

Сравнительная характеристика различных схем неoadъювантной полихимиотерапии трижды негативного рака молочной железы

П.В. Криворотко, Е.К. Жильцова, Л.П. Гиголаева, Ш.М. Хаджиматова, Г.А. Дашян, К.Ю. Зернов, Е.С. Труфанова, А.С. Артемьева, А.Г. Кудайбергенова, В.Ф. Семиглазов
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Лариса Павловна Гиголаева gigosha532@gmail.com

Введение. Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием с разнообразием фенотипических форм. Один из его подтипов, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), характеризуется агрессивным течением, высокой чувствительностью к химиотерапии и ранним рецидивированием. Ввиду недостаточной эффективности стандартных подходов к его лечению представляется чрезвычайно актуальным поиск эффективных режимов неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ).

Цель исследования – оценить эффективность различных схем НАПХТ местно-распространенного ТНРМЖ в стадиях T1N1–3, T2–4N0–3, сравнить эффективность эрибулина и паклитаксела в НАПХТ ТНРМЖ.

Материалы и методы. С октября 2015 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проводится рандомизированное проспективное исследование эффективности терапии ТНРМЖ. В исследование включена 61 пациентка в возрасте от 31 до 76 лет, медиана возраста – 45 лет. Все пациентки получили НАПХТ в 2 разных режимах: в 1-й группе пациенткам проводилась химиотерапия эрибулином в дозе 1,1 мг/м² в 1-е и 8-е сутки 21-дневного цикла в комбинации с карбоплатином АУС6; во 2-й группе – химиотерапия паклитакселом в дозе 80 мг/м² в 1-е и 8-е сутки 21-дневного цикла в комбинации с карбоплатином АУС6. Далее пациенткам выполнено хирургическое лечение в различном объеме (радикальные мастэктомии, органосохраняющие операции, реконструктивно-пластические операции) с последующей адъювантной химиотерапией по схеме FAC.

Результаты. На отчетный момент рандомизирована 61 пациентка (дальнейший расчет ведется, исходя из числа прооперированных пациенток: 24 пациентки в 1-й группе и 27 пациенток во 2-й группе). На дооперационном этапе полный клинический регресс отмечен у 11 пациенток в 1-й группе и у 15 – во 2-й группе, частичный клинический регресс – у 13 и 12 пациенток соответственно. Большая частота полных патоморфологических ответов (урCR – pathologic complete response) отмечена в группе терапии по схеме паклитаксел + карбоплатин. Хирургическое вмешательство после проведенной НАПХТ выполнено 51 (84 %) пациентке. После патоморфологического исследования частота полного патоморфологического регресса в 1-й группе составила 33 % (8 случаев) против 60 % (16 случаев) во 2-й группе. В послеоперационном периоде у 5 пациенток, получавших терапию по схеме эрибулин + карбоплатин, в среднем через 4 мес выявлены отдаленные метастазы в кости, легкие, головной мозг, послеоперационный рубец и лимфатические узлы шеи.

Выводы. Большая частота урCR отмечена в группе пациенток, получавших НАПХТ по схеме паклитаксел + карбоплатин.

Ключевые слова: рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, неoadъювантная полихимиотерапия, полный патоморфологический ответ

DOI: 10.17650/1994-4098-2017-13-4-19-23

Comparative analysis of different neoadjuvant chemotherapy regimens for triple-negative breast cancer

P.V. Krivorotko, E.K. Zhiltsova, L.P. Gigolaeva, Sh.M. Khadzhimatova, G.A. Dashyan, K.Yu. Zernov, E.S. Trufanova, A.S. Artemyeva, A.G. Kudaibergenova, V.F. Semiglazov
N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Background. Breast cancer is a heterogeneous disease with a variety of phenotypic forms. Triple-negative breast cancer (TNBC) is one of the most aggressive subtypes characterized by high sensitivity to chemotherapy and early recurrence. Due to the lack of efficiency of standard therapeutic approaches, it appears extremely important to search for new regimens of neoadjuvant polychemotherapy (NAPCT).

