

УДК 618.19-006.6:615.28

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВЫХ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Ш. Султансеитов, Ш.Ж. Талаева*

Представлен материал по разработке и внедрению современных схем цитостатической и таргетной терапии (герцептин, лапатиниб, авастин) при диссеминированном раке молочной железы в зависимости от иммуногистохимических типов опухоли. Подсчитана выживаемость с учетом фенотипа опухоли.

*Ключевые слова:* рак молочной железы; химиотерапия; иммуногистохимия; эффективность.

---

## EFFICIENCY OF NEW REGIMES OF CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER

*Sh. Sultanseitov, Sh. Zh. Talaeva*

The article presents material on development and introduced modern schemes of cytostatic and target therapy (herceptine, lapatinibe, avastine) in disseminated breast cancer depending on immunohistochemical types of tumor. The survival rate by tumor phenotype is also counted.

*Keywords:* breast cancer; chemotherapy; immunohistochemistry; efficiency.

**Введение.** Рак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространенных заболеваний среди женщин развитых стран мира, занимающее первое место по заболеваемости и третье по смертности среди злокачественных новообразований в общей популяции. Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн новых случаев рака молочной железы [1]. В Республике Казахстан РМЖ также является одной из приоритетных форм злокачественных новообразований, стабильно занимая первое место в структуре злокачественных опухолей всего населения. В среднем в Республике Казахстан ежегодно выявляется около 4 тыс. больных РМЖ, из которых умирают более 1380 женщин. В частности, в 2011 г. зарегистрировано 3863 новых случая РМЖ, что составило 22,7 на 100 тыс. населения. При первичном обращении 866 женщин имели III–IV стадии. Смертность от РМЖ на 2013 г. составила 8,1 случаев на 100 тыс. населения, а 5-летняя выживаемость – 51,4 % [2].

По статистическим данным, в 55,6 % случаев при первичном обращении выявляется местно-распространенная форма РМЖ, и лечение таких пациентов начинают с химиотерапии (ХТ), которая у большинства пациентов преследует три основные цели:

1. Увеличение предпосылки для выполнения органосохраняющего хирургического вмешательства.
2. Определение ответа на проводимое лечение.
3. Обеспечение длительной безрецидивной выживаемости [3].

Это обуславливает актуальность разработки новых и совершенствование существующих методов диагностики и лечения РМЖ.

Усовершенствование методов патоморфологического исследования, использование иммуногистохимических (ИГХ) методик расширили представления о гетерогенности РМЖ [4–6]. Молекулярно-генетическое исследование опухолей, клиническое течение которых было тщательно прослежено, позволило группе американских и норвежских специалистов из Стенфордского университета создать молекулярную классификацию РМЖ, впервые опубликованную в 2000 г. Используя пролифирование экспрессии генов, они выделили четыре подтипа РМЖ, отличающихся по молекулярно-генетическим характеристикам: люминальный А, люминальный В, HER2-обогащенный, базальноподобный (тройной негативный рак). Эти результаты оказались воспроизводимыми, не зависящими от расы, возраста и стадии процесса [3, 7, 8].

Применение современных цитостатических средств и дифференцированный подход к лечению на основе иммуногистохимических и генетических исследований у больных с местно-распространенными формами РМЖ даст возможность повысить эффективность лечения и качество жизни больных.

Цель исследования – повышение эффективности лечения, удлинение сроков ремиссии и увеличение выживаемости больных с первично диссеминированным РМЖ.

Таблица 1 – Оценка эффективности химиотерапии у больных РМЖ

Схемы ХТ	п, чел.	Полная регрессия	Регрессия более 50 %	Стабилизация	Прогрессирование
Паклитаксел + доксорубицин	49	3 (6,1 ± 3,4 %)	34 (69,4 ± 6,6 %)	9 (18,4 ± 5,5 %)	3 (6,1 ± 3,4 %)
Паклитаксел + кселода	53	2 (3,8 ± 2,6 %)	37 (69,8 ± 6,3 %)	12 (22,6 ± 5,7 %)	2 (3,8 ± 2,6 %)

**Материал и методы.** За 2012–2014 гг. в исследование были включены 102 больных с первично диссеминированным РМЖ. Возраст варьировал от 28 до 76 лет, средний возраст составил 52 года. Эффективность лечения оценивалась после 2–4 курсов. При развитии резистентности прогрессирования процесса больные переводились на очередную линию химиотерапии. Все больные были рандомизированы на 2 группы:

I группа: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> – 1 день, доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> или эпирубицин 60 мг/м<sup>2</sup> – 1 день (4 курса) – 49 больных. После оценки результатов лечения у больных с частичной и полной регрессией опухоли больным проводилось дополнительно еще 2 курса химиотерапии в указанном режиме. Больные со стабилизацией процесса переводились на 2 линию ХТ: таксотер 75 мг/м<sup>2</sup> – 1 день + карбоплатин 450–600 мг в/в в 1 день.

II группа: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> 1 день + кселода 1250 мг/м<sup>2</sup> × 2 раза в сутки с 1-го по 14-й день – 53 больных.

