

A 2010

4523

УДК: 618.19-006.6-033.2:615.277.3

2.08.10

На правах рукописи

**ЕСЕНТАЕВА СУРИЯ ЕРТУГЫРОВНА**

**Оптимизация химиотерапии и молекулярно-биологические особенности резистентных форм рака молочной железы**

Специальность 14.00.14 – онкология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Республика Казахстан  
Алматы, 2010

Работа выполнена в Казахском научно-исследовательском институте онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Научные консультанты: - доктор медицинских наук, профессор  
Арзыкулов Ж.А.  
- доктор медицинских наук  
Чичуа Н.А.

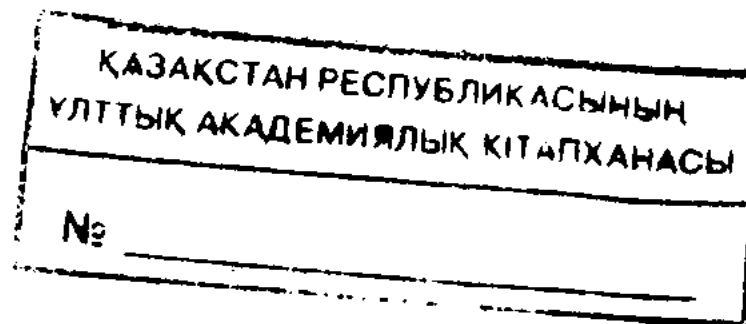
Официальные оппоненты: - доктор медицинских наук, профессор  
Абисатов Х.А.  
- доктор медицинских наук  
Омарова И.М.  
- доктор медицинских наук  
Манамбаева З.А.

Ведущая организация: Казахский национальный медицинский университет им. Асфендиарова

защита диссертации состоится 27 августа 2010 г. в 14-00 ч. на заседании диссертационного совета Д 09.11.01 при Казахском научно-исследовательском институте онкологии и радиологии Министерства здравоохранения РК по адресу: 050022, г. Алматы, пр. Абая, 91

с диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Казахского НИИ онкологии и радиологии

Автореферат разослан 27 июля 2010 г.



Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Сейтказина Г.Д.

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** В РК рак молочной железы (РМЖ) остается одной из приоритетных форм злокачественных новообразований, стабильно занимая первое место в структуре онкопатологии у женщин и второе место в структуре онкопатологии всего населения. Удельный вес злокачественных опухолей данной локализации среди женщин в 2008 г. - 21,5% [Арзыкулов Ж.А. и соавт., 2009]. Актуальность вопроса обусловлена не только высоким уровнем заболеваемости РМЖ, но так же все еще неудовлетворительными результатами комбинированного и комплексного методов лечения. Несмотря на высокую чувствительность РМЖ к широкому спектру противоопухолевых препаратов, что создает предпосылки для длительного лечения больных, совершенствование лекарственной терапии не сопровождается снижением смертности в популяции от этой патологии [Самойленко В.М., Горбунова В.А., 2006]. Низкая эффективность химиотерапии является результатом существующей или приобретенной лекарственной резистентности опухолевых клеток, в основе которой лежит нестабильность генома и гетерогенность опухолевых клеток, наличие генов лекарственной резистентности (MDR-гены) и определенных защитных молекул (белки-переносчики препаратов, ферменты) [Чубенко В.А., 2007; Borst P., 2007].

Экспериментально, а затем и клинически, установлено, что частое введение цитостатиков в низких разовых дозах может способствовать преодолению лекарственной резистентности [Browder T., 2000]. Стратегия интенсификации дозового режима при еженедельном введении цитостатика обеспечивает доставку в клетки опухоли большего количества препарата, что увеличивает количество погибших опухолевых клеток и время до возобновления роста опухоли. Кроме того, эффективность длительной терапии низкими дозами объясняется более выраженным антиангиогенным и апоптотическим эффектом, как в опухолевых, так и в эндотелиальных клетках [Belotti D., 1999; Сивашинский М.И., 2004]. Немаловажным фактом является снижение токсичности лечения при еженедельных режимах химиотерапии [Seidman A., 2004].

Современное лечение РМЖ основано на традиционных предсказательных и прогностических факторах, включающих гистологические, клинические и некоторые биологические характеристики. Характеризуя биологические особенности каждой конкретной опухоли, молекулярные маркеры могут помочь в прогнозировании исхода заболевания и в индивидуализации лекарственного лечения. [Кушлинский Н.Е., 2001]. Определение молекулярного маркера при РМЖ имеет два практических результата: 1. выявление группы риска, требующей дополнительного лечения или более тщательного наблюдения; 2. оценка чувствительности к определенным видам терапии и индивидуализация схем адьювантного лечения больных с распространенным процессом. Стандартным на сегодняшний день считается определение экспрессии рецепторов гормонов, эпидермального фактора роста -

Her-2/neu и антигена ki-67, характеризующего уровень пролиферативной активности опухоли. Однако существуют и другие молекулярные маркеры, отражающие различные стороны злокачественного роста (bcl-2, p53, c-kit, EGFR, цитокератины и др.), но до сих пор не определены наиболее значимые из них. Решение этой проблемы позволит не только выбрать тактику лечения каждому больному индивидуально, а так же предсказать чувствительность к противоопухолевым препаратам и прогноз онкологических больных.

Таким образом, можно заключить, что, несмотря на создание и применение современных активных цитостатиков, разработку новых подходов в лечении РМЖ, основанных на результатах молекулярно-генетических исследований, самым большим достижением стала хронизация заболевания. Проблема преодоления резистентности РМЖ до настоящего времени не решена. Изучение морфологических и генетических особенностей рака открывает новые возможности в плане диагностики и прогноза течения заболевания, но еще не дает четкого ответа на вопрос о лечении резистентного РМЖ. Воздействие не только на опухолевые клетки, а так же на окружение опухоли, в первую очередь ангиогенез, одну из составляющих канцерогенеза, методом длительного введения цитостатиков в сниженных дозах, возможно, позволит повысить эффективность противоопухолевой терапии у больных резистентными формами РМЖ.

