

# ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПРОЦЕССЕ «ТЕСТОВОГО» КУРСА ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАННИМ ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В МЕНОПАУЗЕ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ

<sup>1</sup> *Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ (Москва, Россия)*

<sup>2</sup> *Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)*

М.А. Фролова<sup>1</sup>, М.Б. Стенина<sup>1</sup>, Я.И. Кочеткова<sup>1</sup>, А.В. Петровский<sup>1,2</sup>, О.В. Крохина<sup>1</sup>, Я.В. Вишневецкая<sup>1</sup>, С.А. Тюляндин<sup>1</sup>

## DYNAMICS OF PATHOLOGICAL FACTORS AFTER «TEST» COURSE OF PREOPERATIVE ENDOCRINE THERAPY IN MENOPAUSAL PATIENTS WITH EARLYER POSITIVE BREAST CANCER AND ITS EFFECT ON SURVIVAL

**М.А. Фролова<sup>1</sup>**  
Кандидат медицинских наук,  
научный сотрудник,  
отделение клинической фармакологии  
и химиотерапии,  
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина  
Минздрава России,  
115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24.  
E-mail: drfrolova@yandex.ru.

**М.Б. Стенина<sup>1</sup>**  
Доктор медицинских наук,  
ведущий научный сотрудник,  
отделение клинической фармакологии  
и химиотерапии.  
E-mail: mstenina@mail.ru.

**Я.И. Кочеткова<sup>1</sup>**  
Врач-онколог,  
отделение научно-консультативное  
амбулаторных методов диагностики  
и лечения.  
E-mail: slechtkat@ro.ru.

**А.В. Петровский<sup>1,2</sup>**  
Кандидат медицинских наук,  
заместитель директора по развитию  
онкологической помощи в регионах,  
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина  
Минздрава России;  
доцент кафедры онкологии,  
Институт Клинической Медицины,  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России  
(Сеченовский Университет).  
E-mail: alexpetrovsky@hotmail.com.

**О.В. Крохина<sup>1</sup>**  
Кандидат медицинских наук,  
ведущий научный сотрудник,  
отделение хирургическое № 12 рекон-  
структивной пластической  
онкохирургии.  
E-mail: kroba-os@mail.ru.

**Я.В. Вишневецкая<sup>1</sup>**  
Кандидат медицинских наук,  
врач-патологоанатом,  
патологоанатомическое отделение.  
E-mail: yana\_visbn@list.ru.

**С.А. Тюляндин<sup>1</sup>**  
Доктор медицинских наук, профессор,  
заместитель директора  
по научной работе,  
НИИ клинической онкологии в регионах.  
E-mail: stjulandin@gmail.com.

**М.А. Frolova<sup>1</sup>**  
Candidate of Medicine, Researcher,  
Department of Clinical Pharmacology  
and Chemotherapy,  
N.N. Blokhin Russian Cancer  
Research Center,  
115478, Russia, Moscow,  
Kashirskoyesbosse 24.  
E-mail: drfrolova@yandex.ru.

**M.B.Stenina<sup>1</sup>**  
Doctor of Medicine, Senior Researcher,  
Department of Clinical Pharmacology  
and Chemotherapy.  
E-mail: mstenina@mail.ru.

**Y.I. Kochetkova<sup>1</sup>**  
Oncologist,  
Consultancy Outpatient Department.  
E-mail: slechtkat@ro.ru.

**A.V. Petrovsky<sup>1,2</sup>**  
Candidate of Medicine,  
Deputy Director of Regional Development,  
N.N. Blokhin Russian Cancer  
Research Center;  
Associate Professor,  
Oncology Institute of Clinical Medicine,  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical  
University (Sechenov University).  
E-mail: alexpetrovsky@hotmail.com.

O.V. Krobina<sup>1</sup>

Candidate of Medicine, Senior Researcher, Surgical Department No. 12 of Reconstructive Plastic Oncosurgery.

E-mail: kroba-os@mail.ru.

Y.V. Vishnevskaya<sup>1</sup>

Candidate of Medicine, Phatologist, Department of Phatology.

E-mail: yana\_visbn@list.ru.

S.A. Tyulyandin<sup>1</sup>

Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director of Science, Institute of Clinical Oncology.

E-mail: stjulandin@gmail.com.

**Актуальность:** выбор тактики адъювантной терапии при раннем гормонозависимом Her2-негативном раке молочной железы представляет сложную задачу в силу выраженной гетерогенности данных опухолей. Необходим поиск дополнительных инструментов, позволяющих сделать правильный выбор.

**Цель:** изучить изменение уровня Ki67 в результате короткого «тестового» предоперационного курса гормонотерапии и оценить влияние этого показателя на отдаленные результаты лечения.

**Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 100 больных в менопаузе с ранними (T1-2N0-1) стадиями гормонозависимого Her2-негативного рака молочной железы, которые получали в предоперационном периоде короткий (2–3 недели) курс гормонотерапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы. На операционном материале проводилось повторное ИГХ исследование с определением уровня Ki67, РЭ и РП, ИОЛ.

**Результаты:** после курса предоперационной гормонотерапии наблюдалось значимое снижение уровня Ki67 ( $p=0,001$ ) и экспрессии РП ( $p=0,001$ ), в то время как уровень экспрессии РЭ не изменился. Фактором, оказывающим значимое влияние на снижение Ki67 до целевого значения  $<10\%$ , являлся исходный уровень этого показателя. Так, при исходном уровне Ki67 10–30% целевое снижение наблюдалось в 56% случаев, а при уровне  $>30\%$  – только в 21% случаев. Исходный уровень Ki67 не оказывал влияния на выживаемость, в то время как уровень Ki67 после короткого курса гормонотерапии статистически значимо коррелировал с выживаемостью: 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 100% при уровне Ki67  $<10\%$ , 97,4% – при уровне Ki67 10–30% и 76,4% – при уровне Ki67 выше 30% ( $p=0,02$ ).