Objective: to assess the efficiency of different NAPCT regimens for treatment of stages T1N1–3 and T2–4N0–3 locally advanced TNBC and to compare the efficiency of eribulin and paclitaxel in NAPCT of TNBC.

Materials and methods. A randomized prospective study to evaluate the efficacy of TNBC treatment is being conducted in the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology since October, 2015. The study included 61 patients with a median age of 45 years (range 31–76 years). Study participants were treated with 2 different NAPCT regimens: patients in the 1st group received eribulin at a dose of 1.1 mg/m² on the days 1 and 8 of a 21-day cycle in combination with carboplatin AUC6, patients in the 2nd group received paclitaxel at a dose of 80 mg/m² on the days 1 and 8 of a 21-day cycle in combination with carboplatin AUC6. Then all patients underwent surgery

in different volume (radical mastectomy, organ-preserving surgery, reconstructive plastic surgery) with subsequent FAC adjuvant chemotherapy.

Results. So far, 61 patients have been randomized (further calculations are based on the number of operated patients: 24 in the 1st group and 27 in the 2nd group). During the preoperative stage, complete clinical regression was achieved in 11 patients from the 1st group and 15 patients from the 2nd group; partial clinical regression was observed in 13 and 12 patients in groups 1 and 2 respectively. We found that the therapeutic regimen with paclitaxel + carboplatin induced a higher rate of pathologic complete responses (ypCR). After NAPCT, 51 out of 61 patients (84 %) underwent surgical treatment. Pathomorphological examination showed that the frequency of pathologic complete response was 33 % (8 cases) in the 1st group compared to 60 % (16 cases) in the 2nd group. Five patients treated with eribulin + carboplatin developed distant metastases in bones, lungs, brain, postoperative scar and lymph nodes in the neck on average 4 months after surgery.

Conclusions. Higher rate of ypCR was observed in patients received paclitaxel + carboplatin.

Key words: breast cancer, triple-negative breast cancer, neoadjuvant polychemotherapy, pathologic complete response

Введение

Неоадьювантная полихимиотерапия (НАПХТ) является методом определения чувствительности опухоли к проводимому лечению для достижения операбельности или минимизации объема хирургического вмешательства. Несмотря на то что объективный ответ на фоне НАПХТ среди пациентов с трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) выше по сравнению с ответом среди пациентов с другими биологическими типами рака молочной железы (РМЖ), долгосрочный прогноз и отдаленные результаты в целом хуже — это так называемый парадокс ТНРМЖ (T. Byrski, J. Gronwald, T. Huzarski, 2010). Однако выживаемость пациентов с полным патоморфологическим регрессом (pCR — pathologic complete regression) ТНРМЖ не отличается от выживаемости пациентов с другими типами РМЖ, тогда как выживаемость больных ТНРМЖ с «остаточной опухолью» на фоне НАПХТ остается низкой. Подобное явление при трижды негативном типе можно объяснить сохранением химиорезистентных клонов остаточных клеток опухоли в связи с отсутствием на их поверхности мишеней для агентов стандартных режимов системной гормонотерапии и иммунотерапии (G. Minckwitz и соавт., 2012).

Эффективность стандартных антрациклин- и таксансодержащих режимов химиотерапии при ТНРМЖ невысока: частота полных патоморфологических ответов (ypCR — pathologic complete response) составляет 20–40 %. Среди других химиопрепаратов, вызывающих наибольший интерес при лечении ТНРМЖ, безусловно, стоит отметить производные платины, позволяющие увеличить частоту pCR до 62 % (А.Д. Зикиряходжаев и соавт., 2017).