**Цель работы** – улучшение эффективности лечения больных с резистентными формами рака молочной железы.

#### **Задачи исследования**

1 Определить терапевтические возможности и особенности влияния еженедельного введения препаратов паклитаксел и пегилированный липосомальный доксорубин – ПЛД (келикс) на качество жизни и переносимость цитостатиков в сравнении со стандартным режимом химиотерапии у больных отечно-инфильтративным РМЖ (ОИРМЖ)

2 Изучить молекулярно-биологические и фенотипические особенности ОИРМЖ, как варианта резистентной формы злокачественных опухолей молочной железы

3 Изучить эффективность 2-3 линий химиотерапии с включением препаратов: винорельбин, капецитабин, карбоплатин, доцетаксел, в комбинациях с гемцитабином (гемзар), вводимых в сниженных дозах еженедельно больным метастатическим РМЖ, резистентным к антрациклинам и таксанам, и выявить токсический профиль разработанных схем у больных метастатическим РМЖ

4 Определить лечебные возможности и токсические эффекты еженедельного режима «паклитаксел+карбоплатин» в качестве химиотерапии 2-3 линии у больных с тройным негативным метастатическим РМЖ

5 Установить особенности иммуногистохимических показателей у больных метастатическим РМЖ с тройным негативным статусом и изучить степень их влияния на непосредственную эффективность химиотерапии и отдаленные результаты

6 Изучить зависимость метастазирования от фенотипических

особенностей опухоли у больных метастатическим РМЖ

7 Установить особенности фенотипических, морфологических и биологических характеристик резистентного РМЖ, и их влияние на эффективность лечения, течение и исход заболевания

8 Изучить сроки ремиссии и выживаемости больных с резистентными формами РМЖ в зависимости от режима химиотерапии, фенотипических особенностей опухоли и дать их сравнительную характеристику.

#### **Научная новизна**

- Применены режимы еженедельного введения цитостатиков и дана оценка их эффективности для больных с резистентными формами РМЖ, а именно отечно-инфильтративного и метастатического рака, на основе паклитаксела и гемцитабина с включением келикса, карбоплатина, винорельбина, капецитабина и доцетаксела.

- Показано, что введение паклитаксела и ПЛД (келикс) в еженедельном режиме позволяет на 33,3% увеличить непосредственный эффект лечения больных ОИРМЖ, по сравнению со стандартным режимом изучаемой комбинации, а так же увеличить медиану времени до прогрессирования в группе с еженедельным введением цитостатиков до 19 месяцев, против 11 - при стандартной химиотерапии. При этом отмечено снижение частоты и выраженности побочных эффектов, а именно гематологической токсичности 3-4 степени в 2,2-3,3 раза, а негематологической - в среднем на 22,7%.

- Использование препаратов: винорельбин, капецитабин, карбоплатин и доцетаксел в комбинациях с гемцитабином (гемзар) в качестве 2-3 линий химиотерапии, вводимых в сниженных дозах еженедельно, у больных метастатическим РМЖ, позволило в 54,6% достичь объективного эффекта, улучшив качество жизни пациенток в 1,7 раза в процессе лечения.

- Изучение основных характеристик резистентных форм РМЖ показало, что среди них преобладают опухоли с тройным негативным статусом и гиперэкспрессией Her-2/neu (64,0%), у которых в 75,0% случаев выявлена опухолевая инвазия сосудов и высокая пролиферация, сочетающаяся с высокой экспрессией белка p53 в 45,8% случаев. У 53,3% больных метастатическим РМЖ прослежена зависимость частоты метастазирования от содержания белка E-кадгерина, ответственного за адгезию опухолевых клеток.

- Для больных резистентными формами РМЖ выявлена достоверная зависимость степени злокачественности опухоли ( $P=0,000$ ), уровня пролиферативной активности ( $P=0,006$ ) и экспрессии белка p53 ( $P=0,019$ ) от фенотипа рака, а так же получена достоверная зависимость времени до прогрессирования (ВДП) от экспрессии белка E-кадгерин ( $P = 0,001$ ).

- Получена достоверная зависимость показателей безрецидивной и общей выживаемости от фенотипа опухоли: у больных ОИРМЖ отмечено достоверное увеличение медианы ВДП при люминальном типе А по сравнению с тройным негативным раком на 18,7 месяцев ( $P=0,006$ ) и Her-позитивным раком на 21,5 месяцев ( $P=0,015$ ); а показатели 4-х летней выживаемости при люминальных опухолях достигли 86,4%, по сравнению с 33,3% и 37,5% при тройном негативном и Her-позитивном раке, соответственно.

- Для больных с тройным негативным РМЖ в 61,3% и 71,0% установлено наличие таких маркеров, как виментин, c-kit, соответственно, являющихся диагностическими маркерами базальных типов РМЖ, отличающихся агрессивностью течения.

- Изучены особенности метастазирования у больных с разным фенотипом РМЖ, и установлена тенденция к поражению определенных органов-мишеней для люминальных, Her-позитивных опухолей и тройного негативного РМЖ.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1 Применение еженедельных режимов химиотерапии на основе паклитаксела и гемцитабина (гемзара) позволяет повысить эффективность лечения у больных с резистентными формами РМЖ без усиления токсических эффектов цитостатиков.

2 У больных с резистентными формами РМЖ чаще имеют место опухоли с набором ИГХ-характеристик агрессивных форм заболевания, а именно тройного негативного (базальноподобного) и с гиперэкспрессией рецепторов фактора роста Her-2/neu.

3 Фенотип опухоли определяет исход лечения и дальнейшее течение заболевания

4 Значения степени злокачественности, пролиферативной активности, показателей апоптоза, а так же инвазия сосудов, наличие или отсутствие виментина и c-kit, определяют степень агрессивности рака и являются как диагностическими, предсказательными, так и прогностическими маркерами.

#### **Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения**

Разработанные схемы химиотерапии метастатического РМЖ внедрены в практику работы отделений химиотерапии Казахского НИИ онкологии и радиологии, а так же Атырауского, Актауского областных диспансеров и Туркменского научно-клинического центра онкологии в г. Ашхабаде.

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 39 печатных работ, в том числе – 13 статей в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, 14 работ в зарубежной печати, 3 методических рекомендаций, получено 2 приоритета на изобретение.

#### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на III съезде онкологов и радиологов СНГ, Минск, 25-28 мая 2004; на Республиканском научно-практическом семинаре «Современные возможности клинической онкологии».- Астана, 2004; на Республиканском семинаре «Актуальные проблемы онкопатологии репродуктивной системы женщин».- Алматы, 2005; на IV съезде онкологов и радиологов СНГ.- Баку, 2006; на V съезде онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 2008 г; международной конференции «Современная онкология: таргетная терапия».-Алматы, 2009 г.; на III Евразийском радиологическом форуме «Радиология: наука и практика».-х Астана, 2009; на IV региональной конференции молодых ученых-онкологов им. академика РАМН Н.В. Васильева.- Томск, 2009; на IV (XIII) Международной научной конференции «Онкология – XXI век. Здоровье и образование».- г. Хошимин, Вьетнам, 2009;

на X конференции молодых ученых-медиков стран СНГ «Современные проблемы теоретической и клинической медицины».-Алматы, 2009; на Российской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы современной онкологии».- Барнаул, 2009; на VI Международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы».-Санкт-Петербурга, 2009; на международной научной конференции «Достижения здравоохранения Туркменистана в эпоху Великого Возрождения».- Ашхабад,2009; на V Международной научно-практической конференции «Экология. Радиация. Здоровье».- Семей, 2009; на XIII Российском онкологическом конгрессе.- Москва, 2009.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 180 страницах, состоит из введения, 5 глав, заключения. Диссертация иллюстрирована 51 таблицей, 81 рисунком и выписками из 4 историй болезни. Библиография включает 221 источник литературы.

