. Dousett M., Ebbs S.R., Dixon J.M., Skene A., Griffith C., Boeddinghaus I., Salter J., Detre S., Hills M., Ashley S., Francis S., Walsh G., Smith I.E. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer – a study from the IMPACT trialists. J Clin Oncol. 2005; 23: 2477-2492. Doi: 10.1200/jco.2005.07.559.

3. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dasbayan G.A., Krivorotko P.V., Ivanov V.G., Zbiltsova E.K., Paltuev R.M., Bershtein L.M., Semiglazova T.Y., Yerechsbenko S.S., Klimenko V.V., Apollonova V.S., Komyahov A.V., Bessonov A.A. Neoadjuvant endocrine therapy for patients with estrogen-receptor-positive breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17(3): 11–19 (In Russ.)]. Doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19.

4. Spring L.M., Gupta A., Reynolds K.L., Gadd M.A., Ellisen L.W., Isakoff S.J., Moy B., Bardia A. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2016; 2(11): 1477-86. Doi:10.1001/jamaoncol.2016.1897.

5. Marmé F., Lederer B., Blohmer J.U., Costa S.D., Denkert C., Eidtmann H., Gerber B., Hanusch C., Hilfrich J., Huober J., Jackisch C., Kimmell S., Loibl S., Paepke S., Untch M., von Minckwitz G., Schneeweiss A. Utility of the CPS+EG staging system in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. European Journal of Cancer; 53: 65–74. Doi: 10.1016/j.ejca.2015.09.022.

6. Bear H.D., Wan W., Robidoux A., Rubin P., Limentani S., White RL Jr., Granfortuna J., Hopkins J.O., Oldham D., Rodriguez A., Sing A.P. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial. J Surg Oncol. 2017; 115: 917-923. Doi: 10.1002/jso.24610.