В 2015 г. в Сан-Антонио (США) были доложены результаты 2 рандомизированных исследований II фазы эрибулина в качестве препарата НАПХТ ТНРМЖ. В исследовании D.A. Yardley и соавт. сравнивались схемы НАПХТ эрибулин + циклофосфамид (eribulin/cyclophosphamide, ErC) и доцетаксел + циклофосфамид (docetaxel/cyclophosphamide, TC). Были рандомизированы 66 пациенток, у 77 % из которых диагностировалась инвазивная протоковая аденокарцинома (средний

размер опухоли — 3,1 (0,4–10,0) см, 29,5 % опухолей в стадии T3); у 52 % пациенток клинически определялись пораженные аксиллярные лимфатические узлы. У 34 % пациенток наблюдался ТНРМЖ. Хирургическое вмешательство после проведенной НАПХТ в рамках данного исследования выполнено 59 (89 %) пациенткам. После патоморфологического исследования частота pCR в группе ErC составила 18 % против 9 % в группе TC. В итоге наблюдаемый уровень pCR (18 %) в популяции с HER2-отрицательным РМЖ сопоставим с уровнем pCR при других режимах НАПХТ [6].

Цель настоящего исследования — оценить эффективность различных схем НАПХТ ТНРМЖ в стадиях T1N1–3, T2–4N0–3, сравнить эффективность эрибулина и паклитаксела в НАПХТ ТНРМЖ.

Материалы и методы

С октября 2015 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проводится рандомизированное проспективное исследование эффективности эрибулина в НАПХТ местно-распространенного ТНРМЖ (стадии T1N1–3, T2–4N0–3) в сравнении с паклитакселом. Все пациентки до начала терапии подвергаются комплексному обследованию, включающему маммографию (МГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез с соноэластографией, маммолимфосцинтиграфию и трепанобиопсию с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (определение экспрессии Ki-67 и рецепторов эстрогена, прогестерона, андрогенов, HER2), подтверждающим трижды негативный статус рака, анализ крови на BRCA-мутации и лабораторные методы исследования; при статусе лимфатических узлов N1 — цитологическое исследование лимфатического узла путем пункционной биопсии. Пациенткам проводятся НАПХТ с последующим хирургическим лечением и химиотерапия в адьювантном режиме по схеме FAC.

Пациентки разделены на 2 группы: в 1-й группе пациенткам проводится химиотерапия эрибулином в дозе 1,1 мг/м² путем внутривенной инфузии

в течение 2–5 мин в 1-е и 8-е сутки 21-дневного цикла в комбинации с карбоплатином АУС6; во 2-й группе – химиотерапия паклитакселом в дозе 80 мг/м² путем внутривенной инфузии в течение 60 мин в 1-е и 8-е сутки 21-дневного цикла в комбинации с карбоплатином АУС6. На сегодняшний день в 1-ю группу включены 24 пациентки, во 2-ю группу – 27 пациенток.

Очередные введения химиопрепаратов проводились при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$. При возникновении эпизода фебрильной нейтропении пациентки продолжали терапию всеми химиопрепаратами в прежних дозах после восстановления АЧН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, но в дальнейшем профилактически получали препараты колониестимулирующих факторов со 2-го дня (3 приема). При возникновении других видов токсичности III–IV степени (трансаминит, панцитопения) химиотерапия откладывалась до регресса симптомов до I степени или ниже. Максимальная допустимая отсрочка лечения – пропуск 2 введений химиотерапии. При необходимости

более длительного перерыва в лечении принималось решение о выполнении оперативного вмешательства из-за опасности прогрессирования болезни.

В исследовании также проводится инструментальная промежуточная оценка эффективности терапии.

На отчетный момент рандомизирована 61 пациентка (дальнейший расчет ведется, исходя из числа прооперированных пациенток: 24 пациентки в 1-й группе и 27 пациенток во 2-й группе), средний возраст которой составляет 45 лет. У 58 (95 %) из них диагностирована инвазивная протоковая карцинома, у 3 – муцинозная карцинома; средний размер опухоли – 3 см. У 43 (71 %) из вошедших в исследование пациенток клинически определены пораженные аксиллярные лимфатические узлы.

Характеристики исследуемых групп приведены в таблице.

