

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЛАНИРОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. Семиглазов¹, член-корреспондент РАМН, профессор,
В. Семиглазов², доктор медицинских наук, профессор,
Р. Палтуев¹, кандидат медицинских наук,
Т. Семиглазова¹, кандидат медицинских наук,
Г. Дашян¹, кандидат медицинских наук
¹НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург
²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
E-mail: vsemiglazov@mail.ru

На 12-й Международной конференции по раку молочной железы (PMЖ) в St. Gallen (2011) были приняты новые подходы к планированию его терапии. Предложена упрощенная иммуногистохимическая классификация в качестве «полезной альтернативы» генной классификации. Определение подтипов PMЖ значительно облегчает определение показаний к терапии, так как подтипы сами по себе характеризуются многими факторами риска и прогнозирующими признаками, которые использовались по отдельности в предыдущих рекомендациях.

Ключевые слова: рак молочной железы, биологические подтипы, планирование лечения.

12-я Международная конференция по раку молочной железы (PMЖ) в St. Gallen (2011) приняла новый подход к планированию терапии этого заболевания, основанный на определении его биологических подтипов.

Анализ экспрессии генов позволил идентифицировать несколько фундаментально различающихся подтипов PMЖ [3]. Поскольку получить информацию о генной экспрессии по техническим причинам не всегда возможно, M. Cheang (2009) предложил упрощенную гистохимическую классификацию PMЖ, представленную как «полезная альтернатива» классификации на основе экспрессии генов. Подтипы PMЖ, определяемые по клинико-патоморфологическим критериям, схожи с подтипами, определяемыми по молекулярно-генетическим критериям, но не тождественны им и, скорее, представляют собой адекватное приближение к биологическому оригиналу.

Как кратко показано в табл. 1, этот подход к выделению опухолевых подтипов основан на иммуногистохимическом определении рецепторов эстрогенов и прогестерона, сверхэкспрессии HER2 и маркера клеточной пролиферации Ki-67. Ясно, что клинико-патоморфологическая классификация должна основываться на надежных современных методах определения ее индивидуальных компонентов. ASCO/CAP опубликовала рекомендации по определению рецепторов эстрогенов и прогестерона [2] и позитивности HER2 [6].

Эксперты St. Gallen поддерживают применение для планирования лечения методологии определения HER2-позитивности, рекомендованной FDA (США) и основанной на приемлемых критериях оценки HER2-статуса в основных клинических испытаниях адьювантной анти-HER2-терапии

[4, 5]. Уточненные рекомендации ASCO/CAP по определению рецепторов стероидных гормонов (ER/PgR) и экспрессии HER2 опубликованы в 2011 г. в Journal Clinical Oncology [2]. Индекс клеточной пролиферации Ki-67 представляет более существенный интерес с точки зрения стандартизации и воспроизводимости, но пока рекомендации по точному его определению находятся в фазе уточнения [6].

В рамках предложенной классификации индекс Ki-67 особенно важен при распознавании люминального А и люминального В (HER2-негативного) подтипов PMЖ. Если надежная и достоверная оценка индекса Ki-67 недоступна, в качестве альтернативы можно использовать оценку гистологической степени злокачественности.

Эксперты St. Gallen поддержали клинико-морфологическое определение рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2, Ki-67 как важнейших критериев при распознавании подтипов PMЖ, но не рекомендуют применение тестов на цитокератины 5/6 или EGFR/HER1 для диагностики базальноподобных опухолей.

Одобренные клинико-патоморфологические критерии рассматриваются как подходящая, хотя и временная альтернатива «формальному» субтипированию. Эксперты пока не настаивают на мультигенной оценке при определении подтипа опухоли, хотя она приемлема в некоторых ситуациях. Подчеркивается, что приведенных клинико-морфологических маркеров обычно достаточно для практических рекомендаций и планирования лечения PMЖ (табл. 2).

ХИМИОТЕРАПИЯ (ХТ) ПРИ РАЗНЫХ ПОДТИПАХ PMЖ

Большинство экспертов St. Gallen согласны с тем, что люминальный А подтип PMЖ наименее чувствителен к ХТ и предпочтительные при нем схемы или режимы ХТ отсутствуют.