Диссертационная работа является фрагментом НИР по теме основного плана Казахского НИИ онкологии и радиологии (Государственный регистрационный номер 0106РК01210)

### **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

#### **Характеристика клинического материала и методов исследования**

В основу работы положен анализ данных о 192 больных РМЖ, получивших лечение в Казахском НИИ онкологии и радиологии за период с 2004 по 2009 г.г. В число исследуемых вошло 150 (78,1%) пациенток с метастатическим РМЖ, ранее получивших комплексную, химио - или химиолучевую терапию, и 42 (24,3%) первичные больные с отечно-инфильтративной формой РМЖ (ОИРМЖ). Возраст больных колебался от 23 до 75 лет, медиана – 51,3 года.

Распределение больных ОИРМЖ по TNM было следующим: T4N0-2M0 - 33 (78,6±6,3)%; T4N0-2M1 - 9 (21,4±6,3)%

Критериями включения для повторных больных с прогрессированием заболевания явились: наличие объективных признаков диссеминации РМЖ после комплексного лечения, зафиксированных не позже 6 месяцев после окончания химиотерапии на основе антрациклинов; прогрессирование заболевания не позднее 3 месяцев после 1-2 линий химиотерапии на основе антрациклинов и не позднее 4 месяцев после таксановых режимов по поводу метастатического РМЖ. Это расценивалось как проявление резистентности опухоли.

Общее состояние первичных больных с ОРМЖ в 83,3% случаев оценено 0-1 степенью активности по шкале ECOG. Среди пациенток с вторично-диссеминированным РМЖ доля женщин с 0-1 степенью активности составила только 27,3% (41/150), в 9 (6,0%) случаях состояние больных было оценено 3 степенью активности, у большинства пациенток, 72,7% (100/150) - 2 степенью шкалы ECOG.

У 150 больных диссеминированным РМЖ встречались отдаленные метастазы различных локализаций. Всего было выявлено поражение от 1 до 5 органов и систем, но подавляющее число больных, 103(68,7%), имели метастазы в 2 и более органов. Среди 9 больных с первично-диссеминированным процессом ОИРМЖ в 1 (11,1%) случае имело место поражение 3 органов, у 3 (33,3%) женщин наблюдалось поражение 2 органов, у 5 (55,6%) больных - только один метастатический очаг.

Во всех 192 случаях диагноз был верифицирован гистологически. При микроскопической верификации рака помимо определения гистологической формы опухоли определялась ее степень злокачественности по Элтону-Элису (G1-G3), инвазия в сосуды, при иммуногистохимических исследованиях (ИГХ) опухоли - рецепторы стероидных гормонов: эстрогена, прогестерона (РЭ; РП) и экспрессия рецепторов фактора роста Her 2/neu, а так же экспрессия молекулярно-биологических маркеров пролиферации и апоптоза: Ki-67, p53, и белка E-кадгерин. При выделении больных с тройным негативным статусом: РЭ(-), РП(-), Her-2/neu (-), для идентификации опухоли были проведены дополнительные исследования с определением экспрессии виментина, c-kit<sup>1</sup>.

Больные были разделены на три основные группы: группа А – с первичным ОИРМЖ – 42 (21,9%) пациентки; группа В – вторичный метастатический РМЖ с тройным негативным статусом по данным ИГХ – 31 (16,1%) пациентка, и группа С – больные с диссеминацией рака после ранее проведенного лечения, исключая больных с тройным негативным статусом – 119 (62,0%) женщин.

Больные с ОИРМЖ были рандомизированы на 2 группы: 1а группа - 21 больная - получила лечение по схеме: паклитаксел – 135 мг/м<sup>2</sup> 1 день, келикс – 40 мг/м<sup>2</sup> 1 день 3-х недельного цикла; 2а группа – 21 больная – получила лечение в еженедельном режиме по схеме: паклитаксел 60 мг/м<sup>2</sup> 1,8,15 дни и келикс 25 мг/м<sup>2</sup> 1,8 дни 4-х недельного цикла.

При гиперэкспрессии Her-2/neu дополнительно вводился таргетный препарат герцептин в режиме: 8мг/кг веса нагрузочная доза, затем по 6 мг/кг веса 1 раз в 3 недели при стандартном режиме химиотерапии – 10 больных При еженедельном режиме – 4 мг/кг нагрузочная доза, затем по 2 мг/кг еженедельно – 10 больных.

Состав исследуемых групп по возрасту, степени распространенности и рецепторному статусу опухоли был сопоставим.

Для лечения больных с тройным негативным РМЖ был выбран еженедельный режим химиотерапии по схеме: паклитаксел 60 мг/м<sup>2</sup> 1,8,15 дни, карбоплатин АUC-3 1,8,15 дни 4-х недельного цикла – 31 больная

Больные третьей группы (С) были рандомизированы на 4 подгруппы:

1с группа - гемзар 1000 мг/м<sup>2</sup> 1,8, 15-й день + навельбин 20мг/м<sup>2</sup> 1, 8, 15-й день, 4-х недельный цикл - 30 больных; 2с группа - гемзар 1000 мг/м<sup>2</sup> 1,8 и 15-

---

<sup>1</sup> ИГХ-исследования выполнены в лаборатории патоморфологии КазНИИОиР к.м.н., доцентом Хамидуллиной Г.А. и н.с. Середой Е. Н., за что выражаю им свою признательность



й день + кселода 2500 мг/м<sup>2</sup> 1-14 дни, 4-х недельный цикл – 29 больных; 3с группа - гемзар 1000 мг/м<sup>2</sup> 1,8,15-й день + таксотер 40 мг 1, 8, 15-й день, 4-х недельный цикл – 29 больных; 4с группа – гемзар 1000 мг/м<sup>2</sup> 1,8,15-й день + карбоплатин АУС 2 1, 8,15 день, 4-х недельный цикл – 31 больная

При гиперэкспрессии Her-2/neu дополнительно вводился таргетный препарат герцептин в режиме: 4 мг/кг веса нагрузочная доза, затем по 2 мг/кг веса еженедельно – 60 пациенток.