На дооперационном этапе полный клинический регресс отмечен у 11 пациенток в 1-й группе и у 15 –

Характеристики исследуемых групп пациенток

Characteristics of investigated groups of patients

Показатель Parameter	Группа терапии по схеме эрибулин + карбоплатин (n = 24) Patients received eribulin + carboplatin (n = 24)	Группа терапии по схеме паклитаксел + карбоплатин (n = 37) Patients received paclitaxel + carboplatin (n = 37)
Возраст пациенток, лет Age of patients, years	31–68	31–76
Стадия TNM, n: TNM stage, n:		
T1–2N0–1	14	23
T3–4N2–3	10	13
Стадия G опухоли, n: Stage G of tumor, n:		
G ₁	2	0
G ₂	2	3
G ₃	20	34
Уровень экспрессии Ki-67, n: Ki-67 expression, n:		
<20 %	3	1
20–70 %	9	8
>70 %	12	28
Число прооперированных пациенток, n Number of operated patients, n	24	27
Степень патоморфологического регресса по шкале Miller–Payne, n: Grade of pathologic response by the Miller–Payne scale, n:		
I–II (стабилизация) I–II (stabilization)	7	3
III–IV (частичный регресс) III–IV (partial response)	8	7
V (полный регресс) V (complete response)	9	15
Число случаев прогрессирования, n Number of patients with progression, n	0	0

во 2-й группе, частичный клинический регресс – у 13 и 12 пациенток соответственно.

Результаты

По результатам инструментальных методов исследования (МГ, УЗИ молочных желез с соноэластографией, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ)) частота pCR в 1-й группе составила 7 случаев против 12 случаев во 2-й группе, частота частичного патоморфологического регресса – 17 и 15 случаев соответственно (рис. 1). Достоверных различий по данным инструментальных методов исследования и результатам исследования операционного материала не отмечено. Результаты ОФЭКТ/КТ наиболее достоверны относительно результатов исследования операционного материала.

Хирургическое вмешательство после проведенной НАПХТ выполнено 51 (84 %) пациентке. После патоморфологического исследования частота pCR в 1-й группе составила 33 % (8 случаев) против 60 % (16 случаев) во 2-й группе (рис. 2).

Всем пациенткам после завершения предоперационной НАПХТ проведено хирургическое лечение в различном объеме. В 1-й группе 5 (21 %) больным была выполнена радикальная резекция молочной железы, 19 (79 %) – радикальная мастэктомия; во 2-й группе радикальная резекция молочной железы выполнена в 9 (33 %) случаях, радикальная мастэктомия – в 18 (67 %) (рис. 3).

После выполнения хирургического этапа лечения независимо от степени лекарственного патоморфоза всем пациенткам проведена адъювантная химиотерапия в объеме 4 курсов по схеме FAC (доксорубин в дозе

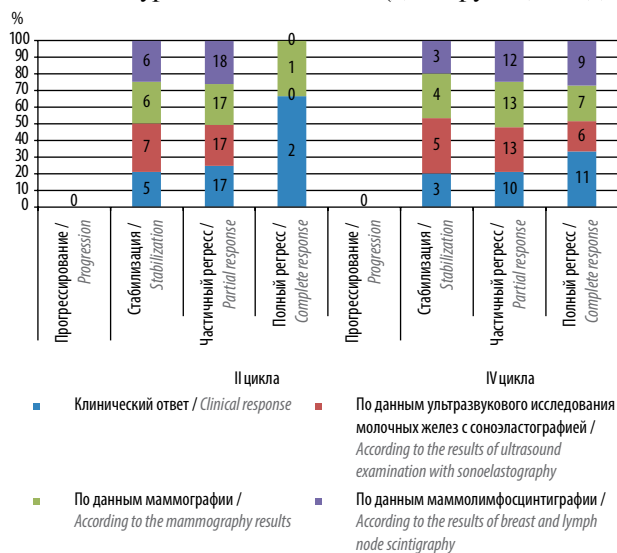


Рис. 1. Результаты неадъювантной полихимиотерапии в группе пациенток, получавших лечение по схеме эрибулин + карбоплатин

Fig. 1. Outcomes of neoadjuvant polychemotherapy in patients received eribulin + carboplatin