Что касается люминального В PMЖ, то эксперты считают, что при нем как антрациклины, так и таксаны следует включать в химиотерапевтические режимы. В то же время эксперты не смогли определить режим ХТ, предпочтительный при HER2-позитивном PMЖ, но большинство их одобрили включение в схемы терапии как антрациклинов, так и таксанов.

Эксперты поддержали включение в схемы ХТ антрациклинов, таксанов и алкилирующих агентов (обычно — циклофосфамид) при трижды негативном PMЖ (обычно — дуктального типа), но не одобрили рутинное использование цисплатина или карбоплатина. Чуть более 50% экспертов согласны с тем, что режимы ХТ «большой плотности» (dose — dense) целесообразны у таких больных, но категорически возражают против антиангиогенной терапии до проведения клинических исследований.

ТРАСТУЗУМАБ

Эксперты St. Gallen единогласно поддерживают назначение на 1 год трастузумаба как стандартный подход к адьювантному лечению больных HER2-позитивным PMЖ и большинство готовы рекомендовать его больным с pT1b (но не с pT1a pN0). Применение трастузумаба в течение более короткого срока (менее 1 года) рассматривается как субоптимальное лечение, но и оно лучше терапии без трастузумаба в случаях, когда из-за экономических проблем ее срок ограничен 1 годом. В то же время в период ожидания результатов исследования HERA эксперты рекомендуют назначать адьювантную терапию на срок свыше 1 года. Хотя предпочтительнее одновременно начинать и проводить ХТ и прием

Таблица 1

«Суррогатное» определение подтипов РМЖ (St. Gallen, 2011)

Биологический подтип РМЖ	Клинико-патоморфологическое определение	Примечание
Люминальный А	ER- и/или PgR-положительный (согласно рекомендациям ASCO/CAP, 2010); HER2/неу-негативный (ASCO/CAP); значение Ki-67 – низкое (<14%)*	Данное значение индекса Ki-67 установлено при PAM50-типировании РМЖ. Важен местный и локальный контроль качества окрашивания на Ki-67
Люминальный В**	HER2-негативный: ER- и/или PgR-положительный, HER2/неу-негативный; значение Ki-67 – высокое HER2-положительный: ER- и/или PgR-положительный, Ki-67 – любой, HER2 сверхэкспрессирован или амплифицирован	Гены, демонстрирующие высокую пролиферацию, являются маркерами плохого прогноза при генном профилировании (multiple genetic assays). Если нет возможности определить Ki-67, можно использовать некоторые альтернативные оценки опухолевой пролиферации, такие, как степень злокачественности, чтобы дифференцировать РМЖ люминальный А с РМЖ люминальным В (HER2/неу-негативным) Могут быть показаны как эндокринотерапия, так и анти-HER2-терапия
Erb-B2 сверхэкспрессирующий	HER2-положительный (не люминальный): HER2 сверхэкспрессирован или амплифицирован, ER и PgR отсутствуют	–
Базальноподобный	Трижды негативный (дуктальный): отсутствуют ER, PgR и HER2	Приблизительно в 80% случаев трижды негативный и базальный РМЖ частично совпадают. Но трижды негативный РМЖ включает в себя и некоторые особые гистологические типы, такие, как медуллярная и железисто-кистозная карциномы с низким риском отдаленных метастазов. Окрашивание на базальные кератины, хотя и помогает определить истинно базальноподобные опухоли, все же считается недостаточно воспроизводимым для широкого использования

Примечание. *такое ограничение значения Ki-67 определено при сравнении с данными генного анализа пролиферации как прогностического фактора [1]; разделительные срезы индекса Ki-67, оптимальные в прогнозировании эффективности эндокринотерапии или цитотоксической терапии, могут варьировать; **в некоторых случаях отмечается сверхэкспрессия как люминального гена, так и генов HER2.

трастузамаба, эксперты считают приемлемым применение трастузамаба и после завершения ХТ. Они не поддерживают назначение трастузамаба без ХТ, если ХТ могла бы проводиться, но допускают такую возможность в случаях, когда ХТ не показана.