Все группы также были сбалансированы по основным клинико-анамнестическим показателям.

Оценка эффективности во всех группах проводилась после 4 курса химиотерапии. У больных ОИРМЖ при получении положительного ответа на лечение решался вопрос о возможности проведения радикальной операции, при отсутствии эффекта от химиотерапии пациентки переводились на 2 линию лечения или получали лучевую терапию по радикальной программе. Больным метастатическим РМЖ, ответившим на проводимую терапию, лечение было продолжено по той же схеме, повторный контроль эффективности проводился после дополнительных 2-3 курсов химиотерапии. Лечение продолжалось до достижения максимального эффекта. При прогрессировании процесса, больные переводились на препараты 3-4 линий.

Оценка результатов лечения проводилась по субъективным и объективным признакам. Общее состояние больных оценивалось по шкале ECOG-ВОЗ. Объективная оценка эффективности лечения проводилась по стандартным критериям ВОЗ. Кроме непосредственного эффекта, оценивались отдаленные результаты: безрецидивная выживаемость (БРВ), ремиссия или время до прогрессирования (ВДП), общая выживаемость (ОВ). Оценка побочных действий химиотерапии проводилась согласно рекомендациям ВОЗ (1979).

Статистический анализ полученных клинических данных проводили на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Office Excel и «Биостат». Для определения достоверности различия в сравнительных группах использовался t-критерий Стьюдента, хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и точный критерий Фишера для малых выборок. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Пирсона. Выживаемость рассчитывалась методом Kaplan-Meier, сравнение кривых выживаемости проводилось логранговым методом. Если не отмечено особо, данные указываются со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## **Результаты исследования**

### **Выбор эффективных режимов химиотерапии отечно-инфильтративного рака молочной железы по непосредственным результатам лечения**

Согласно дизайну исследования, больные с ОИРМЖ получили 4 курса химиотерапии по схеме паклитаксел+келикс в различных режимах. После чего оценивался результат проведенного лечения на основании объективных

клинико-рентгенологических, в том числе ММГ, КТ/МРТ, УЗД и, при показаниях, скинтиграфических данных.

Анализ непосредственных результатов лечения после 4-х курсов химиотерапии показал, что ни в одном случае не было достигнуто полного ответа опухоли, частичная регрессия зарегистрирована у 26 (61,9±7,5%), стабилизация – у 12 (28,6±7,0%) и прогрессирование на фоне лечения у 4 (9,5±4,5%) больных. При этом, объективный эффект у больных 2а группы с еженедельным режимом химиотерапии составил 71,4±9,9%, а при стандартном введении препаратов – 52,4±10,9%. Стабилизация отмечена в 33,3±10,3% в 1а группе и в 23,8±9,3% во 2а группе, а прогрессирование - в 14,3±7,6% и 4,8±4,7% в 1а и 2а группах, соответственно. Лечение согласно протоколу исследования было продолжено 38 больным ОИРМЖ с частичной регрессией и стабилизацией процесса, из них 7 (18,4%) были с первично-диссеминированным процессом. Больные с прогрессированием заболевания были переведены на вторую линию химиотерапии. В результате проведения дополнительных 2-3 курсов химиотерапии в группе с введением препаратов в еженедельном режиме была отмечена регрессия заболевания на 50% и более - еще у 3 женщин. В остальных случаях сохранялась стойкая ремиссия. Прогрессирования процесса не наблюдалось (таблица 1).

Таблица 1 - Оценка эффективности химиотерапии у больных ОИРМЖ после завершения химиотерапии.

Схема Лечения	Число больных (n)	Степень регрессии опухоли			
		100 %	≥ 50 %	Стабилизация	Прогрессирован ие
1а паклитаксел+ келикс (стандарт)	21	-	11* (52,4±10,8)%	7 (33,3±10,3)%	3 (14,3±7,6)%
2а паклитаксел+ келикс (еженедельно)	21	-	18* (85,7±7,6)%	2 (9,5±6,4)%	1 (4,8±4,7)%
ИТОГО	42	-	29 (69,0±7,1)%	9 (21,4±6,3)%	4 (9,5±4,5)%

Примечание: \*P<0,001

В результате химиотерапии из 42 больных с ОИРМЖ, включенных в исследование, радикальное лечение было проведено 29 (69,0±7,1)% пациенткам, 2 (4,8±3,3)% больным с местно-распространенным процессом была проведена химиолучевая терапия, которая привела к ремиссии заболевания. На вторую линию химиотерапии в связи с прогрессированием рака было переведено 4 (9,5±4,5)% пациенток, из которых 2 (4,8±3,3)% имели первично-распространенный процесс.

Таким образом, длительное введение цитостатиков в сниженных дозах у больных ОИРМЖ позволило добиться объективного эффекта в 85,7% случаев против 52,4% при стандартных режимах, разница достоверна (p<0,001).

Частота побочных реакций анализировалась по отношению к общему числу курсов, которое в группе 1а составило 106 (больные получили от 4 до 7

циклов химиотерапии, медиана – 5,9), а во 2а группе (еженедельный режим) – 112 (больные получили так же от 4 до 7 курсов цитостатической терапии, медиана – 6,2).

Из гематологических осложнений в основном встречалась лейкопения, при этом более выраженное снижение лейкоцитов наблюдалось в группе больных, получивших лечение в стандартном режиме (таблица 2).

Таблица 2 - Оценка гематологической токсичности при химиотерапии у больных с отечно-инфильтративным РМЖ

Побочный Эффект	Паклитаксел + келикс (стандартный режим введения) – 106 курсов (n=21)			Паклитаксел + келикс (еженедельный режим введения) – 112 курсов (n=21)		
	Токсичность					
	Общая	1-2 Степени	3-4 степени	Общая	1-2 Степени	3-4 степени
Лейкопения	66 (62,3±4,7)%	47 (44,3±4,8)%	19* (17,9±3,7)%	72 (64,3±4,5)%	63 (56,3±4,7)%	9* (8,0±2,6)%
Нейтропения	59 (55,7±4,8)%	37 (34,9±4,6)%	22** (20,8±3,9)%	54 (48,2±4,7)%	47 (42,0±4,7)%	7** (6,3±2,3)%
Анемия	17 (16,0±3,6)%	15 (14,2±3,4)%	2 (1,9±1,3)%	14 (12,5±3,1)%	11 (9,8±2,8)%	3 (2,7±1,5)%
Тромбоцитопения	6 (5,7±2,2)%	6 (5,7±2,2)%	-	2 (1,8±1,3)%	2 (1,8±1,3)%	-

*Примечание:* абсолютные числа – количество курсов химиотерапии, во время которых наблюдались побочные эффекты; \*P<0,01; \*\*P<0,001

Из негематологических эффектов для больных обеих групп наиболее характерными были симптомы, связанные с мукозитами – стоматит, диарея, которые наблюдались в 83,0% и 40,2% случаев, в 1а и 2а группах, соответственно, чаще на фоне развития нейтропении (таблица 3).