**Заключение:** значение Ki67  $<10\%$ , достигнутое в результате короткого курса предоперационной гормонотерапии, ассоциируется с высокими показателями выживаемости больных в менопаузе, что позволяет думать о возможности безопасной деэскалации адъювантной терапии за счет отказа от химиотерапии.

**Ключевые слова:** гормонозависимый рак молочной железы, предоперационная гормонотерапия, динамика Ki67.

**Background:** the choice of adjuvant therapy in early ER positive Her2 negative breast cancer (BC) is difficult due to significant heterogeneity of these tumors. Additional instruments are needed to help in identifying the right tactics.

**Goal:** to research the Ki67 dynamics after the short «test» course of preoperative endocrine therapy and to evaluate its impact on survival.

**Materials and Methods:** 100 postmenopausal patients (pts) with early stage (T1-2N0-1M0) ER positive Her2 negative BC were included in the study. They received the short (2–3 weeks) course of preoperative endocrine therapy with tamoxifen or aromatase inhibitors. Postoperative pathology report included repeated evaluation of Ki67, ER, PR, TILs.

**Results:** after the short course of endocrine therapy there was a significant decrease in Ki67 ( $p=0,001$ ) and PR expression ( $p=0,001$ ), ER expression did not change. Only the preoperative level of Ki67 impact its decrease to the goal level of  $<10\%$ . With the baseline level of 10–30% its decrease to the goal level was observed in 56% cases, while with baseline level  $>30\%$  – in only 21%. The baseline level of Ki67 did not impact the survival in opposite to postoperative level. 5-year DFS was 100% with Ki67  $<10\%$ , 97,4% – with Ki67 10–30% and 76,4% – with Ki67  $>30\%$  ( $p=0,02$ ).

**Conclusion:** the level of Ki67  $<10\%$  after the short course of preoperative endocrine therapy, was associated with excellent survival rates in postmenopausal pts and allows to consider omitting of chemotherapy and thus safely de-escalate adjuvant therapy.

**Keywords:** ER positive breast cancer, preoperative endocrine therapy, Ki67.

## Введение

Люминальные или гормонозависимые опухоли без гиперэкспрессии Her2 являются наиболее часто встречаемыми вариантами рака молочной железы (РМЖ) и составляют около 60–70% всех случаев данного заболевания. Эти опухоли отличаются выраженной гетерогенностью, от благоприятного люминального А подтипа с высокой чувстви-

тельностью к гормонотерапии (ГТ) до агрессивного люминального В подтипа, требующего назначения химиотерапии (ХТ) в большинстве случаев. Таким образом, важным аспектом лечения люминальных опухолей является определение потенциальной гормоночувствительности, что может помочь индивидуализировать подходы к адъювантной лекарственной

терапии и у части больных с косвенными признаками высокой гормоночувствительности отказаться от токсичной ХТ.

Одной из возможностей определения риска рецидива и тактики лечения при гормонозависимых опухолях является использование мультигенных тестов, таких как OncotypeDX, MammaPrint, Prosigna, Endopredict. Эти тесты позволяют стратифицировать опухоли по группам риска для определения необходимости добавления ХТ к адъювантной ГТ. Следует отметить, что только OncotypeDX и MammaPrint изучались в проспективных рандомизированных исследованиях. К сожалению, широкое использование генетических тестов ограничивается их высокой стоимостью и недоступностью для большинства больных. Так, тест OncotypeDX выполняется в единственной лаборатории в США.

Кроме того, в Великобритании было проведено исследование OPTIMA, которое сравнивало результаты различных генетических тестов и показало их умеренную конкордантность [1]. В исследование были включены 330 больных, которым одновременно выполнялись тесты OncotypeDX, MammaPrint, Prosigna, MammaTyper, NexCourseBreast (IHC4-AQUA) и Blueprint. Результаты оказались неожиданными: только в 39,4% случаев опухоли были классифицированы одинаково всеми тестами, а в 60,6% случаев они были отнесены к разным категориям риска, что соответствует конкордантности определения степени злокачественности опухоли тремя разными патоморфологами! Иными словами, если по результатам одного теста опухоль относится к высокому риску, то по данным другого она может относиться к низкому риску, что, безусловно, снижает доверие к ним. Таким образом, требуется дальнейшее накопление знаний для популяризации использования генетических тестов в повседневной клинической практике. А пока необходим поиск более простых и доступных инструментов для оптимизации тактики лечения больных ранним гормонозависимым РМЖ.

Одним из таких инструментов может быть изучение динамики снижения индекса пролиферации Ki67 на фоне короткого курса предоперационной ГТ. Такой метод впервые изучался в исследовании IMPACT, в котором 330 постменопаузальных больных гормонозависимым РМЖ получали в течение 12 недель тамоксифен, анастрозол или их комбинацию [2]. Через 2 недели лечения выполнялась повторная биопсия опухоли. Во всех трех группах было продемонстрировано существенное снижение уровня Ki67 через 2 недели лечения. Интересно, что именно уровень Ki67 после 2 недель лечения, а не его первоначальное значение, коррелировал с выживаемостью (OR=1,95, p=0,004). Авторы делают вывод о том, что уровень Ki67 после короткого курса ГТ может быть более точным прогностическим маркером в отношении выживаемости, чем исходный показатель.

