

На правах рукописи

ПАВЛИКОВА ОЛЬГА АРКАДЬЕВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН **Мошетова Лариса Константиновна**) и федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН **Стилиди Иван Сократович**).

Научный руководитель:

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Поддубная Ирина Владимировна

Официальные оппоненты:

Высоцкая Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Борисов Василий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий дневным стационаром государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «13» июня 2019 г. в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Рак молочной железы (РМЖ) – самая распространенная онкологическая патология среди женщин как в мире, так и в России. Проблема РМЖ актуальна, так как в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения занимает первое место. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост РМЖ и прирост заболеваемости с 2007 по 2017 года составил 41,2%. В настоящее время в медицине достигнуты большие успехи в диагностике и лечении онкологических заболеваний, но, несмотря на это, смертность от РМЖ среди женского населения, занимает лидирующую позицию.

В связи с улучшенной диагностикой злокачественных новообразований и активного выявления на профилактических осмотрах в 2017 году в России в 69,9% случаях РМЖ диагностирован на I - II стадиях заболевания: при этом у 43,9% больных выявлена II стадия (первично – операбельные формы) РМЖ.

На сегодняшний день в мире активно обсуждаются различные подходы в лечении первично-операбельного РМЖ. Многие эксперты придерживаются классического подхода – хирургического лечения на первом этапе с последующей адъювантной терапией. Другая часть экспертов высказываются в пользу проведения предоперационной лекарственной терапии на первом этапе лечения.

Первоначально неoadъювантная лекарственная терапия в лечении РМЖ использовалась у больных с первично – неоперабельными формами заболевания с целью уменьшения первичной опухоли и улучшения отдаленных результатов. Первые рандомизированные исследования (NSABP B-18, NSABP B-27, EORTC 10907, GEPAR DUO, AGO) включают больных как с первично-операбельными, так и с местно-распространенными формами без учета биологических характеристик карцином, с применением режимов химиотерапии только с антрациклинами +/- таксанами. Достигнутые результаты не доказали преимуществ неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по сравнению с адъювантной химиотерапией (АХТ), однако было внесено новое понятие – «достижение полного морфологического регресса опухолевой ткани (pCR)», и

продемонстрированы лучшие отдаленные результаты при достижении полного лекарственного патоморфоза первичной опухоли. Последующие исследования по применению неoadьювантной лекарственной терапии РМЖ проводились уже с учетом биологических характеристик карцином, но в большинстве случаев также включали как больных с первично-операбельным, так и с первично-неоперабельным РМЖ. Эти исследования (Neo Sphere, NeoALTTO, BrighTNess и другие) больше представляют собой модель-тестирования новых химиотерапевтических препаратов и различных лекарственных комбинаций лечения.

Исследований, посвященных анализу предоперационной лекарственной терапии у больных первично-операбельным РМЖ в когорте российских женщин с учетом биологических характеристик карцином и степени достижения лечебного патоморфоза крайне мало, что и послужило поводом для проведения данной научной работы.

Цель исследования

Оптимизация лечебного алгоритма при первично-операбельном раке молочной железы с учетом клинико-рентгенологических и морфологических критериев эффективности предоперационной лекарственной терапии.

Задачи исследования

1. Определить непосредственную эффективность предоперационной лекарственной терапии первично-операбельного РМЖ в зависимости от биологических подтипов опухоли и выбранных режимов предоперационного лечения.
2. Определить предсказывающее значение клинических и биологических факторов (ER, PR, HER2, Ki67, p53) в достижении полного лечебного патоморфоза в ответ на предоперационную системную терапию при первично-операбельном РМЖ.
3. Оценить значение маркировки первичной опухоли для мониторинга эффективности предоперационной лекарственной терапии и дальнейшего планирования хирургического этапа лечения.

4. Изучить показатели отдаленной выживаемости (БРВ, ОВ) больных первично-операбельным РМЖ, получивших предоперационную лекарственную терапию с учетом клинических, биологических факторов, объема проведенного лекарственного лечения и достигнутого лечебного патоморфоза в первичной опухоли и регионарных лимфатических узлах.

Научная новизна

1. Впервые на достаточном ретро- и проспективном материале (213 женщин с РМЖ T1-3N0-1M0 стадий) определена частота достижения полного клинического, рентгенологического и морфологических ответов опухоли на проведенную предоперационную лекарственную терапию. Выявлено, что полный клиничко-рентгенологический ответ опухоли на лечение не является достоверным отражением полного морфологического регресса.

2. Впервые на большом клиническом материале проведен анализ клиничко-рентгенологических и морфологических факторов, способствующих достижению полного лекарственного патоморфоза при первично-операбельном РМЖ в когорте российских женщин. Основополагающими факторами достижения pCR оказались гормононегативный статус опухоли (ER0, PR0), высокий пролиферативный потенциал (G3, Ki67 \geq 20%) и наличие гиперэкспрессии HER2 статуса. Оценена роль различных режимов лекарственного лечения в достижении pCR. Показано, что наиболее «благоприятными» биологическими подтипами для проведения предоперационной лекарственной терапии являются TNP и HER2+ фенотипы (нелюминальный и люминальный).

3. Впервые в России оценена роль маркировки первичной опухоли при планировании предоперационной лекарственной терапии как для мониторинга эффективности проводимого лечения, так и для планирования дальнейшего хирургического этапа. Доказано, что маркировка первичной опухоли при проведении неoadьювантной лекарственной терапии позволяет в 1,5 увеличить частоту выполнения органосохраняющих операций на молочной железе и значительно сократить объем удаляемых тканей.

4. Впервые при первично-операбельном РМЖ оценена роль экспрессии белка p53 в достижении полного морфологического ответа на предоперационную лекарственную терапию и отдаленные результаты. Определено, что наличие гиперэкспрессии p53 в резидуальной опухоли свидетельствует об агрессивности течения РМЖ.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы состоит в том, что на репрезентативном материале ведущего онкологического учреждения Российской Федерации получены данные об эффективности предоперационной лекарственной терапии у больных первично-операбельным РМЖ в зависимости от клинико-биологических характеристик первичной опухоли. Определена когорта пациентов, кому показана предоперационная лекарственная терапия.

Установленные в диссертационной работе показания к проведению предоперационной системной лекарственной терапии внедрены в работу отделений, специализирующихся на лечении патологии молочных желез НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. В практическую деятельность также внедрена методика маркировки первичной опухоли при планировании неoadъювантной системной терапии РМЖ.

Основные положения диссертации используются в учебном процессе кафедры онкологии и паллиативной медицины Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Диссертационная работа может быть использована как пособие для врачей, работающих в практической онкологии и в программах подготовки врачей-онкологов в системе высшего и дополнительного профессионального медицинского образования.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что факторами-предикторами достижения полного лекарственного патоморфоза являются гормононегативный статус опухоли (ER0, PR0), высокий пролиферативный потенциал (G3, Ki67>20%) и HER2+ РМЖ. Частота достижения pCR зависит от морфо-биологических особенностей

карциномы: наибольшая частота достигнута при тройном-негативном (ТНР) и HER2+ люминальном и нелюминальном РМЖ.