Таблица 3 - Оценка негематологической токсичности при химиотерапии у больных с отечно-инфильтративным РМЖ

Побочный Эффект	Паклитаксел + келикс (стандартный режим введения) – 106 курсов; (n=21)			Паклитаксел + келикс (еженедельный режим введения) – 112 курсов; (n=21)		
	Токсичность					
	Общая	1-2 степени	3-4 степени	Общая	1-2 степени	3-4 степени
Тошнота	73* (68,9±4,5)%	57 (53,8±4,8)%	16 (15,1±3,5)%	48* (42,9±4,7)%	48 (42,9±4,7)%	-
Диарея	34** (32,1±4,5)%	28 (26,4±4,3)%	6 (5,7±2,2)%	11** (9,8±2,8)%	11 (9,8±2,8)%	-
Астения	78*** (73,6±4,3)%	76 (71,7±4,4)%	2 (1,9±1,3)%	54*** (48,2±4,7)%	54 (48,2±4,7)%	-
Миалгии/артралгии	25 (23,6±4,1)%	25 (23,6±4,1)%	-	15 (13,4±3,2)%	15 (13,4±3,2)%	-
ЛПС	20**** (18,9±3,7)%	17 (16,0±3,5)%	3 (2,8±1,6)%	2**** (1,8±1,3)%	2 (1,8±1,3)%	-

*Примечание:* абсолютные числа – количество курсов химиотерапии, во время которых наблюдались побочные эффекты; \*,\*\*,\*\*\*,\*\*\*\*P<0,001

Как видно из таблицы 3, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) в группе со стандартным режимом лечения в 3 случаях был оценен 3-4 степенью токсичности, что, в итоге, привело к прекращению лечения у 3 больных, еженедельный режим введения цитостатиков снизил тяжесть ЛПС до 1-2 степени токсичности. Так же для больных были характерны симптомы астении, мышечные и/или суставные боли, эметический синдром. Тошнота была контролируемой и только во время 16 (15,1%) циклов стандартного режима была оценена 3-4 степенью токсичности, что потребовало проведения дополнительной антиэметической и дезинтоксикационной терапии. Эпизоды рвоты были единичными.

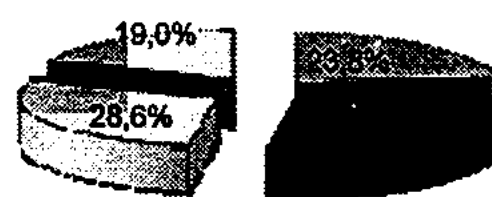
В группе больных с гиперэкспрессией Her2/neu функция миокарда подвергалась регулярному мониторингованию на протяжении всего периода лечения. Включение в схему лечения таргетного препарата Герцептин у 20 пациентов за время наблюдения ни в одном случае не привело к изменению со стороны миокарда.

Таким образом, можно заключить, что введение препаратов, паклитаксел и келикс, в еженедельном режиме позволяет достоверно снизить гематологическую токсичность 3-4 степени, в частности лейкопению и нейтропению, с 17,9% до 8,0% и с 20,8% до 6,3%, соответственно, а также другие виды токсичности: тошнота, диарея, астенический и ладонно-подошвенный синдромы, в среднем на 22,7%.

### **Изучение молекулярно-биологических особенностей отечно-инфильтративного рака молочной железы и их влияния на эффективность химиотерапии**

Анализ результатов гистологических исследований показал, что в большинстве случаев у больных ОИРМЖ встречался инвазивный протоковый рак, 85,7% (36/42) случаев. У 2 (4,8%) пациенток был выявлен перстневидноклеточный рак, и по одному случаю диагностировались такие карциномы, как дольковая, воспалительная, тубулярная и медуллярная. Из 36 случаев инвазивного протокового рака у пациенток с ОИРМЖ только у 2 (5,6±3,5)% опухоль соответствовала низкой степени злокачественности G1, в 13 (36,1±7,4)% случаях - G2, в большинстве случаев (58,3±7,6)% имел место рак с высокой гистологической степенью злокачественности G3. В 69,0% (29/42) случаев у больных с ОИРМЖ встречалась опухолевая инвазия сосудов.

Анализ результатов ИГХ исследований рецепторного статуса опухоли показал, что среди больных с ОИРМЖ распределение по фенотипам рака было следующим: люминальный тип А встречался в 23,8% (10/42), люминальный тип В и тройной негативный рак с одинаковой частотой – в 28,6% (12/42) и Her-позитивный в 19,0% (8/42) случаев (рисунок 1).



■ люминальный тип А      ■ люминальный тип В  
 □ тройной негативный тип      □ Нег-позитивный

Рисунок 1 - Распределение больных ОИРМЖ по фенотипу опухоли.

При сопоставлении результатов гистологического и ИГХ исследований, а именно степени злокачественности и фенотипа опухоли, была получена заметная корреляционная связь: у больных с люминальным типом опухоли степень злокачественности чаще оценивалась G1-G2, при тройном негативном и Нег-позитивном раках этот показатель оценивался как G3 (коэффициент корреляции  $r=0,579$ ,  $P<0,001$ ) (таблица 4).

Таблица 4 - Изучение зависимости степени гистологической злокачественности и фенотипа опухоли у больных ОИРМЖ.

Фенотип рака	Степень гистологической злокачественности по Элтон-Элису		
	G1	G2	G3
Люминальный А (n=9)	2 (22,2±13,8)%	6 (66,7±15,7)%	1 (11,1±10,5)%
Люминальный В (n=12)	-	4 (33,3±13,6)%	8 (66,7±13,6)%
Тройной негативный (n=9)	-	1 (11,1±10,5)%	8 (88,9±10,5)%
Нег-позитивный (n=6)	-	2 (33,3±19,2)%	4 (66,7±19,2)%
ИТОГО – n=36	2 (5,6±3,5)%	13 (36,1±7,4)%	21 (58,3±7,6)%

Анализ результатов ИГХ исследований показал, что при ОИРМЖ частота гиперэкспрессии белка p53 встречалась примерно у половины больных (47,6%), в то время как высокие показатели пролиферативной активности опухолевых клеток (ki67 больше 20%) были выявлены в 28 (66,7%) случаях.