В исследовании ROETIS изучалась роль 2-х недель предоперационной ГТ ингибиторами ароматазы у больных ранним гормонозависимым РМЖ в постменопаузе. Была показана прогностическая роль значения Ki67 как до, так и после лечения. Частота рецидивов за 5 лет у больных с уровнем Ki67 до лечения <10% составила 4,9%, а с уровнем Ki67 ≥10% – 12,1% (OR 2,6, p<0,0001). При сопоставлении уровня Ki67 до и после 2-х недель ГТ оказалось, что наименьшая частота рецидивов (4,5%) наблюдалась у больных с низким уровнем этого показателя как до, так и после лечения. Как и предполагалось, наибольшей частота рецидивов была у больных с высоким уровнем Ki67 до и после лечения (19,6%), в то время как при снижении Ki67 с высокого до низкого (<10%) уровня частота рецидивов составила 8,9%. Авторы делают вывод о том, что больные с исходно низким уровнем Ki67 имеют благоприятный прогноз, и проведение короткого («тестового») курса предоперационной ГТ не несет дополнительную прогностическую информацию. Проведение же ГТ при исходно высоком уровне Ki67 может помочь выделить больных благоприятной прогностической группы, которые, возможно, не нуждаются в адъювантной ХТ. Больные, у которых не произошло снижения Ki67, имеют неблагоприятный прогноз, что требует назначения адъювантной ХТ [3].

В нашем исследовании мы использовали короткий, в течение 2–3 недель, «тестовый» курс предоперационной ГТ у больных ранним гормонозависимым Her2-негативным РМЖ в менопаузе с целью оценки динамики Ki67 и ряда других иммуногистохимических (ИГХ) показателей и изучения их влияния на отдаленные результаты лечения.

## Материалы и методы

В исследование были включены 100 больных гормонозависимым Her2-негативным РМЖ T1-2N0-1M0 стадий, которые получали короткий курс (2–3 недели) предоперационной ГТ тамоксифеном или ингибиторами ароматазы в стандартных для каждого препарата дозах.

Всем больным до начала терапии выполнялись маммография и УЗИ молочных желез и регионарных зон, МРТ молочных желез – по показаниям, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, скинтиграфия костей скелета, общий и биохимический анализы крови, ЭКГ, Эхо-КГ, консультация терапевта. 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). При ИГХ исследовании определялась экспрессия рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП), Her2. После курса ГТ выполнялось хирургическое вмешательство и гистологическое ис-

следование операционного материала с повторным ИГХ исследованием.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1.

**Характеристика больных**

Признак	n=100 (100%)
Возраст, медиана (диапазон), годы	63,5 (54–83)
Критерий pT, n (%)	
• T1	44 (44,0%)
• T2	56 (56,0%)
Критерий pN, n (%)	
• N0	63 (63,0%)
• N+	37 (37,0%)
Гистологический вариант, n (%)	
• ИРНТ*	65 (65,0%)
• инфильтративный дольковый	20 (20,0%)
• тубулярный, слизистый	4 (4,0%)
• другие	11 (11,0%)
G (определена у 98 больных)	
• 1	3 (4,1%)
• 2	83 (85,6%)
• 3	11 (11,3%)
Ki67, n (%)	
• вся группа, медиана (диапазон)	25 (4–90)
• <10%	7 (7%)
• 10–30%	59 (59%)
• >30%	34 (34%)
Экспрессия РЭ в баллах по Allred, n (%)	
• 7–8	94 (94,0%)
• 5–6	6 (6,0%)
Экспрессия РП в баллах по Allred, n (%)	
• 7–8	58 (58,0%)
• 5–6	18 (18,0%)
• 3–4	12 (12,0%)
• 0	12 (12,0%)
Частота различных сочетаний РЭ и РП, n (%)	
• РЭ+/ РП+	89 (89%)
• РЭ 7–8 баллов/ РП 7–8 баллов	56 (56%)
• РЭ+/ РП-	12 (12%)
ИОЛ, n (%), (определены у 68 больных)	(медиана 5)
• <20	63 (92,6%)
• >20	5 (7,4%)
Варианты гормонотерапии, n (%)	
• тамоксифен	8 (8%)
• ингибиторы ароматазы	92 (92%)

\* ИРНТ – инвазивный рак неспецифического типа.

Медиана возраста больных составила 63,5 лет. В большинстве случаев опухоли были представлены инфильтративным раком неспецифического типа (66,0%), имели 2 степень злокачественности (85,6%). Медиана Ki67 составила 25%, треть больных (34%) имели высокий (>30%) уровень Ki67. В 92,6% случаев исходный уровень ИОЛ составил <20%.