В исследовании TCGG №9831 пациенты были рандомизированы в группы лечения трастузамабом одновременно с ХТ или вслед за ней. Анализ, представленный на SABCS-2009, свидетельствует о большей безрецидивной выживаемости (DFS) при их одновременном проведении.

АНТИ-HER2-ТЕРАПИЯ БЕЗ ХТ

Исследования при метастатическом РМЖ или неoadъювантные программы показали, что трастузамаб и другие анти-HER2-агенты эффективны и без ХТ, хотя обычно – в меньшей степени, чем при их сочетании с ХТ. Об адъювантном лечении нет аналогичных данных, однако представляется логичным предложить только анти-HER2-терапию или в комбинации с эндокринотерапией (при ER-положительном РМЖ). Такое лечение может быть эффективным у больных, которым по разным причинам нельзя назначить цитотоксическую ХТ.

Двойное ингибирование (подавление) HER2 препаратами с разными механизмами действия, как уже показано, эффективнее лечения 1 препаратом ХТ. Данная концепция сейчас проверяется в исследовании ALTTO. Дальнейшее изучение механизма действия трастузамаба прояснит роль антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.

ЭНДОКРИНОТЕРАПИЯ ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Мнения экспертов St. Gallen по вопросу о том, все ли больные в постменопаузе должны получать ингибиторы ароматазы (если они доступны и нет противопоказаний), разде-

лились поровну, но эксперты безусловно поддерживают назначение ингибиторов ароматазы больным с пораженными (pN+) лимфатическими узлами. Большинство экспертов полагают, что таких больных можно лечить только тамоксифеном и что при плохой переносимости ингибиторов ароматазы последние могут быть заменены тамоксифеном. Как подчеркивают эксперты, при назначении ингибиторов ароматазы необходимо убедиться в том, что по клиническим или биохимическим критериям больные действительно находятся в постменопаузе. Эксперты St. Gallen считают, что 5-летнего лечения ингибиторами ароматазы достаточно, большинство против расширения этого срока даже при наличии метастазов в лимфатические узлы или если пациентки моложе 55 лет. Эксперты почти единодушны в отказе от теста CYP2D6 для определения типа эндокринной терапии.

Резистентность к эндокринотерапии обусловлена рядом факторов роста, интегринов, стресс-киназ и некоторыми молекулярными патогенетическими факторами, включая PI3K/АКТ и MEK/МАРК. Преодолеть резистентность к эндокринотерапии можно, ингибируя механизмы резистентности, которые определяют при биопсии опухоли.

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ ХТ

Большинство экспертов St. Gallen считают, что неoadъювантная цитотоксическая ХТ повышает возможность выполнения органосохраняющих операций. Отмечается также улучшение прогноза при таком лечении, способствующем патоморфологически полному регрессу опухолевого процесса, особенно у больных с HER2-положительным РМЖ и трижды негативным (дуктальным) РМЖ. Неoadъювантная ХТ, кроме того, позволяет осуществить раннюю смену неэффективного терапевтического режима.

Таблица 2

Системное лечение, рекомендованное при РМЖ разных подтипов (St. Gallen, 2011)

Подтип РМЖ	Тип терапии	Примечание
Люминальный А	Только эндокринотерапия	В цитотоксической ХТ нуждаются очень немногие больные (например, при наличии множественных метастазов в лимфатические узлы или других индикаторов риска – см. в тексте)
Люминальный В: HER2-негативный	Эндокринотерапия ± цитотоксическая ХТ	Назначение цитотоксической ХТ и ее тип могут зависеть от уровня экспрессии гормональных рецепторов, оценки риска и предпочтений пациента Убедительные основания для отказа от цитотоксической ХТ в этой группе больных отсутствуют Пациенты из группы очень низкого риска, например с pT1a и с pN0, могут наблюдаться, не получая системной адъювантной терапии
HER2-позитивный	Цитотоксическая ХТ + анти-HER2-терапия + эндокринотерапия	
HER2-позитивный (не люминальный)	Цитотоксическая ХТ + анти-HER2-терапия	
Трижды негативный (дуктальный)	Цитотоксическая ХТ	
Особые гистологические типы* трижды негативного РМЖ: эндокринно-чувствительные опухоли	Эндокринотерапия	При медуллярной и железисто-кистозной карциномах адъювантная цитотоксическая ХТ не нужна в случаях pN0-негативных лимфатических узлов
эндокринно-нечувствительные опухоли	Цитотоксическая ХТ	

Примечание. *эндокринно-чувствительные опухоли: крибриформная, тубулярная и слизистая карциномы; эндокринно-нечувствительные: апокринная, железисто-кистозная и метапластическая карциномы.