2. Определено, что частота достижения полного лекарственного патоморфоза зависит от выбранного режима лекарственного лечения: при НАХТ с включением препаратов платины частота pCR составила диапазон от 50 до 60%, при НАХТ с добавлением трастузумаба при HER2+ РМЖ позволяет достичь полной резорбции опухоли в 52,3%, а двойная таргетная блокада увеличивает число pCR вдвое.

3. Маркировка первичной опухоли при планировании неоадьювантной лекарственной терапии позволяет в 1,5 раза увеличить частоту выполнения органосохраняющих операций и значительно сократить объем удаляемых тканей молочной железы.

4. Достижение полного лекарственного патоморфоза является предиктором высоких отдаленных результатов: 7-летняя общая и безрецидивная выживаемость (ОВ и БРВ) составила 100%.

5. Показанием для проведения НАХТ при первично-операбельном РМЖ является наличие ТНР и HER2+ РМЖ.

Методология и методы исследования

В основу исследовательской работы взяты результаты терапии больных первично-операбельным РМЖ, получивших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», и методы статистического анализа обработки результатов. Определение белка p53 проводилось с помощью иммуногистохимического метода (ИГХ) на базе кафедры патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием компьютерной программы электронных таблиц Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10 RU и SPSS v.20 for Windows. Отдаленные результаты рассчитывали из действительных данных о длительности наблюдения и жизни каждой больной на момент завершения исследования с использованием методики Каплана-Майера. Достоверность различий выживаемости в подгруппах рассчитывали по long-rang

test. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Личный вклад

В диссертации представлены результаты исследования, проведенного при непосредственном участии автора. Автор самостоятельно провел тщательный анализ отечественной и зарубежной литературы по указанной научной теме, изучил степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Автором разработан дизайн исследования, при работе с документацией (истории болезни и амбулаторные карты) набрана ретроспективная часть клинического материала. Автор принимал участие в проспективной части лечебного процесса (ведение больных, хирургическое лечение, динамическое наблюдение), в маркировке первичных карцином. Соискателем сформирована база данных, произведена обработка и статистический анализ ретро- и проспективного клинического материала. На основании полученных данных написана диссертационная работа, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Соискателем подготовлены полученные результаты к публикации.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология («медицинские науки»), конкретно области исследования п. 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» и п. 6 «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».

Внедрение результатов исследования

Стратегия и показания для проведения предоперационной лекарственной терапии у больных первично-операбельным РМЖ успешно внедрены в клиническую работу ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России и учебный процесс кафедры онкологии и паллиативной медицины

Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Апробация работы

Диссертация обсуждена на расширенном заседании кафедры онкологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, отделения хирургического №2 диагностики опухолей, отделения хирургического №5 опухолей молочных желез, отделения амбулаторной химиотерапии, отделения клинической фармакологии и химиотерапии, отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, отдела патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии, радиологического отделения института клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии имени Н.Н.Блохина Минздрава России, состоявшейся 26 сентября 2018 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 научных статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, содержащего 114 источников (41 отечественных и 73 зарубежных). Материал диссертации иллюстрирован 29 таблицами и 93 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование основано на анализе ретро- и проспективных данных 213 больных первично-операбельным РМЖ, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2004 по 2017гг. Всем пациенткам на первом этапе лечения, после верификации заболевания, осуществлена предоперационная лекарственная терапия. Вторым этапом было выполнение хирургического лечения с оценкой лекарственного патоморфоза в

первичной опухоли и метастатических лимфоузлах. Третьим этапом было проведение адъювантной терапии. В работе проведен анализ частоты достижения полных клинико-рентгенологических и морфологических ответов опухоли на лечение, определена связь pCR с различными факторами и его влияние на прогноз заболевания. Конечным этапом исследования служат достигнутые отдаленные результаты. Выполнено изучение экспрессии белка p53 в первичных и резидуальных карциномах и определена его роль в диагностике, лечении и прогнозе у больных первично-операбельным РМЖ.

Возраст пациенток, включенных в исследование колебался от 24 до 76 лет (медиана – 47 лет). Доля больных моложе 40 лет составила 58 (27,2%), 40-50 лет – 72 (33,8%), 50-60 лет – 52 (24,4%) и старше 60 лет – 31 (14,6%) случаев. Функция яичников была сохранена у 135 (63,4%) женщин, менопауза установлена у 78 (36,6%) пациенток. Диагноз РМЖ у больных верифицирован в 100% случаев: методом core-биопсии опухоли у 202 (94,8%) женщин и методом тонкоигольной биопсии - у 11 (5,2%) больных. Распространенность РМЖ соответствовала ПА стадии - 47 (22,1%), ПВ - в 110 (51,6%) и ША - 56 (26,3%) наблюдений. Распространенность в соответствии с TNM: T1N1M0 – 7 (3,3%) случаев, с T2N0M0 – 40 (18,8%), с T2N1M0 – 95 (44,6%), с T3N0M0 – 15 (7,0%) и с T3N1M0 – 56 (26,3%) наблюдений.

Морфологические варианты первичных карцином были различными: преобладал инфильтративный протоковый рак – 187 (92,6%) наблюдений, значительно реже встречались инфильтративный дольковый рак (4,5%), смешанный рак (0,5%) и другие гистологические варианты (2,5%). Преимущественно диагностированы опухоли высокой злокачественности: G2 (67,7%) и G3 (24,6%) карциномы, реже низкой - G1 опухоли (7,8%). Гормонопозитивные опухоли имели незначительный перевес: ER+ PR+ карциномы выявлены в 63,1% и 56,4% наблюдениях, по сравнению с гормононегативными карциномами: ER 0 и PR 0 – 36,9% и 43,6% случаев. Гиперэкспрессия HER2 определена у 57 (29,7%) женщин, гипоекспрессия - у 135 (70,3%) больных. Высокий индекс пролиферации (Ki67 \geq 20%) отмечен в 118

(80,8%) и низкий ($Ki67 < 20\%$) в 28 (19,2%) случаях. Биологические подтипы опухоли распределились следующим образом: люминальный А подтип выявлен в 15 (7,8%) случаях, люминальный В HER2- в 81 (42,2%), люминальный В HER2+ статус - 31 (16,1%), нелюминальный HER2+ подтип у 26 (13,5%) больных и ТНР определен в 39 (20,3%) наблюдениях.