При гипер- и высокой экспрессии HER2/neu (3+) в ХТ назначался герцептин по стандартной схеме: 8 мг/кг – первое введение, затем – 6 мг/кг 1 раз в 3 недели. При первичной и вторичной резистентности к герцептину в схему лечения включался лапатиниб. У больных с тройным негативными (ТН) формами в схему ХТ включался авастин – 10 мг/кг.

Статистическая обработка проведена по методу Каплана – Мейера. Для определения достоверности различия в сравниваемых группах использован t-критерий Стьюдента.

**Результаты исследования.** Оценка эффективности лечения после проведения 4-х курсов ХТ показала, что общий объективный эффект достигнут у 37 пациенток (75,5 ± 6,1 %) в I группе и 39 (73,6 ± 6,0 %) – во II. Стабилизация процесса с положительной динамикой (менее 50 %), отмечалась у 9 (18,4 ± 5,5 %) и у 12 (22,6 ± 5,7 %) пациенток, прогрессирование наступило в I и II группах в 3 (6,1 ± 3,4 %) и 2 (3,8 ± 2,6 %) случаях, соответственно.

Раздельный анализ эффективности в зависимости от применяемых схем ХТ показал, что в I группе отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров метастатических пораже-

ний, из них у 3 больных, с язвенно-некротической формой РМЖ отмечено уменьшение язвы, стягивание краев раневой поверхности, у одной больной отмечалась полная регрессия надключичных л/узлов и в печени. У 9 (18,4 ± 5,5 %) больных I группы отмечалась стабилизация процесса, и у 3 (6,1 ± 3,4 %) больных – прогрессирование, после чего пациенты были переведены на другую линию ХТ – таксотер + карбоплатин.

Во II группе у 39 (73,6 ± 6,0 %) из 53 наблюдаемых больных также была достигнута положительная динамика, из них у 2 (3,8 ± 2,6 %) с множественными метастазами в легких после проведения 4-х курсов ХТ наступила полная регрессия метастатических узлов. У 12 (22,6 ± 5,7 %) больных отмечена стабилизация процесса, а у 2 (3,8 ± 2,6 %) – прогрессирование, после чего больные были переведены на другую линию ХТ (таблица 1).

При изучении токсических проявлений установлено, что их частота и характер зависели от применяемых схем ХТ. Для больных I группы наиболее частыми побочными эффектами явились: тошнота с эпизодами рвоты (78,6 %), нейротоксичность (65,3 %) и нейтропения (33,7 %). При применении схемы, включающей паклитаксел и кселоду у 22,6 % пролеченных пациенток наблюдался неярко выраженный ладонно-подошвенный синдром.

В нашем наблюдении люминальный А-тип опухоли встретился в 39 (40,2 %) случаях диссеминированных форм РМЖ, люминальный В-тип без экспрессии HER2 с высокой пролиферативной активностью опухоли выявлен у 15 (15,5 %) больных, с экспрессией HER2 – также в 15 (15,5 %) случаях. У 20 (20,6 %) обследованных больных выявлен тройной негативный рак (ТНР), характеризующийся отсутствием как рецепторов стероидных гормонов, так и рецепторов эпидермального фактора роста HER2. Необходимо отметить, что из 20 больных с ТНР 9 имели отчетно-инфильтративный РМЖ. 8 (8,2 %) больных, по данным ИГХ, относились к HER2-позитивному фенотипу рака, которые с группой больных с люминальным В-типом совместно с ХТ получали герцептин (23 больных).

Мы попытались определить взаимосвязь между рецепторным статусом опухоли и частотой развития метастазов РМЖ в кости и висцеральные органы, причем необходимо отметить, что у час-

Таблица 2 – Эффективность химиотерапии у больных РМЖ в зависимости от ИГХ-показателей

Фенотип	Кол-во больных, n = 97	Объективный эффект (> 50 %)	Стабилизация	Прогрессирование
Люминальный А	39	24 (61,5 %)	12 (30,8 %)	3 (7,7 %)
Люминальный В-HER2-негативный	15	10 (66,6 %)	5 (33,3 %)	-
Люминальный В HER2-позитивный	15	11 (73,3 %)	3 (20,0 %)	1 (6,6 %)
Тройной негативный	20	18 (90,0 %)	2 (10,0 %)	-
HER2-позитивный	8	6 (75 %)	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)

ти больных имело место сочетанное поражение как висцеральных органов, так и костей скелета. Все больные с диссеминированными формами РМЖ имели метастазы: в лимфоузлы регионарных зон – 17 больных, в легкие и плевру – 22 больных. Метастазы в печень были у 21 пациента, сочетанное поражение легких и печени – у 24, головной мозг – у 3 больных. Сочетанное поражение лимфоузлов средостения, легких, костей скелета и печени наблюдалось у 25 больных. Анализ частоты метастазирования показал, что из 39 наблюдаемых больных с люминальным А-типом метастазы были сочетанными и поражали как висцеральные органы (печень, легкие) так и кости скелета, а 8 случаев – регионарной зоны.