**Результаты***Факторы, влиявшие на снижение Ki67 после короткого «тестового» курса предоперационной гормонотерапии*

Исходно за клинически значимое снижение уровня Ki67 было принято снижение этого показателя до абсолютного значения <10%. В таблице 2 приведен анализ влияния исходных клинико-морфологических факторов на вероятность снижения Ki67 <10%. Не было выявлено влияния на снижение Ki67 таких факторов как возраст, критерии T и N, гистологический вариант опухоли, G. Единственным фактором, статистически значимо ассоциировавшимся с достижением целевого (<10%) значения Ki67, являлся исходный уровень данного показателя. Так, при исходном уровне Ki67 10–30% снижение его до значения <10% наблюдалось у 56% больных против 20,6% больных, исходно имевших Ki67>30%. Интересно, что при уровне РЭ 7–8 баллов клинически значимое снижение Ki67 наблюдалось почти в 3 раза чаще, чем при уровне 5–6 баллов (различия не достигли статистической значимости). При уровне РП 7–8, 5–6 и 3–4 балла снижение Ki67 наблюдалось с одинаковой частотой, а вот при отсутствии экспрессии РП – почти в 3 раза реже (p=0,1). При наличии экспрессии обоих рецепторов снижение Ki67 отмечено у 45,8% больных против 16,7% при отсутствии экспрессии РП в сочетании с любым уровнем РЭ (тенденция к статистической значимости). Снижение Ki67 наблюдалось у 50% больных с ИОЛ<20% и только у 1 из 5 (20%) больных с ИОЛ≥20% (p=0,35). Использование ингибиторов ароматазы чаще приводило к значимому снижению Ki67 по сравнению с тамоксифеном.

*Динамика морфологических и иммуногистохимических характеристик опухоли после «тестового» курса гормонотерапии*

В результате короткого курса предоперационной ГТ отмечено статистически значимое снижение уровня Ki67 (p=0,001) (рис. 1).

При исходном уровне Ki67 10–30% в 56% случаев произошло его снижение до абсолютного значения <10%, у 34% больных уровень Ki67 остался в прежних границах, и у 10% больных произошло повышение этого показателя до значения >30%. У больных с исходным уровнем Ki67>30% в 20,5% случаев этот показатель снизился и достиг значения <10%, в 53% снизился до уровня 10–30%, и в 26,5% случаев он остался выше 30% (табл. 3).

Таблица 2.

## Влияние различных клиничко-морфологических факторов на снижение Ki67

Признак	Снижение Ki67 до значения <10% (n=93*)	p
Возраст, n (%) • <60 лет • ≥60 лет	9/25 (36,0%) 31/68 (45,6%)	0,48
Критерий pT, n (%) • pT1 • pT2	20/40 (50%) 20/53 (37,8%)	0,29
Критерий pN, n (%) • pN0 • pN1	29/59 (49,2%) 11/34 (32,4%)	0,13
Гистологический вариант, n (%) • ИРНТ** • инфильтративный дольковый • тубулярный, слизистый • другие	25/58 (43,1%) 8/20 (40,0%) 2/4 (50%) 5/11 (45,4%)	0,8 (ИРНТ против дольковый)
G, n (%) • 1 • 2 • 3	n=91 1/3 34/77 (44,2%) 4/11 (36,4%)	0,7
Исходное значение Ki67, n (%) • 10–30 • >30	33/59 (55,9%) 7/34 (20,6%)	0,001
Экспрессия РЭв баллах по Allred, n (%) • 7–8 • 5–6	39/87 (44,8%) 1/6 (16,7%)	0,2
Экспрессия РП в баллах по Allred, n (%) • 7–8 • 5–6 • 3–4 • 0	24/52 (46,1%) 8/17 (47,1%) 5/12 (41,6%) 2/12 (16,7%)	0,1 (7–8 против 0)
Частота различных сочетаний РЭ и РП, n (%) • РЭ+/ РП+ • РЭ 7–8/ РП 7–8 • РЭ+/ РП-	38/82 (45,8%) 24/51 (47,0%) 2/12 (16,7%)	0,06 (РЭ+/ РП+ против РЭ+/ РП-)
ИОЛ, % • <20 • >20	n=63 29/58 (50%) 1/5 (20%)	0,35
Варианты гормонотерапии, n (%) • тамоксифен • ингибиторы ароматазы	1/8 (12,5%) 39/85 (45,9%)	0,13

\* Исключены больные с исходным уровнем Ki67&lt;10%.

\*\* Инвазивный рак неспецифического типа.

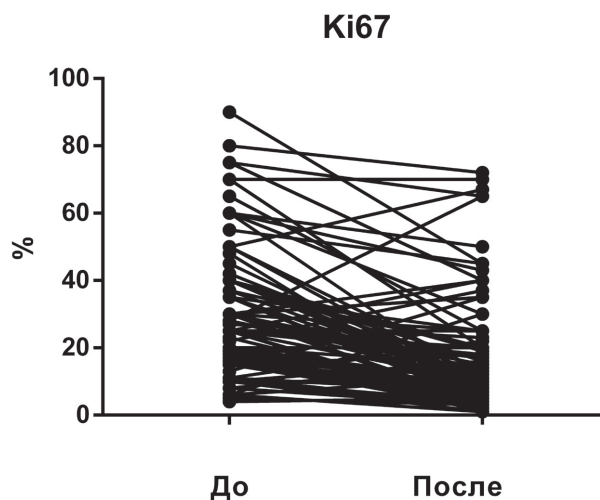


Рис. 1. Динамика изменения уровня Ki67 в процессе курса предоперационной гормонотерапии у больных в менопаузе

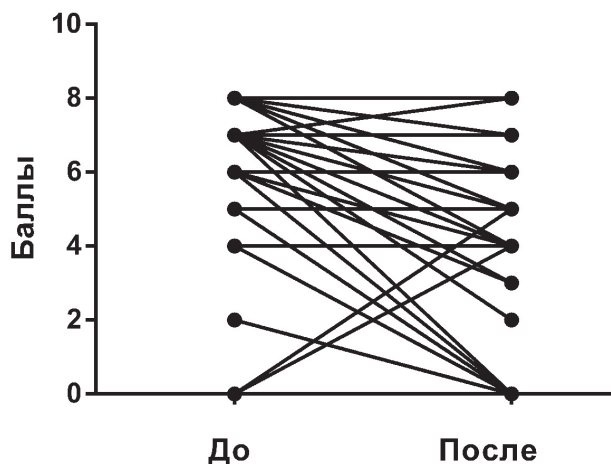


Рис. 2. Динамика изменения экспрессии РП в процессе курса предоперационной гормонотерапии

Динамика Ki67 в зависимости от его исходного уровня

Таблица 3.