На предоперационном этапе всем больным проведена неоадьювантная лекарственная терапия: НАХТ 204 (95,8%) пациенткам и эндокринотерапия 9 (4,2%) женщинам. НАХТ в половине случаев представлена антрациклиновыми режимами (101 наблюдений); таксаны (Т) в монорежиме получили 5 (2,5%) больных; комбинация антрациклинов с таксанами (А+Т/А→Т) проведена 62 (30,4%) больным; комбинацию антрациклинов с переключением на таксаны и препараты платины (А→Т+платина) получили 10 (4,9%) женщин, комбинацию таксанов с препаратами платины (Т+платина) – 24 (11,8%) пациентки и в 2 (1%) наблюдениях проведена химиотерапия в режиме комбинации антрациклинов с препаратами платины (А+платина). С 2008 года при HER2+ РМЖ НАХТ включала трастузумаб: в 45 (78,9%) случаях больным с HER2+ РМЖ проведена НАХТ с анти-HER2 - препаратом (трастузумаб) в количестве 4 или 6 введений. С 2015 года у больных с HER2+ карциномами совместно с НАХТ стала применяться двойная таргетная блокада (трастузумаб + пертузумаб): в нашем исследовании - в 7 (12,3%) наблюдениях. У больных с гормонопозитивными опухолями в менопаузе на предоперационном этапе использовалась эндокринотерапия: тамоксифен – в 2 (22,2%) и ингибиторы ароматазы (летрозол или анастрозол) в 7 (77,8%) случаях, прием препаратов продолжался от 4 до 27 месяцев.

На втором этапе лечения всем пациенткам выполнены хирургические вмешательства: радикальные мастэктомии - в 143 (67,1%) случаях и радикальные резекции - в 70 (32,9%) наблюдениях.

В послеоперационном периоде адьювантная лучевая терапия (ЛТ) проведена 183 (85,9%) больным. Адьювантную химиотерапию получили 142 (66,7%) женщины, трастузумаб в монорежиме до 1 года введения проведен 57

(91,9%) больным с HER2+PMЖ, эндокринотерапия проведена 131 пациентке продолжительностью до 5-10 лет или до прогрессирования заболевания.

Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии

Проведен анализ клинико-рентгенологических ответов первичных карцином на предоперационную системную терапию. С использованием методов визуализации при клиническом осмотре полный ответ отмечен у 50 (27,8%) больных, по данным УЗИ в 30 (29,7%) случаях и по данным маммографии ответ расценен как полный в 26 (21,5%) наблюдениях. После проведенного радикального хирургического лечения, при морфологическом исследовании операционного материала морфологи отметили наличие макроскопической резидуальной опухоли в 155 (73,8%) случаях и у 55 (26,2%) пациенток остаточная опухоль отсутствовала. При микроскопическом морфологическом анализе препаратов: неполный ответ опухоли (0, 1, 2 и 3 степень лекарственного патоморфоза по Лавниковой) определялся в 163 (77,3%) наблюдениях, а отсутствие жизнеспособной опухолевой ткани (полный ответ, 4 степень лекарственного патоморфоза по Лавниковой) было отмечено у 48 (22,7%) женщин.

Таблица 1. — Частота полных клинико-рентгенологических и морфологических ответов опухоли при различных биологических подтипах

Методы оценки ответа опухоли на НАХТ	Кол-во больных, n(%)	Люм. А, %	Люм. В HER2-, %	Люм. В HER2+, %	Нелюм. В HER2+, %	ТНР, %
Клинический осмотр	48 (29,1%)	8,3	15,4	48,1	52,0	30,6
УЗИ	30 (31,6%)	16,7	9,7	56,2	42,1	39,1
ММГ	26 (23,2%)	0	9,5	44,4	20,0	41,7
Макроскопические данные	54 (28,4%)	20,0	28,8	33,3	26,9	28,2
Микроскопические данные (pCR)	48 (25,3%)	0	10,0	40,0	42,3	43,6

Осуществлен анализ реализации противоопухолевого ответа при различных биологических подтипах РМЖ. Проведенное исследование демонстрирует, что достижение полного клинико-рентгенологического и микроскопического ответов опухоли на лечение зависит от биологических характеристик опухоли. В тоже время определено, что частота полного макроскопического ответа не зависит от биологического подтипа карциномы (табл. 1).

В таблице 2 приведен анализ распределения степеней лекарственного патоморфоза с учетом биологических характеристик опухолей.

Таблица 2. — Степени лекарственного патоморфоза при различных биологических подтипах опухоли

Степени лекарственного патоморфоза по Г.А. Лавниковой	Количество больных, n(%)	Люм. А, %	Люм. В HER2-, %	Люм. В HER2+, %	Нелюм. В HER2+, %	ТНР, %
0	4 (2,1%)	0	2,5	3,3	3,8	0
1	53 (27,9%)	53,3	41,2	10,0	7,7	17,9
2	48(25,3%)	26,7	28,8	30,0	19,2	17,9
3	37(19,5%)	20,0	17,5	16,7	26,9	20,5
4	48(25,3%)	0	10,0	40,0	42,3	43,6

Факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза

Результаты исследования демонстрируют, что факторами-предикторами полного лечебного патоморфоза являются: гормононегативный статус опухоли, наличие гиперэкспрессии HER2, высокая степень злокачественности и низкая степень дифференцировки опухоли. При ER- в первичной опухоли частота pCR в 2,5 раза выше, чем при ER+ статусе (41,7 vs 14,9%, p=0,0001). Аналогичные данные отмечены и для PR: 36,5 vs 15,7% (PR- и PR+, соответственно), p=0,006. Достижение pCR значимо коррелировало со степенью дифференцировки опухоли: максимальная частота достижения полного регресса характерна для больных с G3 карциномами (46,3%), в то время как при опухолях G2 частота pCR составила 21,6%, а у больных с G1 карциномами не было зарегистрировано ни одного

случая достижения полного ответа ($p=0,0001$). Индекс пролиферативной активности Ki67 был еще одним предиктором полного регресса опухоли: при $Ki67 \geq 20\%$ pCR достигнут в 36,8% случаев, а при Ki67 менее 20% - в 14,8% случаев ($p=0,032$). С высокой частотой достижения полного регресса опухоли значимо ассоциируется HER2+ статус по сравнению с HER2- статусом опухоли (41,1 vs 18,7%), $p=0,001$.

Наиболее значимые различия отмечены при анализе биологических подтипов РМЖ. В подгруппе больных с люминальными А карциномами не было зарегистрировано ни одного случая достижения pCR на проводимую неоадьювантную лекарственную терапию. Низкая частота полных регрессий (10,0%) отмечена и для больных с HER2- люминальным В подтипом заболевания. Наибольшая частота достижения pCR зарегистрирована в группе пациенток с ТН РМЖ (43,6%) и высокая частота pCR выявлена у больных с HER2+ подтипами: нелюминальными HER2+ карциномами (42,3%) и люминальным В HER2+ подтипом (40,0%), $p=0,0001$. При проведении неоадьювантной эндокринотерапии при люминальных подтипах РМЖ не выявлено ни одного случая достижения полного лекарственного патоморфоза (рис. 1).