При люминальном В-типе у всех 15 больных определялись метастазы в висцеральные органы (печень, легкие) и у 3 – сочетанное поражение легких и костей скелета. У 4 больных с ТНР выявлены метастазы в регионарные зоны и висцеральные органы, причем метастазирование наступало в короткие сроки после проведения радикальных мастэктомий. И, наконец, у 8 больных с HER2-позитивными формами рака метастазы локализовались в висцеральные органы и лимфоузлы, и отмечалось поражение костей скелета в 2-х случаях. Как указывалось выше, 23 больных с HER2/neu(+3) формой рака получали герцептин по вышеуказанной схеме.

Нами изучен объективный эффект после химиотерапии у больных с различными фенотипами рака (таблица 2).

Нами прослежена эффективность ХТ в зависимости от фенотипа опухоли. Общий объективный эффект при всех фенотипах опухоли выявлен у 69 (71,1 %) из 97 пациенток, стабилизация – у 23 (23,7 %), прогрессирование – у 5 (5,2 %). Из представленных ИГХ-типов у 20 (20,6 %) из 97 больных выявилась наиболее агрессивная форма рака – тройной негативный, с преимущественным метастазированием в висцеральные органы и головной мозг. Анализ результатов лечения показал, что у данного контингента больных отмечен наилучший непосредственный объективный эффект,

составивший 90,0 %, в то время как при люминальном А-типе эффект составил лишь 61,5 %.

Анализ эффективности ХТ в зависимости от биологических особенностей опухоли показал, что при люминальном А-типе из 39 наблюдаемых больных средняя длительность ремиссии составила 12,4 мес. и была выше, чем при других фенотипах опухоли: при люминальном В-типе она составила 9,8 мес., тройной негативной форме – 7,4 мес. и HER2-позитивным типе – 8,4 месяцев.

Таким образом, ИГХ-профиль опухоли у больных с РМЖ может дать дополнительную прогностическую и предсказывающую информацию как о характере течения заболевания, так и результатах лечения.

Нами изучены сроки выживаемости больных в зависимости от фенотипа опухоли. Наилучшая выживаемость с диссеминированными формами РМЖ отмечена у больных с люминальным А-типом. Медиана общей выживаемости (ОВ) у больных с люминальным А-фенотипом РМЖ у наблюдаемых больных не была достигнута, у больных с тройным негативным статусом и HER-позитивным фенотипом она составила  $19 \pm 5,3$  мес. и  $29 \pm 6,5$  мес., соответственно. Не отмечено достоверной разницы в показателях ОВ у больных с люминальным А- и В-типами, что позволяет сделать предположение об относительно неагрессивном течении люминального В-типа, для которого характерна гиперэкспрессия HER2/neu, при применении таргетной терапии герцептином. С другой стороны, при сравнении кривых выживаемости получена достоверная разница с увеличением показателей ОВ у больных с люминальным фенотипом РМЖ, по сравнению как с тройным негативным, так и с HER-позитивным раком. У больных метастатическим РМЖ показатели ОВ зависели от фенотипа опухоли, при этом люминальный рак имел достоверно большую выживаемость по сравнению с тройным негативными и HER-позитивными опухолями. В то же время не отмечено достоверного различия в показателях ОВ у больных с люминальным А- и В-типами рака.

В результате лечения больных с диссеминированными формами рака молочной железы и испытания 2-х режимов химиотерапии в качестве 1 и 2 линий, включающих паклитаксел + доксорубин и паклитаксел + кселода установлено, что оба режима способствуют улучшению качества жизни пациентов и достижению терапевтического эффекта у 75,5 и 73,6 % больных, соответственно, без усиления частоты и тяжести гематологической и негематологической токсичности.

#### Литература

1. Семиглазов В.Ф. Неоадъювантная химиотерапия рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Е. Клетсель // Материалы II междунар. ежегодной конф. “Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы”. СПб., 2005. С. 78–84.
2. Нургазиев К.Ш. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 г.: статистические материалы / К.Ш. Нургазиев, Г.Д. Сейтказина, Г.Т. Сейсенбаева. Алматы, 2012.
3. Curtis C., Shah S.P., Chin S.F. The genomic and transcriptomic architecture of 2000 breast tumors reveals novel subgroups // *Nature*. 2012. V. 486. P. 346–352.
4. Baehner F.L., Lee M., Demeure M.J. et al. Genomic signatures of cancer: basis for individualized risk assessment, selective staging and therapy // *Journal of Surgical Oncology*. 2011. V. 103. P. 563–73.
5. Hofstatter E.W., Chung G.G., Harris L.N. Breast cancer // In: DeVita V.T., Lawrence T.S., Roserberg S.A. *Cancer: Principles and Practice of Oncology: primer of the molecular biology of Cancer* // Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins and Wolters Kluwer, 2011. P. 307–318.
6. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. Molecular portraits of human breast tumors // *Nature*. 2000. V. 406. P. 747–752.
7. Kaufmann M., Pusztai L. Biedenkopf Expert Panel Members. Use of standard markers and incorporation of molecular markers into breast cancer therapy: Consensus recommendations from an International Expert Panel // *Cancer*. 2011. Vol. 117. P. 1575–1582.
8. Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.T. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy // *Clinical Cancer Research*. 2005. V. 11. P. 5678–5685.