Сопоставление гистологической степени злокачественности с уровнем показателя пролиферации выявило высокую корреляционную связь: у больных с высокой пролиферативной активностью в большинстве случаев, 67,9%, опухоль характеризовалась высокой степенью злокачественности, в то время как низкая экспрессия ki67 (менее 20%) встречалась у пациенток с G2 и G1, коэффициент корреляции  $r=0,729$  ( $P<0,001$ ). Корреляционный анализ таких показателей, как пролиферативная активность и экспрессия белка p53 не выявил между ними связи.

При изучении зависимости эффективности химиотерапии от молекулярно-биологических особенностей ОИРМЖ не было получено связи эффективности химиотерапии ОИРМЖ от фенотипа опухоли: анализ таблиц сопряженности и вычисление критерия  $\chi^2$  не выявил достоверности в этих показателях:  $\chi^2=4,080$  при числе степеней свободы 6,  $P=0,395$ .

Была изучена зависимость ответа на химиотерапию от показателей пролиферативной активности и уровня экспрессии белка p53 (таблица 5).

Таблица 5 - Оценка зависимости эффективности химиотерапии от показателей пролиферативной активности опухоли и экспрессии белка p53.

ИГХ показатели	Степень регрессии опухоли		
	>50%; (n=29)	Стабилизация; (n=9)	Прогрессирование; (n=4)
Ki 67 >20%	21 (72,4±5,4)%	5 (55,6±16,6)%	2 (50,0±35,5)%
Ki 67 <20%	8 (27,6±5,4)%	4 (44,4±16,6)%	2 (50,0±35,5)%
P53 >10%	9 (31,0±8,6)%	8 (88,9±10,5)%	3 (75,0±30,6)%
P53 <10%	20 (69,0±8,6)%	1 (11,1±10,5)%	1 (25,0±30,6)%

Анализ таблиц сопряженности показал, что на эффективность лечения не оказывает влияние пролиферативная активность опухоли ( $\chi^2 = 1,431$ ,  $P=0,489$ ), однако выявлена зависимость ответа на химиотерапию от экспрессии белка p53 ( $\chi^2 = 10,546$ ;  $P=0,005$ ).

Таким образом, занимая особое положение, ОИРМЖ в большинстве случаев характеризуется неблагоприятными прогностическими факторами, а именно высокой степенью злокачественности, G3, в 58,4% случаев, инвазией сосудов в 69%, высокой пролиферативной активностью (66,7%) и преобладанием, в 71,4%, агрессивных форм заболевания по фенотипическому признаку. При этом анализ зависимости эффективности лечения ОИРМЖ от фенотипических и ИГХ характеристик в нашем исследовании не выявил корреляции между исходом лечения, фенотипом и индексом пролиферации ki67, но получена достоверная корреляция с показателями белка p53 ( $P=0,005$ ).

**Показатели сроков ремиссии и выживаемости больных ОИРМЖ в зависимости от проведенных режимов химиотерапии и фенотипических особенностей рака.**

Нами были оценены сроки ремиссии и выживаемости больных ОИРМЖ в зависимости от объема проведенного лечения, примененного режима химиотерапии (стандартный или еженедельный) и фенотипа опухоли.

Анализ безрецидивной выживаемости 29 больных, получивших радикальное (комплексное) лечение показал, что сроки безрецидивной выживаемости колебались от 6 до 49 месяцев, медиана – 24±14,5 месяца (рисунок 2). Безрецидивная 3-х летняя выживаемость у больных ОИРМЖ, получивших радикальное лечение, достигла 27,6%, 4-х летняя - 20,7%.

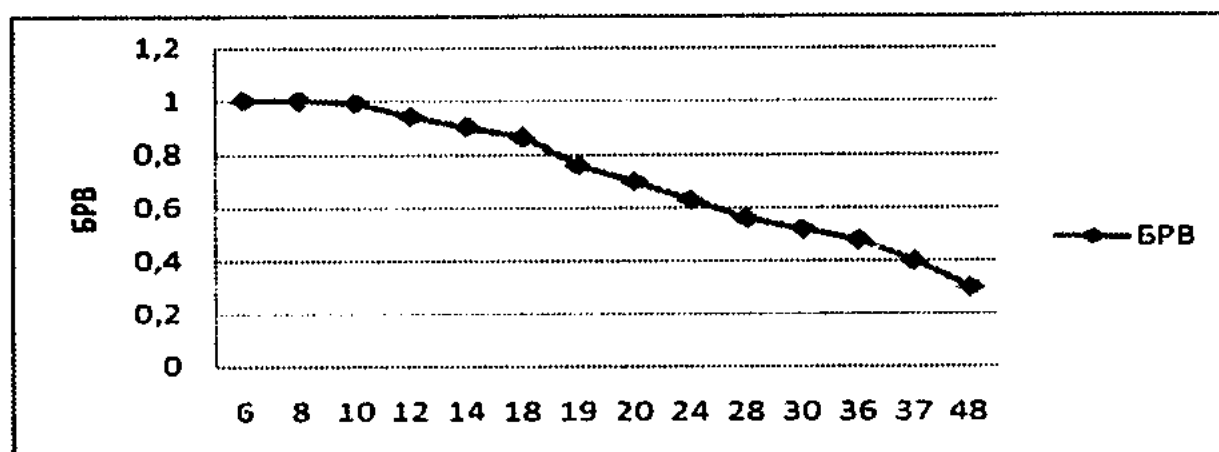


Рисунок 2 – Безрецидивная выживаемость больных ОИРМЖ после радикального лечения

Число больных, получивших только химио- или химиолучевую терапию, составило 13 (31,0%), из них в 9 (69,2%) случаях имел место первично-диссеминированный ОИРМЖ (T4N0-2M1), а в 4 (30,8%) - местнораспространенный процесс. У 4 (30,8%) больных прогрессирование заболевания было зарегистрировано во время химиотерапии, в 9 (69,2%) оставшихся случаях прогрессирование наступило в разные сроки: от 4,5 до 11 месяцев. Медиана ремиссии составила  $6,0 \pm 2,2$  месяцев.

Анализ зависимости времени до прогрессирования от режима химиотерапии показал, что еженедельное введение препаратов позволяет увеличить период до прогрессирования у больных с ОИРМЖ: медиана ВДП в группе со стандартным режимом химиотерапии составила  $11 \pm 12,2$  месяцев, в группе с еженедельным режимом -  $19 \pm 12,4$  месяцев, однако эти различия не были достоверны ( $P=0,259$ ) (рисунок 3).