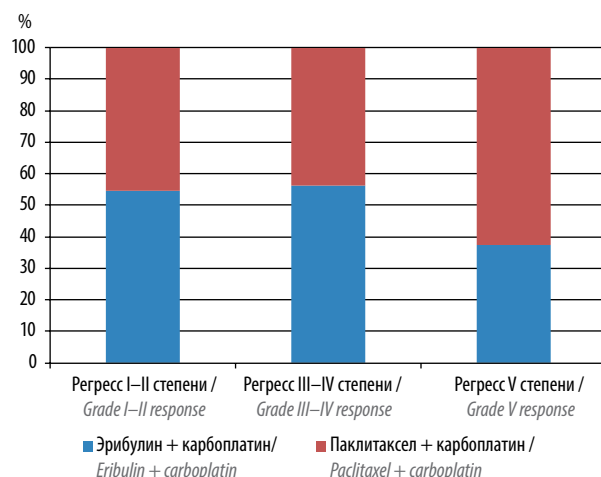


Рис. 2. Степень патоморфологического регресса по шкале Miller–Payne в исследуемых группах

Fig. 2. Degree of pathologic response by the Miller–Payne scale in the investigated groups

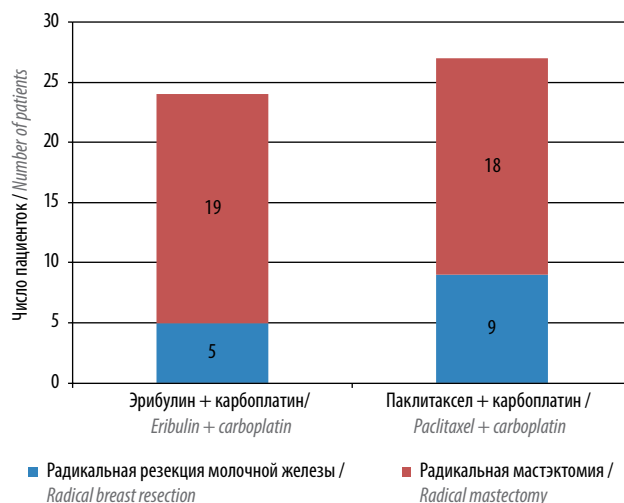


Рис. 3. Виды хирургического лечения в исследуемых группах

Fig. 3. Types of surgical treatment in the investigated groups

50 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, циклофосфамид в дозе 500 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, 5-фторурацил в дозе 500 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день). Интервал между курсами составил 21 день.

Выводы

Большая частота ypCR отмечена в группе пациенток, получавших НАПХТ по схеме паклитаксел + карбоплатин. По результатам инструментальных методов исследования (МГ, УЗИ молочных желез с соноэластографией, ОФЭКТ/КТ) частота pCR в 1-й группе составила 7 случаев против 12 случаев во 2-й группе, частота частичного патоморфологического регресса – 17 случаев в 1-й группе против 15 случаев во 2-й группе. Достоверных различий по данным инструментальных методов исследования и результатам исследования операционного материала не отмечено.

В послеоперационном периоде у 5 пациенток, получавших терапию по схеме эрибулин + карбоплатин, в среднем через 4 мес выявлены отдаленные метастазы в кости, легкие, головной мозг, послеоперационный рубец и лимфатические узлы шеи. У 2 из этих пациенток отмечена I степень патоморфологического регресса по шкале Miller–Payne, у 2 – II степень и у 1 – V степень патоморфологического регресса по шкале Miller–Payne. Стадии заболевания варьировали от II до IIIb.

При подборе таргетной терапии для такой группы пациентов встает вопрос об определении андрогеновых рецепторов (АР), так как их экспрессируют 10–15 % всех трижды негативных опухолей молочной железы (Л.А. Niemeier и соавт., 2010). Люминальный АР-положительный подтип ТНРМЖ характеризуется экспрессией люминальных генов, экспрессией АР и их генов (В.Д. Lehmann и соавт., 2011).