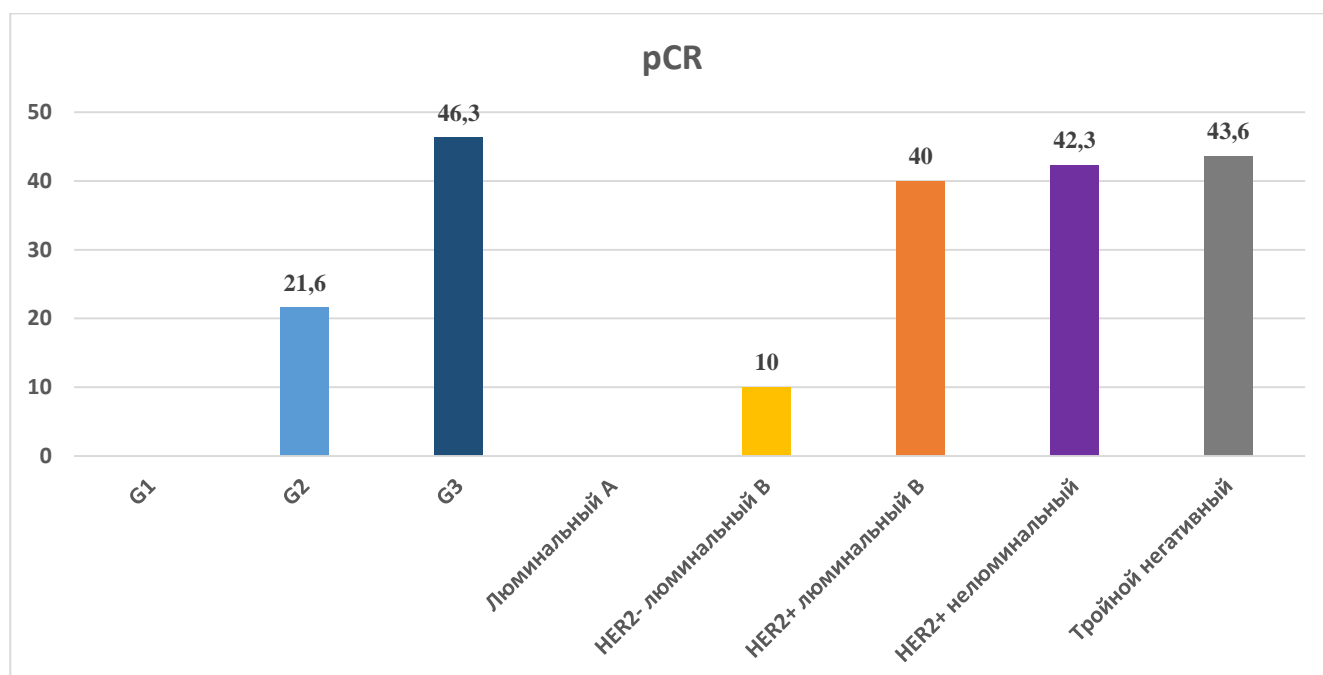


Рисунок 1. — Частота pCR (%) в зависимости от степени дифференцировки опухоли и биологических характеристик

Весомую роль в достижении pCR оказал режим НАХТ: максимальный результат (60,0% полных регрессий) был достигнут при применении схемы: А→Т + препараты платины. Высокие результаты получены и для режима таксаны + препараты платины (52,2%) и А+ препараты платины (50%). Высокая частота полного ответа достигнута и при применении комбинации антрациклинов и таксанов (А→Т, АТ) (40,3%), $p=0,0001$. Частота достижения pCR в 2 раза выше при режимах переключения (А→Т) по сравнению с одновременным введением (АТ) (42,6 vs 25,0%). При проведении НАХТ с трастузумабом при HER2+ РМЖ доля pCR составила 52,3% случаев ($p=0,004$). При проведении НАХТ с двойной анти-HER2 блокадой (трастузумаб+пертузумаб) при HER2+ РМЖ: доля pCR увеличилась в 2 раза и составила 83,3%. Анализируя влияние на частоту достижения pCR количества введений трастузумаба при HER2+ РМЖ на неoadьювантном этапе не выявлено статистически значимых различий между 4 и 6 введениями (52,9 vs 55,6%, $p=0,876$). В противоположность этому выявлено, что при проведении 5 и более циклов НАХТ доля полных регрессий была значимо выше, чем при проведении ≤ 4 циклов (34,1 против 5,4%, $p=0,0001$).

Эволюция неoadьювантной системной терапии при первично-операбельном РМЖ за последние 10 лет

Для удобства анализа, больные были распределены на 4 группы по срокам проведенного лечения: 2004-2007гг. - 34 (16,0%); 2008-2010 гг. – 25 (11,7%) больных; 2011-2013гг. – 34 (16,0%) и с 2014-2017гг. – 120 (56,3%) женщин. Так, в течение последнего десятилетия выявлены значимые изменения в неoadьювантных подходах в лечении первично-операбельного РМЖ. В период с 2004 по 2007гг. отмечалось однообразие в выборе предоперационного лечения (применение только антрациклиновых режимов химиотерапии (85,3%)), не учитывались биологические и клинические характеристики опухоли и использовалось недостаточное количество курсов лекарственной терапии (до 4). Период с 2014-2017гг. можно назвать «расцветом неoadьювантной лекарственной терапии», так как характеризуется разнообразием режимов лечения с учетом биологических характеристик карцином (комбинации антрациклинов и таксанов

(45,5%), режимы с препаратами платины (25,8%)), применяется таргетная терапия (трастузумаб – 89,1%) и двойная таргетная блокада (15,2%) при HER2+ РМЖ и увеличилось число курсов лекарственного лечения от 5 и больше (80,4%). Эволюцию в неоадьювантном подходе лечения подтверждают морфологические результаты: рост в геометрической прогрессии частоты наступления полных лечебных патоморфозов в последние годы, по сравнению с периодом 2004-2007гг. (pCR 33,1 против 0%, соответственно).

Влияние генетических особенностей первично-операбельного рака молочной железы на частоту достижения полного лечебного патоморфоза

Генетическое исследование с целью выявления мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и CHEK2 выполнено 82 больным: клинически-значимые генетические мутации были выявлены в 16 (19,5%) случаях и у 66 (80,5%) женщин мутации не были обнаружены. Выявленные мутации в 68,7% случаях обнаружены в гене BRCA1, в 18,8% - в гене CHEK2 и в 12,5% - в генах BRCA1 и CHEK2. Для больных с выявленными мутациями РМЖ характерен молодой возраст (81,2% - до 40 лет, $p=0,002$), сохраненная функция яичников (93,8%, $p=0,0001$). Для ассоциированного с мутациями РМЖ характерны опухоли высокой злокачественности (G3 и G2 в 38,5 и 61,5%); в половине случаев это ТНР, в 18,7% - HER2 + РМЖ и в 31,2% наблюдений - люминальный В HER2-. При люминальном А подтипе генетических мутаций не было выявлено. BRCA1-ассоциированный РМЖ в 63,6% случаях представлен ТНР и в 36,4% - люминальными В HER2-, в то время как при CHEK2-ассоциированном раке преобладали HER2+ карциномы (60,0%, $p=0,031$). Больным первично-операбельным РМЖ с выявленными в крови мутациями на первом этапе лечения проведена НАХТ: с включением препаратов платины в 56,3% случаях (А→таксаны+ платина (37,5%) и таксаны+ платина (18,8%)), антрациклин-содержащие схемы в 18,8% и комбинации антрациклинов с таксанами в 18,8% наблюдений. Полный лечебный патоморфоз достигнут в 43,8%: из них в 85,7% случаях pCR достигнут при применении режимов с препаратами платины, и в 14,3% - при комбинации антрациклинов с таксанами ($p=0,01$).