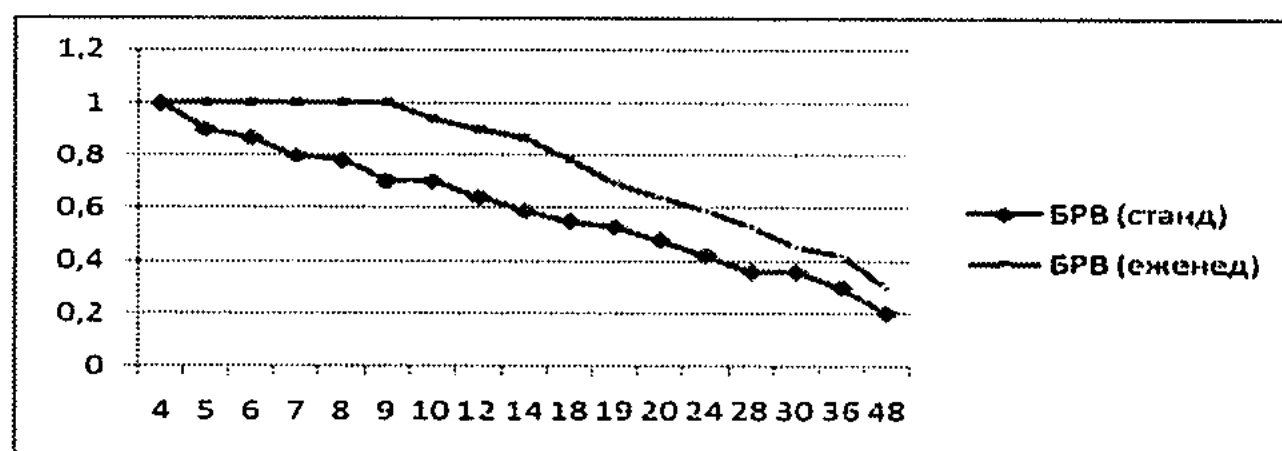


Рисунок 3 – Время до прогрессирования у больных ОИРМЖ в зависимости от режима химиотерапии.

При анализе показателей ремиссии в зависимости от фенотипа опухоли были получены следующие данные: медиана ВДП у больных с люминальным раком типа А составила -  $33,3 \pm 15,2$  месяцев, а у больных с типом В -  $26,4 \pm 15,4$  месяцев. Показатели 3-х летней БРВ среди пациенток с люминальными формами ОИРМЖ составили 50% и 33,3% при А и В типах, соответственно, а 4-х летней - 40,0% и 25,0%, соответственно.

Среди пациенток с тройным негативным и Нег-позитивным РМЖ за время наблюдения во всех случаях наступило прогрессирование процесса в различные сроки. Медиана ВДП у больных с тройным негативным РМЖ составила  $10,8 \pm 5,8$  месяцев, Нег-позитивным раком -  $8,0 \pm 3,0$  месяцев. Доля больных, переживших 1 год без прогрессирования заболевания в группе с тройным негативным ОИРМЖ составило 41,7%, к 2-х летнему рубежу у всех больных уже наблюдалось прогрессирование заболевания. Для пациенток с Нег-позитивным раком 1-годовалая БРВ составила 50%, а 2-х летняя - 12,5%.

Была получена достоверная зависимость показателей ремиссии от фенотипа опухоли при сравнении кривых ВДП люминальных типов РМЖ с тройным негативным ( $P=0,006$  при типе А,  $P=0,022$  при типе В) и Нег-позитивным ( $P=0,015$  при типе А,  $P=0,035$  при типе В). В то же время

показатели ремиссии в группе тройного негативного и Нег-позитивного рака не имели достоверных различий,  $P=0,925$  (рисунок 4).

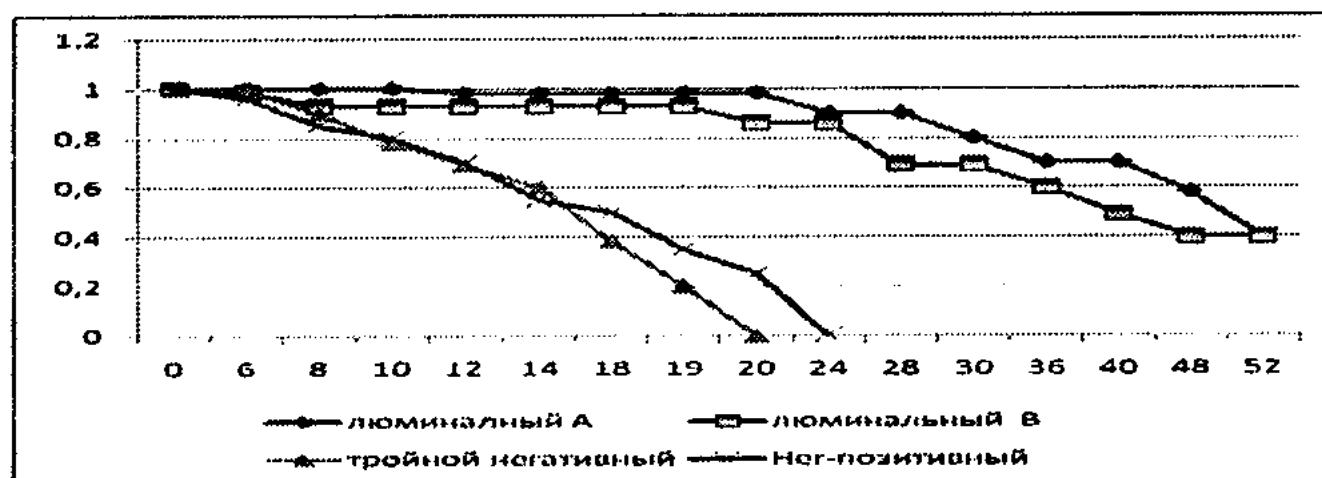


Рисунок 4 - Показатели ВДП больных ОИРМЖ в зависимости от фенотипа опухоли

При оценке общей выживаемости (ОВ) больных ОИРМЖ в зависимости от режима химиотерапии не было получено достоверной разницы в исследуемых группах (рисунок 5).