Ki67 Ki 67 после ГТ	Исходный уровень		
	<10%	10–30%	>30%
<10%	4/7 (57,1%)	33/59 (55,9%)	7/34 (20,5%)
10–30%	3/7 (42,9%)	20/59 (33,9%)	18/34 (52,9%)
>30%	0	6/59 (10,1%)	9/34 (26,5%)

У 56 из 100 больных была определена экспрессия РЭ и РП в послеоперационном материале. Не было отмечено динамики изменения РЭ ( $p=0,14$ ), в то время как наблюдалось статистически значимое снижение экспрессии РП ( $p=0,001$ ) (рис. 2).

Не было отмечено корреляции между снижением Ki67 и динамикой изменения РЭ и РП в результате ГТ. При сохранении положительных РП (любой уровень гиперэкспрессии) снижение Ki67 было отмечено в 50% случаев, при потере экспрессии РП после курса

ГТ (при исходно положительных РП) – лишь в 22,2% случаев ( $p=0,25$ ). При отсутствии РП до и после лечения (8 больных) снижения Ki67 не было отмечено ни в одном случае (табл. 4).

У 41 больной был изучен уровень ИОЛ до и после курса предоперационной ГТ. Отмечено статистически значимое повышение уровня ИОЛ после курса предоперационной ГТ ( $p=0,02$ ). Снижение уровня Ki67 отмечено только у больных с уровнем ИОЛ  $\leq 10\%$  до и после лечения; у больных с повышением ИОЛ  $> 20\%$  или сохранением уровня ИОЛ  $\geq 20\%$  снижения уровня Ki67 не происходило (рис. 3, табл. 4).

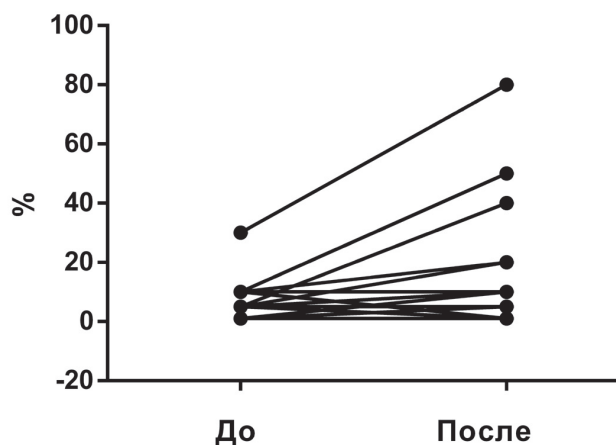


Рис. 3. Динамика уровня ИОЛ в процессе курса предоперационной гормонотерапии

Анализ выживаемости в зависимости от динамики Ki67

При медиане времени наблюдения 40,5 (15–95) месяцев прогрессирование развилось у 3 больных; 1 больная погибла в возрасте 78 лет от сердечно-сосудистой патологии через 57 месяцев после операции по поводу РМЖ; у 1 больной развился рак толстой кишки через 16 месяцев после операции, пациентка получила соответствующее лечение, в настоящее время наблюдается без прогрессирования; 1 больная погибла от рака желудка через 58 месяцев после операции. Еще 2 больные потеряны для наблюдения на сроках 37 и 52 месяца. Далее мы анализируем опухолево-специфическую безрецидивную (БРВ) и

Таблица 4.

Динамика изменения РЭ, РП и ИОЛ и ее связь со снижением Кi67

Динамика показателей до лечения/ после лечения	Снижение Кi67<10%	p
РЭ, n (%) • 7-8/ 7-8 баллов • понизились	19/46 (41,3%) 2/7 (28,6%)	0,23
РП, n (%) • 7-8/ 7-8 баллов • понизились • +/0 • +/+ • 0/0	3/7 (42,9%) 12/28 (42,9%) 2/9 (22,2%) 16/32 (50%) 0/8	0,25 (+/+ против +/0)
ИОЛ, n (%) • ≤10%/ ≤10% • ≤10%/ ≥20% • ≥20%/ ≥20%	19/31 (61,3%) 0/3 0/3	

общую выживаемость (ОВ). Во всей группе 5-летняя БРВ составила 95,7%, 5-летняя ОВ – 97,8%.

Наибольший интерес представляет анализ выживаемости больных в зависимости от динамики Кi67, так как это может помочь в индивидуализации адъювантной терапии. Как уже было отмечено, исходный уровень Кi67 не оказывал влияния на выживаемость: 5-летняя БРВ при Кi67<10% составила 100%, от 10 до 30% – 97,2% и при уровне Кi67>30% – 92,6% – (p=0,19) (рис. 4).

В то же время были отмечены значимые различия в БРВ в зависимости от уровня Кi67 после короткого курса предоперационной ГТ. Так, 5-летняя выживаемость составила 100% при уровне Кi67<10%, 97,4% – при уровне Кi67 10–30% и только 76,4% – при уровне Кi67>30% (p=0,02) (рис. 5).

Ни у одной из 7 больных с исходным уровнем Кi67<10% не было отмечено прогрессирования, при этом никто из этих больных не получал адъювантную ХТ.