В исследовании NOAH показано явное (в 2 раза) увеличение частоты полных патоморфологических ответов на лечение и 3-летней безрецидивной выживаемости при включении трастузумаба в неадъювантную терапию больных с HER2-позитивным РМЖ.

В популяцию больных трижды негативным РМЖ входят лица, чувствительные к ДНК-повреждающим препаратам, таким как цисплатин. Исследования, посвященные неадъювантной терапии с применением цисплатина, показали, что при ней полный морфологический регресс опухолевого процесса (pCR) достигается в 22–44% случаев. В то же время в 10 из 12 случаев с мутацией BRCA1 полный морфологический ответ (pCR) наблюдается при использовании только цисплатина.

По мнению экспертов St. Gallen, выбор неадъювантной ХТ должен базироваться на таких же критериях, что и выбор послеоперационного лечения. Эксперты поддерживают включение анти-HER-препаратов в неадъювантную терапию больных с HER2-позитивным РМЖ, но не одобряют двойную анти-HER2-таргетную терапию и не рекомендуют назначение цитотоксической неадъювантной терапии при опухолях с низкой пролиферацией клеток или при высокоэндокринно-чувствительных опухолях.

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ЭНДОКРИНОТЕРАПИЯ

Эксперты St. Gallen почти единогласно поддерживают применение эндокринотерапии у женщин в постменопаузе с высокоэндокринно-чувствительным РМЖ и полагают, что такое лечение должно продолжаться до максимального ответа или, как минимум, 4–8 мес.

Таким образом, определение подтипов РМЖ значительно облегчает определение показаний к терапии, так как подтипы сами по себе характеризуются многими факторами риска и критериями прогноза, которые по отдельности использовались в предыдущих рекомендациях. Так, при люминальном А РМЖ (исключая случаи высокого риска) показана только эндокринотерапия, при люминальном В

РМЖ – химиоэндокринотерапия, при наличии экспрессии HER2 добавляется анти-HER2-терапия и при трижды негативном инвазивном протоковом РМЖ всем больным назначают ХТ.

Литература

1. Cheang M., Chia S., Voduc D. et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer // J. Natl. Cancer. Inst. – 2009; 101: 736–50.
2. Hammond M., Hayes D., Wolff A. Clinical notice for American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2011; 29: 1152–62.
3. Perou C., Sorlie T., Eisen M. et al. Molecular portraits of human breast tumours // Nature. – 2000; 406: 747–52.
4. Piccart-Gebhart M., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2005; 353: 1659–72.
5. Romond E., Perez E., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2005; 353: 1673–84.
6. Viale G., Regan M., Mastropasqua M. et al. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer // J. Natl. Cancer. Inst. – 2008; 100: 207–12.

BIOLOGICAL RATIONALE FOR PLANNING THE TREATMENT OF BREAST CANCER

Professor **V. Semiglazov**¹, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences; Professor **V. Semiglazov**², MD; **R. Paltuyev**¹, Candidate of Medical Sciences; **T. Semiglazova**¹, Candidate of Medical Sciences; **G. Dashyan**¹, Candidate of Medical Sciences

¹N.N. Petrov Oncology Research Institute, Saint Petersburg,

²Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg Medical University

The 12th International Breast Cancer Conference in St. Gallen (2011) adopted new approaches to planning its therapy. A simplified immunohistochemical classification was proposed as a useful alternative to a gene classification. The definition of the subtypes of breast cancer significantly alleviates the determination of indications for therapy because the subtypes are themselves characterized by many risk factors and predictors, which were separately used in earlier guidelines.

Key words: breast cancer, biological subtypes, treatment planning.