Значение экспрессии белка p53 при первично-операбельном раке молочной железы

Экспрессия белка p53 определена на 96 парафиновых блоках опухолей. При анализе экспрессии p53 в первичной опухоли не выявлено четкой связи с биологическими подтипами и степенью достижения лекарственного патоморфоза. При анализе отдаленных результатов установлено, что гиперэкспрессия p53 в остаточной опухоли ассоциируется с неблагоприятным течением заболевания: в 35% случаях прогрессирование РМЖ, в то время как с гипоекспрессией p53 прогрессирование основного заболевания определено в 10% наблюдений.

Особенности хирургического лечения

В группе больных, получивших предоперационную лекарственную терапию радикальные мастэктомии выполнялись в 2 раза чаще по сравнению с органосохраняющим хирургическим лечением (67,1 vs 32,9%).

При проведении современной предоперационной лекарственной терапии у больных с первично-операбельным РМЖ все чаще в клинической практике врач-онколог встречается с таким феноменом как достижение полного клинко-рентгенологического ответа опухоли на лечение. Это приводит к тому, что на этапе планирования хирургического лечения онкологи-хирурги сталкиваются с трудностями в определении локализации первичного опухолевого очага и адекватного выполнения органосохраняющих операций. И, как демонстрирует наше исследование, в таких случаях выполняется предпочтительно радикальная мастэктомия. Эта проблема решается при применении маркировки первичной опухоли на этапе планирования предоперационной лекарственной терапии. Маркировка первичной опухоли осуществляется рентгеноконтрастными, биологически инертными маркерами под рентгенологическим контролем. После проведения лекарственной терапии на первом этапе лечения, при планировании последующего хирургического этапа, достигается возможность визуализации зоны ранее расположенной опухоли, подлежащей удалению (рис. 2). Для этого, непосредственно перед операцией, под рентгенологическим контролем к «метке» подводится металлический проводник с якорной иглой (гарпун). Во время

операции, удаленный сектор, включающий маркер, установленный в первичную опухоль до лечения и проводник, подведенный к данной зоне, контролируется рентгенологическим исследованием. В обязательном порядке, как и при всех органосохраняющих операциях на молочной железе, интраоперационно проводится срочное морфологическое исследование краев резекции на отсутствие в них опухолевых клеток (наличие «чистых краев») (рис. 3).



Рисунок 2а. — Клинический пример маркировки первичной опухоли до начала проведения НАХТ, **2б** – состояние после НАХТ: по рентгенологической картине – достигнут полный ответ опухоли на лечение.

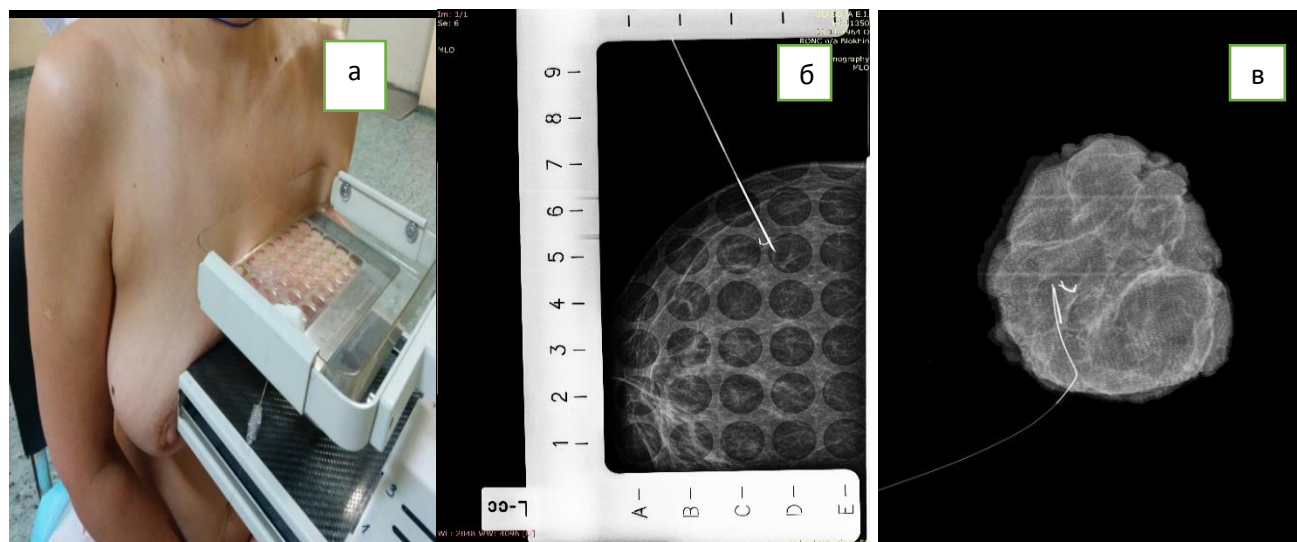


Рисунок 3а. — Разметка опухоли непосредственно перед операцией под контролем ММГ, **б-** к зоне маркера подведен гарпун (металлический проводник), **в-** рентгенологический контроль удаленного сектора для подтверждения точности выполнения операции (наличие в удаленной ткани метки с подведенным к ней гарпуном).

В нашем исследовании 33 (15,5%) женщинам выполнена маркировка первичных опухолей рентгеноконтрастными метками под контролем УЗИ до начала проведения неoadьювантной системной терапии. Методика маркировки опухоли проводилась с 2013 года.

Для сравнения хирургической тактики сформирована группа из 180 (84,5%) больных без маркировки первичного опухолевого очага.