Из 40 больных, у которых уровень Кi67 снизился до <10%, ни в одном случае не было отмечено прогрессирования болезни независимо от размера опухоли, вовлечения лимфатических узлов (N+ был у 11 больных), степени злокачественности (G3 была у 4 больных), исходного уровня и динамики экспрессии РЭ и РП, содержания ИОЛ. Только 2 из 40 больных получали адъювантную ХТ.

У 24 больных Кi67 либо снизился до уровня 10–19%, либо был равен этому значению и не изменился в процессе предоперационной ГТ; ни у одной из этих больных не было отмечено рецидива заболевания, только двум из них проводилась адъювантная ХТ. Таким образом, у больных с исходным уровнем Кi67 ≥10% наблюдалась 100% 5-летняя БРВ без адъювантной ХТ, если Кi67 в результате короткого курса предоперационной ГТ снижался до уровня <20% или

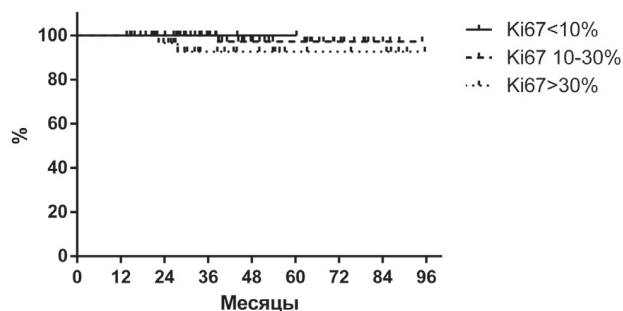


Рис. 4. БРВ в зависимости от исходного уровня Кi67

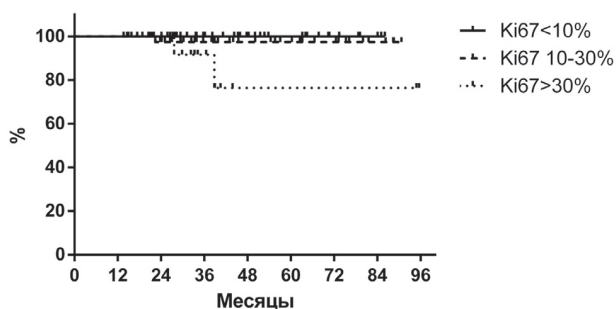


Рис. 5. БРВ в зависимости от уровня Кi67 после курса предоперационной гормонотерапии

исходно соответствовал значениям от 10 до 19% и не изменялся в процессе ГТ.

В то же время повышение уровня Кi67 >30% (при исходном значении 10–30%) или сохранение высокого уровня (>20%) несмотря на предоперационную ГТ может говорить о менее благоприятном прогнозе и требует рассмотрения вопроса о назначении адъювантной ХТ. Так, в нашем исследовании, адъювантную ХТ получили 16 из 30 (53,3%) больных с уровнем Кi67 ≥20% после операции, если же смотреть по исходному уровню Кi67 ≥20% – только 18 из 67 (26,9%) больных (p=0,02). То есть у половины больных с ис-

ходно высоким уровнем Ki67 удалось избежать ХТ за счет оценки динамики Ki67 в результате предоперационной ГТ. При отсутствии клинически значимого падения Ki67 больным, получавшим предоперационно тамоксифен, адьювантно назначались ингибиторы ароматазы (6 случаев). Наибольшие сложности вызывал вопрос изменения адьювантной ГТ при отсутствии снижения Ki67 в результате предоперационной ГТ ингибиторами ароматазы. Больным, получавшим предоперационно нестероидные ингибиторы ароматазы, в ряде случаев (3 больных) назначался эксместан. У 2 больных с повышением уровня Ki67, несмотря на проведение адьювантной ХТ, развился рецидив болезни на фоне продолжения адьювантной ГТ тем же ингибитором ароматазы.

## Обсуждение

Выбор тактики адьювантной лекарственной терапии у больных ранним люминальным Her2-негативным РМЖ вызывает наибольшие трудности в повседневной клинической практике. Очевидно, что часть больных не нуждается в назначении адьювантной ХТ даже при поражении лимфатических узлов, в то время как больные даже с небольшими опухолями без регионарных метастазов, но с более агрессивным фенотипом могут выигрывать от назначения адьювантной ХТ. В России, в отсутствие массового доступа к генетическим тестам, планирование адьювантной терапии зачастую представляет сложную задачу, причем подходы к лечению существенно разнятся. Таким образом, остро стоит вопрос о дополнительных инструментах, которые могли бы помочь врачам в выборе тактики лечения. Одним из таких инструментов может быть назначение короткого «тестового» курса предоперационной ГТ с последующей оценкой динамики индекса Ki67.

В наше исследование были включены 100 больных ранним гормонозависимым Her2-негативным РМЖ, которые на дооперационном этапе в течение 2–3 недель получали ГТ. Все больные были разделены на 3 группы в зависимости от исходного уровня Ki67: <10%, 10–30% и >30%. Около 60% больных имели промежуточный уровень экспрессии (10–30%), при котором чаще всего и возникают сложности в выборе тактики адьювантной терапии.