Набор пациенток в исследование продолжается.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазова Т.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. М.: ИД «АБВ-пресс», 2013. 234 с. [Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazova T.Yu. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of breast cancer. Moscow: Publishing Center "ABV-press", 2013. 234 p. (In Russ.)].
2. Манихас А.Г., Бабешкин Р.Н., Палтуев Р.М., Манихас Г.М. Место неoadjuвантной химиотерапии трижды негативного рака молочной железы в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере. Опухоли женской репродуктивной системы 2017;12:26–34. [Manikhas A.G., Babeshkin R.N., Paltuev R.M., Manikhas G.M. The role of neoadjuvant chemotherapy of triple negative breast cancer in the Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary. Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2017;12:26–34. (In Russ.)].
3. Зикиряходжаев А.Д., Фролова М.А., Рассказова Е.А., Глазкова Е.В. Лечение тройного негативного подтипа рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2017;13(2):20–6. [Zakiryakhodzhaev A.D., Frolova M.A., Rasskazova E.A., Glazkova E.V. Treatment of triple-negative breast cancer. Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2017;13(2):20–6. (In Russ.)].
4. Okouneva T., Azarenko O., Wilson L. et al. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase. Mol Cancer Ther 2008;7(7):2003–11. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0095.
5. Vahdat L.T., Pruitt B., Fabian C.J. et al. Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. Clin Oncol 2009;27(18):2954–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.7618.
6. Yardley D.A., Chandra P., Hart L. et al. A phase II randomized study with eribulin/cyclophosphamide (ErC) and docetaxel/cyclophosphamide (TC) as neoadjuvant therapy in HER2-negative breast cancer – final analysis of primary endpoint and correlative analysis results. Cancer Res 2016;76(4 Suppl):P1-14-06. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS15-P1-14-06.
7. Burstein H.J., Weiner E.P. Primary care for survivors of breast cancer. N Engl J Med 2000;343(15):1086–94. DOI: 10.1056/NEJM200010123431506.
8. Greenlee R., Murray T., Bolden Sh. et al. Cancer statistics, 2000. Percentage distribution of cancer cases by race and stage at diagnosis: U.S., 1989–1995. CA Cancer J Clin 2000;50(1):7–33.
9. Tutt A., Ellis P., Kilburn L. et al. TNT: a randomized phase III trial of carboplatin compared with docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple-negative or BRCA1/2 breast cancer. Cancer Res 2015;75(9 Suppl):S3-01. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS14-S3-01.
10. Carey L.A., Dees E.C., Sawyer L. et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res 2007;13(8):2329–34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1109.
11. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2008;26(8):1275–81. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.4147.
12. Watterskog D., Lopez-Garcia M.A., Lambros M.B. et al. Adenoid cystic carcinomas constitute a genomically distinct subgroup of triple-negative and basal-like breast cancers. J Pathol 2012;226(1):84–96. DOI: 10.1002/path.2974.
13. Tognon C., Knezevich S.R., Huntsman D. et al. Expression of the *ETV6-NTRK3* gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. Cancer Cell 2002;2(5):367–76. PMID: 12450792.
14. Mayer I.A., Abramson V.G., Lehmann B.D. et al. New strategies for triple-negative breast cancer—deciphering the heterogeneity. Clin Cancer Res 2014;20(4):782–90. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0583.
15. Masuda H., Baggerly K.A., Wang Y. et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. Clin Cancer Res 2013;19(19):5533–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0799.
16. Lehmann B.D., Bauer J.A., Schafer J.M. et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors. Breast Cancer Res 2014;16(4):406. DOI: 10.1186/s13058-014-0406-x.
17. Turner N., Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer 2010;10(2):116–29. DOI: 10.1038/nrc2780.
18. Turner N., Lambros M.B., Horlings H.M. et al. Integrative molecular profiling of triple negative breast cancers identifies amplicon drivers and potential therapeutic targets. Oncogene 2010;29(14):2013–23. DOI: 10.1038/onc.2009.489.

Статья поступила: 29.09.2017. Принята к публикации: 03.10.2017

Article received: 29.09.2017. Accepted for publication: 03.10.2017