Установлено, что в группе больных с маркированными первичными опухолями частота выполнения радикальных резекций в 1,5 раза выше по сравнению с группой немаркированных опухолей (48,5 vs 30%), ($p=0,001$). Другой особенностью хирургического лечения больных с маркированными первичными очагами является эстетическая сторона вопроса. Наличие маркированной зоны позволяет хирургу безошибочно визуализировать границы резекции и тем самым выполнять более «экономные» операции. Так, объем удаленного сектора в группе больных с маркированным первичным очагом составил диапазон от 48 до 387 см³ (медиана 126 см³, средний объем 172,5 см³), а в группе больных без маркировки опухолей – диапазон от 36 до 4350 см³ (медиана 283 см³, средний объем сектора 583,3 см³). Таким образом, соотношение максимальных размеров удаленных секторов молочной железы у больных с маркированным и немаркированным первичным очагом составило 1:11, а средний размер резецируемых секторов – 1:3 ($p=0,0001$). Это позволяет сделать обоснованный вывод о том, что маркировка первичной опухоли приводит к существенной «минимизации» объема удаляемых тканей молочной железы, не нарушая при этом радикализм операции и способствуя достижению хороших косметических и эстетических результатов лечения, что несомненно благоприятно влияет на психологическое здоровье женщин и способствует их быстрейшему восстановлению.

Отдаленные результаты лечения

В анализ отдаленных результатов включено 169 (79,3%) женщин, период наблюдения за которыми составил диапазон от 14 до 151 месяцев (медиана наблюдения -36 месяцев). Показатели 5 и 10 - летней ОВ составили $90,4 \pm 2,9$ и $78,9 \pm 5,1\%$; 5 и 10 летняя БРВ составила $81,8 \pm 3,8$ и $72,2 \pm 5,3\%$, соответственно.

При динамическом наблюдении прогрессирование заболевания диагностировано в 28 (16,6%) случаях, время до прогрессирования составило 6-94 месяцев (медиана до прогрессирования - 24 месяца). Локальный рецидив отмечен только в 2 (1,2%) случаях, регионарное лимфогенное прогрессирование лишь в 1 (0,6%) и отдаленные гематогенные метастазы в 25 (14,8%) наблюдениях. Отдаленные метастазы чаще локализовались в печени (21,7%), в легких (34,8%) и в виде полиорганного поражения (26,1%), реже зафиксированы солитарные метастазы в кости (8,7%), в головной мозг (4,3%) и яичники (4,3%). В течение периода наблюдения умерло 17 (10,1%) больных в связи с прогрессированием РМЖ.

Проведенный многофакторный регрессионный анализ по Коксу показал, что прогностическими факторами, влияющими на отдаленные результаты: являются клиничко-рентгенологический ответ опухоли на лечение, биологические подтипы РМЖ, достижение pCR, количество проведенных курсов лечения и уровень экспрессии белка p53 в резидуальной опухоли.

На отдаленные результаты оказывает влияние количество циклов предоперационной химиотерапии: проведение полного курса лечения до операции демонстрирует лучшие результаты по сравнению с больными, получившими расщепленный курс химиотерапии (расщепленный курс - проведение части циклов химиотерапии на предоперационном этапе, другой части – в адьювантном периоде). Так, 5-летняя БРВ при проведении полного курса НАХТ составила $89,6 \pm 4,8\%$ против $75,4 \pm 5,1$ при проведении расщепленного курса, а 10-летняя БРВ равна $89,6 \pm 4,8$ vs $64,3 \pm 6,4\%$ соответственно (рис. 4).