На фоне предоперационной ГТ наблюдалось значимое снижение уровня Ki67, что соответствует результатам исследований IMPACT и ROETIC. В подгруппе с исходным уровнем Ki67 10–30% у 56% больных произошло его снижение до значения <10%, при исходном уровне Ki >30% такой эффект наблюдался у 20,6% больных ( $p=0,001$ ). Чаще снижение Ki67 наблюдалось у больных с высокой экспрессией РЭ, наличием экспрессии РП, а также при экспрессии обоих рецепторов. В исследовании IMPACT снижение Ki67 статистически значимо положительно коррелировало с уровнем экспрессии РЭ, при этом значительно

чаще снижение наблюдалось при положительной экспрессии РП, чем при ее отсутствии [4]. Снижение Ki67 чаще наблюдалось на фоне терапии ингибиторами ароматазы по сравнению с тамоксифеном, что совпадает с результатами исследования IMPACT. При уровне ИОЛ <20% частота снижения Ki67 составила 50%, при этом только у 1 из 5 больных с ИОЛ ≥20% отмечено снижение Ki67. Интересно, что в нашем исследовании 4 из 5 больных с высоким (≥20%) уровнем ИОЛ находились в группе с высоким уровнем Ki67. В исследовании Dunbier et al. антипролиферативный эффект после 2-недельного приема анастрозола также отмечался реже при выраженной лимфоидной инфильтрации опухоли [5]. Напротив, в исследовании LETLOB, в котором больные в постменопаузе получали предоперационную ГТ ± лапатиниб в течение 6 месяцев, было отмечено, что чаще снижение Ki67 на 50% и более наблюдалось у больных с высоким (≥10%) уровнем ИОЛ по сравнению с низким (55% против 35%,  $p=ns$ ) [6]. Такая разница в результатах может быть связана с различной длительностью ГТ, а также с различным пороговым уровнем ИОЛ (≥10% в LETLOB и ≥20% в нашем исследовании).

При анализе уровня экспрессии РЭ до и после лечения не отмечено существенного изменения их уровня, в то время как уровень РП статистически значимо снижался. В исследовании IMPACT также не было отмечено изменения медианы уровня РЭ после 2 недель терапии анастрозолом или тамоксифеном, однако было отмечено снижение уровня экспрессии РП в группе анастрозола. В нашем исследовании снижение Ki67 коррелировало с сохранением экспрессии РП.

Мы отметили статистически значимое повышение уровня ИОЛ после короткого курса ГТ. Снижение уровня Ki67 отмечено только у больных с уровнем ИОЛ ≤10% до и после лечения в отличие от больных с исходным уровнем ИОЛ >20% или его повышением до этих значений. В исследовании Chan et al. больные получали эксместан в течение 3 месяцев до операции. Было показано повышение уровня CD8+ лимфоцитов ( $p=0,031$ ) и Foxp3 Treg лимфоцитов ( $p=0,919$ ) после курса ГТ [7]. У больных, ответивших на лечение (снижение Ki67 на 40% и более), было отмечено статистически значимое повышение уровня CD8+ лимфоцитов и повышение отношения CD8+/Treg. Авторы делают заключение о том, что повышение отношения CD8+/Treg может быть суррогатным маркером эффективности ингибиторов ароматазы у больных в постменопаузе.

В нашем исследовании при медиане времени наблюдения 40,5 месяцев 5-летняя БРВ больных в постменопаузе составила 95,7%. В связи с небольшим количеством рецидивов в нашей группе не было обнаружено влияния исходных клинико-морфологических факторов, а также показателей, меняющихся в процессе терапии, на риск прогрессирования. Чаще



рецидивы наблюдались у больных с низкой экспрессией РЭ, снижением экспрессии РЭ в результате предоперационной ГТ, с низкой экспрессией РП или ее отсутствием, с потерей экспрессии РП, при G3 и Ki67 >30% до и после предоперационной ГТ. Частота рецидива в подгруппе больных, у которых Ki67 остался высоким (>30%) после курса ГТ, составила 13,3%. В исследовании РОЕТИС частота рецидивов за 5 лет в группе больных с уровнем с Ki67 >10% до и после лечения составила 19,6%. Популяция больных была схожа с таковой в нашем исследовании: 61% больных имели опухоли T2, и 39% больных имели N+ в исследовании РОЕТИС (56% и 37% в нашем исследовании, соответственно).

Как и в исследовании IMPACT, нами не было выявлено корреляции между показателями выживаемости и исходным уровнем Ki67. Так, 5-летняя выживаемость без рецидива РМЖ составила 100% при уровне Ki67 <10%, 97,2% – при уровне Ki67 10–30%, и 92,6% – при уровне Ki67 >30%. В то же время были выявлены значимые различия в выживаемости в зависимости от уровня Ki67 после курса предоперационной ГТ. 5-летняя выживаемость без рецидива РМЖ составила 100% при уровне Ki67 <10%, 97,4% – при уровне Ki67 10–30%, и 76,4% – при уровне Ki67 >30%.

Таким образом, прогрессирования не было отмечено ни у одной больной с исходно низким уровнем Ki67, а также ни у одной из 40 больных, у которых Ki67 снизился до <10% при том, что только 2 из них получали адъювантную ХТ. На наш взгляд можно с высокой долей уверенности говорить о возможности безопасного отказа от ХТ у больных со снижением Ki67 <10% независимо от стадии (в рамках раннего РМЖ), наличия метастазов в лимфатических узлах, степени злокачественности, исходного уровня Ki67 и других

факторов. Еще у 24 больных в нашем исследовании Ki67 либо понизился, либо остался на уровне 10–19%, при этом ни у одной из этих пациенток также не было отмечено рецидива болезни (только 2 больные получали адъювантную ХТ). В этой ситуации также можно думать об отказе от адъювантной ХТ, особенно при сохранении высокой экспрессии РЭ и РП.

С другой стороны сохранение высокого уровня или повышение Ki67, особенно в сочетании с такими неблагоприятными факторами как исходно низкая экспрессия РЭ или ее снижение, низкая или отсутствие экспрессии РП, потеря экспрессии РП, G3, вероятнее всего, свидетельствуют о необходимости адъювантной ХТ. Кроме того, стоит подумать также об изменениях/ интенсификации адъювантной ГТ, так как 2 из 3 больных данной группы, у которых возникло прогрессирование, получали адъювантную ХТ и продолжили тот же вариант адъювантной ГТ (ингибиторами ароматазы), который назначался на дооперационном этапе. Возможно, именно эти больные являются кандидатами для комбинированной адъювантной гормонотерапии с ингибиторами циклин-зависимых киназ 4/6, однако, это предположение требует доказательной базы.

## Заключение

Полученные нами данные позволяют заключить, что оценка динамики уровня Ki67 после короткого «тестового» курса предоперационной ГТ у больных в менопаузе представляет собой несложную и доступную методику, которая может рассматриваться в качестве инструмента, помогающего планировать адъювантную терапию, а также вести поиск новых эффективных вариантов лечения.

## Список литературы

1. Bartlett J.M., Bayani J., Marshall A., Dunn J.A., Campbell A., Cunningham C., Sobol M.S., Hall P.S., Poole C.J., Cameron D.A., Earl H.M., Rea D.W., Macpherson I.R., Canney P., Francis A., McCabe C., Pinder S.E., Hughes-Davies L., Makris A., Stein R.C. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others // *J Natl Cancer Inst.* – 2016. – Vol. 108, № 9. – P.1–9.
2. Dowsett M., Smith I.E., Ebbs S.R., Dixon J.M., Skene A., Griffith C., Boeddinghaus I., Salter J., Detre S., Hills M., Ashley S., Francis S., Walsh G. IMPACT Trialists. Short-term changes in Ki67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival // *Clin Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 951s–958s.
3. Robertson J.F.R., Dowsett M., Bliss J.M., Morden J.P., Wilcox M., Evans A., Holcombe C., Horgan K., Kirwan C., Mallon E., Sibbering M., Skene A., Vidya R., Cheang M., Banerji J., Kilburn L., Dodson A., Smith I. Peri-operative aromatase inhibitor treatment in determining or predicting long-term outcome in early breast cancer – The POETIC\* Trial (CRUK/07/015) // *Cancer Res.* – 2018. – Vol. 78. – Suppl. 4; abstr. GS1–03.
4. Dowsett 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. – Vol. 23. – P. 2477–2492.
5. Dunbier A.K., Ghazoui Z., Anderson H., Salter J., Nerurkar A., Osin P., A'bern R., Miller W.R., Smith I.E., Dowsett M. Molecular profiling of aromatase inhibitor-treated postmenopausal breast tumors identifies immune-related correlates of resistance // *Clin Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19. – P. 2775–2786.

6. Dieci M.V., Frassoldati A., Generali D., Bisagni G., Piacentini F., Cavanna L., Cagossi K., Puglisi F., Michelotti A., Berardi R., Banna G., Goubar A., Ficarra G., Griguolo G., Conte P., Guarneri V. Tumor-infiltrating lymphocytes and molecular response after neoadjuvant therapy for HR+/HER2- breast cancer: results from two prospective trials // *Breast Cancer Res Treat.* – 2017. – Vol. 163. – P. 295–302.

7. Chan M.S., Wang L., Felizola S.J., Ueno T., Toi M., Loo W., Chow L., Suzuki T., Sasano H. Changes of tumor infiltrating lymphocyte subtypes before and after neoadjuvant endocrine therapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients – an immunohistochemical study of Cd8+ and Foxp3+ using double immunostaining with correlation to the pathobiological response of the patients // *Int J Biol Markers.* – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 295–304.

## References

1. Bartlett J.M., Bayani J., Marshall A., et al. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Apr 29; 108(9). doi: 10.1093/jnci/djw050.

2. Dowsett M., Smith I.E., Ebbs S.R., et al. IMPACT Trialists. Short-term changes in Ki67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 951s-8s.

3. Robertson J.F.R., Dowsett M., Bliss J.M. Peri-operative aromatase inhibitor treatment in determining or predicting long-term outcome in early breast cancer – The POETIC\* Trial (CRUK/07/015). *Cancer Res.* 2018 Feb 15; 78 (Suppl 4): GS1-03. doi: 10.1158/1538-7445.sabcs7-gs1-03.

4. Dowsett M., Ebbs S.R., Dixon J.M., et al. 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 Apr 10; 23(11): 2477-92. doi: 10.1200/jco.2005.07.559.

5. Dumbier A.K., Ghazoui Z., Anderson H., et al. Molecular profiling of aromatase inhibitor-treated postmenopausal breast tumors identifies immune-related correlates of resistance. *Clin Cancer Res.* 2013; 19: 2775-2786. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-12-1000.

6. Dieci M.V., Frassoldati A., Generali D., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and molecular response after neoadjuvant therapy for HR+/HER2- breast cancer: results from two prospective trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jun; 163(2): 295-302. doi: 10.1007/s10549-017-4191-y.

7. Chan M.S., Wang L., Felizola S.J., et al. Changes of tumor infiltrating lymphocyte subtypes before and after neoadjuvant endocrine therapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients – an immunohistochemical study of Cd8+ and Foxp3+ using double immunostaining with correlation to the pathobiological response of the patients. *Int J Biol Markers.* 2012 Dec 27; 27(4): 295-304. doi: 10.5301/jbm.2012.10439.