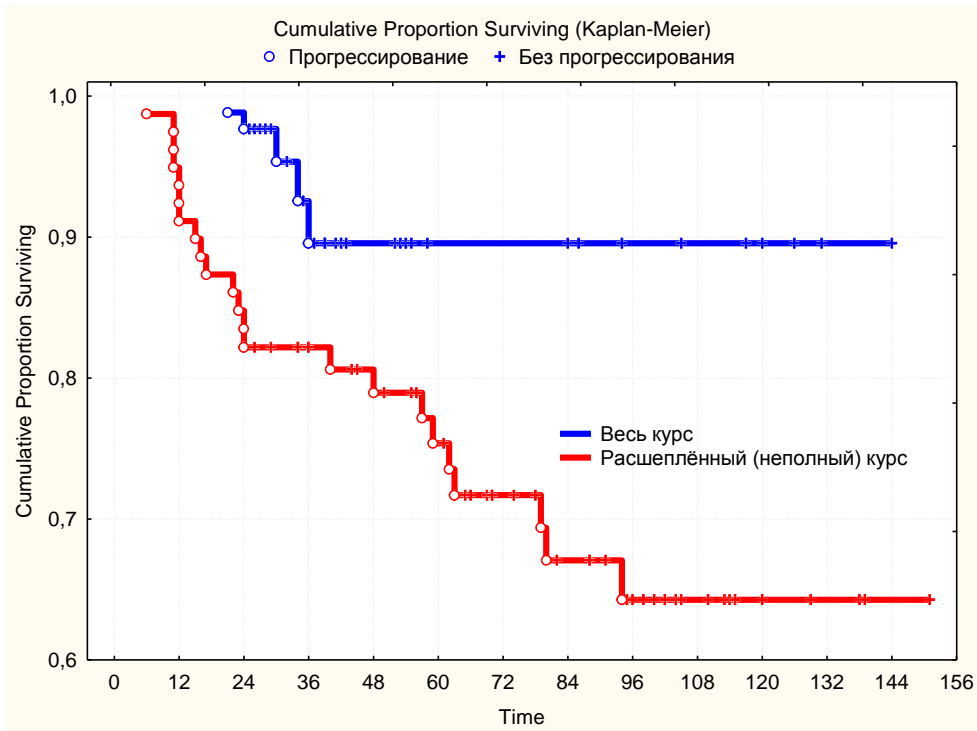


Рисунок 4. — Кривая БРВ в зависимости от количества курсов НАХТ

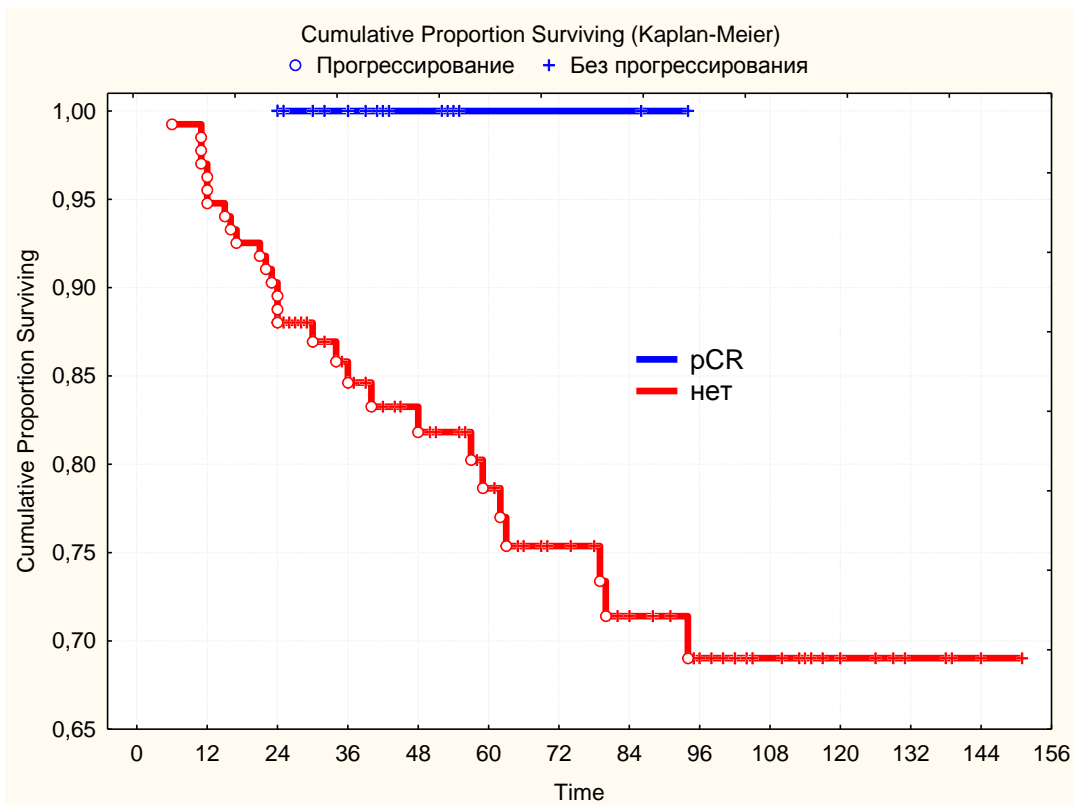


Рисунок 5. — Кривая БРВ в зависимости от достижения pCR

Согласно результатам исследования, достижение полного лечебного патоморфоза первичной опухоли является фактором-предиктором высоких отдаленных результатов: за 8-летний период наблюдения не выявлено ни одного

случая прогрессирования и смерти по сравнению с наличием остаточных карцином (0 vs 20,9% ($p=0,001$) и 0 vs 12,69% соответственно ($p=0,015$)). При наличии резидуальной опухоли 7-летняя БРВ составила $75,4\pm 4,6\%$, а 10-летняя БРВ – $69,0\pm 5,5\%$. Различия между группами достоверны, $p=0,021$ (рис. 5).

Достижение pCR в метастатических аксиллярных лимфоузлах также свидетельствует о благоприятном прогнозе: в 4 раза сокращается частота прогрессирования (8,33 vs 25,42%), в 2 раза - смертность (8,3 vs 16,95%), относительно случаев с остаточным опухолевым поражением в лимфоузлах. Показатели 5 и 7-летней БРВ при достижении pCR в лимфоузлах составили $91,7\pm 8,0\%$ в отличие от случаев без полного патоморфоза: 5-летняя БРВ составила $77,2\pm 6,1\%$, а 7-летняя БРВ достигнута в $73,9\pm 6,7\%$ наблюдений.

Отдаленные результаты лечения при различных биологических фенотипах рака молочной железы

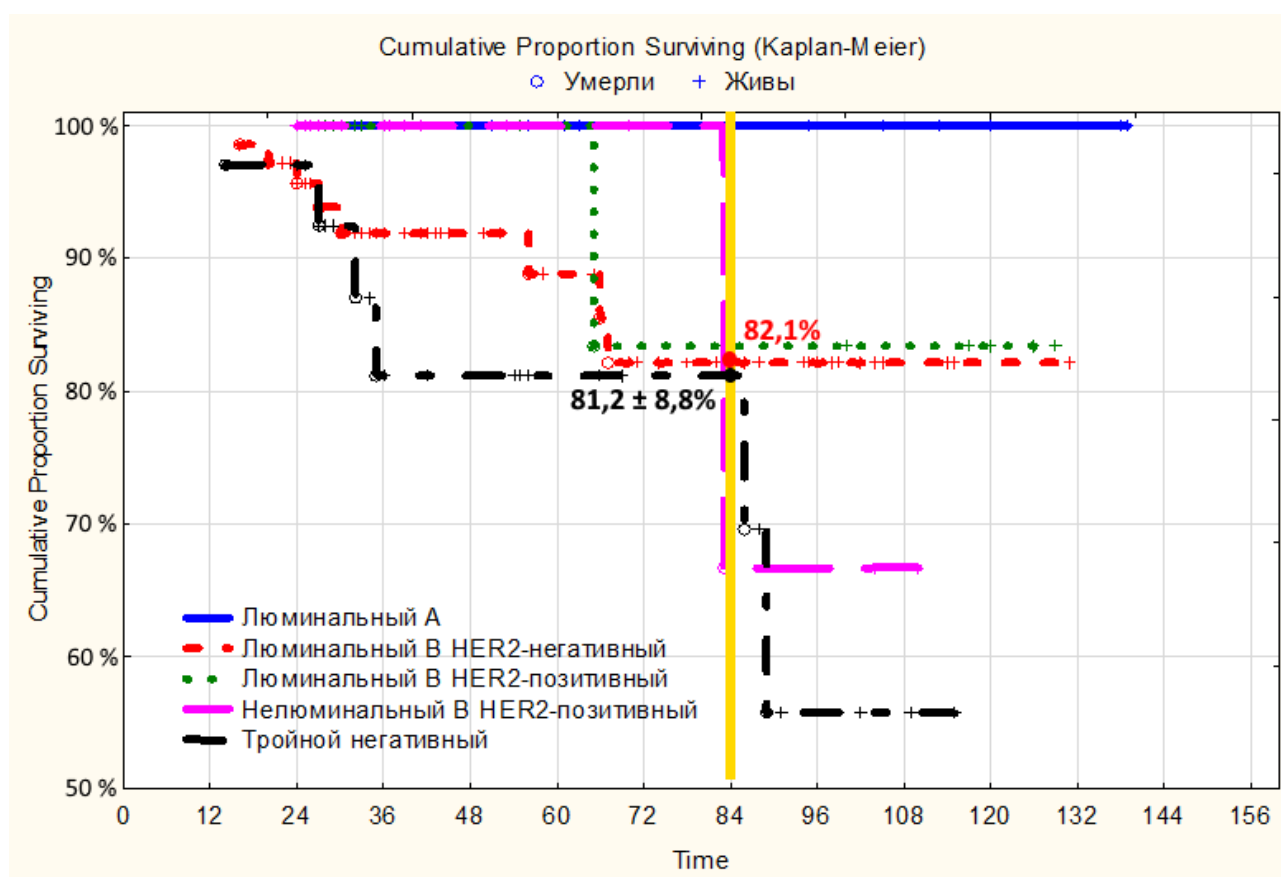


Рисунок 6. — Кривые общей выживаемости больных при различных биологических подтипах

При анализе отдаленных результатов лечения в зависимости от биологических подтипов РМЖ наихудшие результаты продемонстрированы при тройном негативном и люминальном В HER2- подтипах: частота прогрессирования при ТНР составила 29,4% и при люминальном В HER2- 18,3%, время до прогрессирования заболевания - $30,4 \pm 24,0$ и $33,2 \pm 24,9$ месяцев соответственно.

При люминальном А РМЖ показатели 10-летней ОВ составили 100%. Высокие результаты отмечены при HER2+ подтипах (при нелюминальном HER2+ РМЖ 7-летняя ОВ – 100% и при люминальном В HER2+ 5-летняя ОВ – 100%). Трижды негативный и люминальный В HER2- фенотипы имеют схожие отдаленные результаты (80% больных достигают 7-летнего периода наблюдения), но по истечении 7-летнего периода – выживаемость больных с ТН РМЖ резко снижается, $p=0,025$ (рис. 6).

ВЫВОДЫ

1. При проведении предоперационной лекарственной терапии у больных первично-операбельным РМЖ показатели 7-летней ОВ и БРВ равны $85,3 \pm 4,0\%$ и $78,6 \pm 4,3\%$; частота прогрессирования составила 16,6%. Отдаленные результаты коррелировали с количеством проведенных циклов неoadьювантной химиотерапии, ответом опухоли на лечение и биологическими подтипами РМЖ.

2. При проведении предоперационной лекарственной терапии у больных первично - операбельным раком молочной железы полный ответ достигнут: при клиническом осмотре в 27,8% случаев, по данным УЗИ – в 29,7%, по данным ММГ – 21,5% и морфологически - в 22,7% наблюдений. Определено, что полный клиничко-рентгенологический ответ опухоли на лечение не является достоверным отражением наступления полного лечебного патоморфоза.

3. Факторами-предикторами достижения полного морфологического ответа опухоли на неoadьювантную химиотерапию являются: гормононегативный статус опухоли (частота pCR при ER(-) - 41,7% ($p=0,0001$) и PR(-) - 36,5% ($p=0,006$)), высокий пролиферативный потенциал опухоли (частота pCR при G3 -

46,3% ($p=0,0001$) при $Ki67>20\%$ - 36,8% ($p=0,032$) и HER2+ статус (pCR - 41,1% ($p=0,001$)).

4. Эффективность предоперационной лекарственной терапии отчетливо коррелирует с биологическими подтипами РМЖ: частота pCR при тройном негативном фенотипе составила 43,6%; при HER2+ подтипах: при нелюминальном – 42,3% и при люминальном – 40,0% ($p=0,0001$); люминальный HER2- РМЖ ассоциируется с низкой частотой pCR: при люминальном А раке- 0%, при люминальном В- 10,0% ($p=0,0001$). Достижение pCR - является статистически значимым предиктором высоких отдаленных результатов: 7-летняя ОВ и БРВ равна 100%.

5. При HER2+ РМЖ добавление трастузумаба к предоперационной химиотерапии обеспечило достижение pCR в 52,3% ($p=0,004$); частота pCR увеличилась до 83,3% при использовании двойной анти-HER2 блокады (трастузумаб+пертузумаб).

6. При тройном негативном РМЖ использование платиносодержащих режимов обеспечило достижение pCR в 50% при режиме антрациклины+препараты платины, в 52,2% - при применении режима таксаны+препараты платины и в 60,0% случаях при режиме переключения с антрациклинов на таксаны+препараты платины ($p=0,0001$). При наследственном РМЖ частота pCR составила 43,8% и как демонстрирует наше исследование значимо коррелирует с режимом предоперационного лекарственного лечения: в 86% pCR достигнут при использовании режимов с препаратами платины ($p=0,01$).

7. Маркировка первичного опухолевого очага до начала предоперационной лекарственной терапии значимо влияет на объем хирургического лечения: способствует выполнению органосохраняющего лечения в 2 раза чаще, чем у больных с немаркированными карциномами (48,5 vs 30%, $p=0,001$) и позволяет в 3-11 раз сократить объем удаляемых тканей молочной железы, улучшая косметические результаты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение предоперационной химиотерапии при первично-операбельном РМЖ, рекомендуется:
 - при тройном негативном фенотипе РМЖ;
 - при HER2+ подтипе (люминальный В HER2+ и нелюминальный HER2+ РМЖ);
 - при наличии выявленных в крови клинически-значимых генетических мутаций (BRCA1, CHEK2).
2. Целесообразно проведение полного объема неoadъювантной химиотерапии в предоперационном периоде.
3. При первично-операбельном РМЖ до начала проведения предоперационной лекарственной терапии рекомендуется маркировать первичные опухоли рентеноконтрастными маркерами длительного мониторинга с целью проведения адекватного последующего органосохраняющего хирургического лечения.
4. Рекомендуется проведение неoadъювантной лекарственной терапии при первично-операбельном РМЖ с учетом биологических подтипов опухолей:
 - при тройном негативном РМЖ - проведение химиотерапии с включением препаратов платины;
 - при HER2+ РМЖ - добавление анти-HER2 терапии (трастузумаб/ трастузумаб + пертузумаб), с преимущественным использованием двойной анти-HER2 блокады (трастузумаб + пертузумаб);
 - при наличии в крови клинически-значимых мутаций - подключение препаратов платины.
5. После хирургического этапа лечения у больных, получивших НАХТ, рекомендуется проведение морфологической оценки степени достижения лекарственного патоморфоза первичной опухоли и пораженных лимфоузлов (по Г.А. Лавниковой или RCB). При наличии резидуальной карциномы (0,1,2 степени лекарственного патоморфоза по Лавниковой) необходимо повторное ИГХ-исследование остаточной опухоли.

6. При люминальном А и люминальном В HER2- варианте первично-операбельного РМЖ целесообразно обсуждение выполнения на первом этапе проведение хирургического лечения с последующей адъювантной лекарственной терапией.

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ
ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ В ЖУРНАЛАХ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВАК
ПРИ МИНОБРНАУКИ РОССИИ**

1. Колядина И.В. Особенности хирургического лечения больных раком молочной железы, получающих предоперационную лекарственную терапию /И.В. Колядина, И.В. Поддубная, **О.А. Павликова**, Д.В. Комов // Современная онкология, 2016, Т.18. - №1. С.50-54.
2. Колядина И.В. Эволюция неoadъювантного подхода при первично - операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? /И.В. Колядина, И.В. Поддубная, **О.А. Павликова** и др. // Современная онкология, 2017, Т.19. - №1. С.9-16.
3. **Павликова О.А.** Факторы-предикторы достижения полного лекарственного патоморфоза при неoadъювантной химиотерапии первично-операбельного рака молочной железы /**О.А. Павликова**, И.В. Колядина, Д.В. Комов, Я.В. Вишневская, И.В. Поддубная// Современная онкология, 2017, Т.19. - №1. С.24-29.
4. **Павликова О.А.** Клинико-рентгенологическая оценка эффективности предоперационной лекарственной терапии при различных биологических подтипах рака молочной железы стадий T1-3N0-1M0 /**О.А. Павликова**, И.В. Поддубная, И.В. Колядина и др. // Современная онкология, 2017, Т.19. - №4. С.16-21.