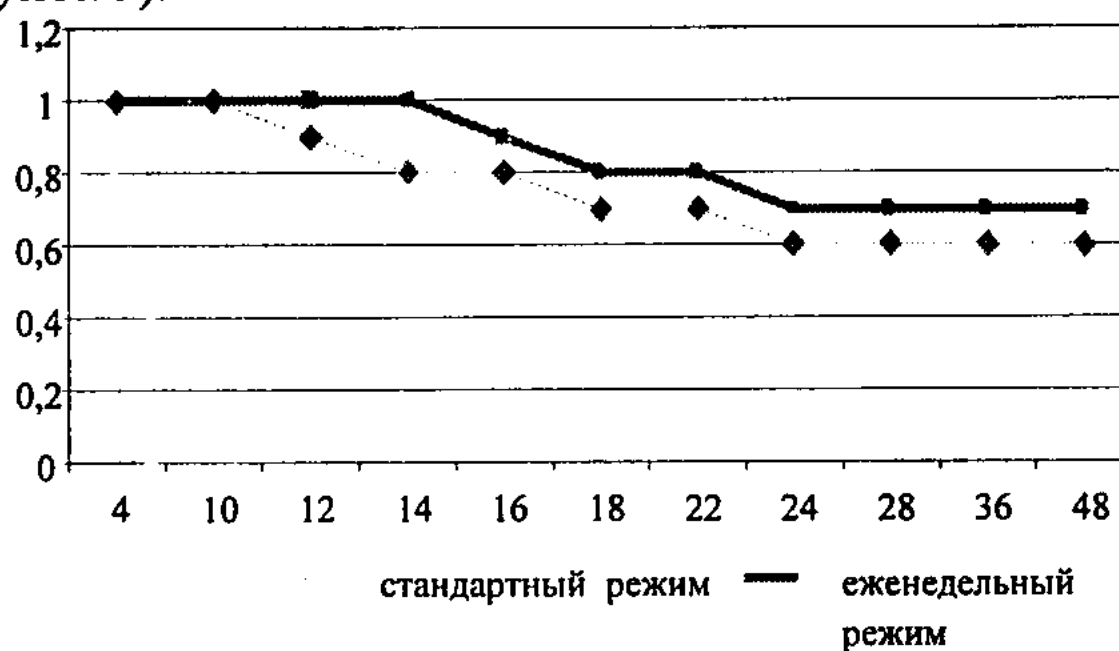


Рисунок 5 - Показатели общей выживаемости больных ОИРМЖ в зависимости от режима химиотерапии.

Оценка показателей ОВ больных ОИРМЖ в зависимости от фенотипа опухоли показала, что достоверной разницы в показателях выживаемости между больными с люминальным А и люминальным В типами РМЖ не получено,  $P=0,144$ . Однако отмечена достоверная разница у больных с люминальным А и тройным негативным типами опухоли молочной железы,  $P=0,005$ , а так же с люминальным А и Нег-позитивным раком,  $P=0,014$ . (рисунок 6).



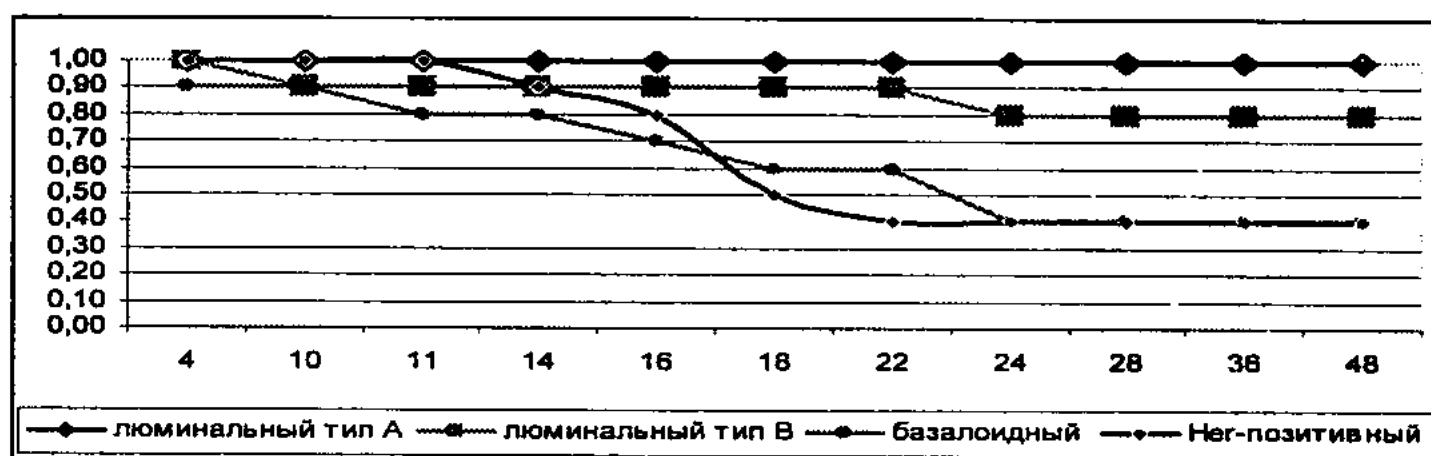


Рисунок 6 - Показатели общей выживаемости у больных ОИРМЖ в зависимости от фенотипа опухоли.

Таким образом, анализ отдаленных результатов в группе больных с ОИРМЖ показал, что еженедельное введение цитостатиков позволяет увеличить показатели безрецидивной выживаемости, не влияя на результаты общей выживаемости. Прослеживается зависимость показателей ВДП и ОВ от фенотипа опухоли. Полученные результаты подтверждают относительно доброкачественное течение люминального рака, агрессивный характер тройного негативного и Her-негативного рака, а также прогностическое значение фенотипических признаков опухоли.

#### Изучение непосредственных результатов лечения второй-третьей линий химиотерапии у больных метастатическим тройным негативным РМЖ.

Согласно протоколу исследования, 31 больной с тройным негативным метастатическим РМЖ было проведено лечение в режиме еженедельной химиотерапии по схеме: паклитаксел 60 мг/м<sup>2</sup> 1,8,15 дни, карбоплатин АUC-2 1,8,15 дни 4-х недельного цикла. Эффективность лечения оценивалась после 4 курса. В каждом случае было проведено от 4 до 8-10 курсов лечения, медиана – 7,3. Общее число курсов химиотерапии – 217.

Объективный эффект на введение цитостатиков был зарегистрирован у 19 (61,3±8,7)% больных. В 4 (12,9±6,0)% случаях лечение не имело эффекта и после 4 курса больные были переведены на следующую линию химиотерапии (таблица 6).

Таблица 6 - Оценка эффективности химиотерапии у больных метастатическим РМЖ с тройным негативным статусом

Схема Лечения	Число больных (n)	Степень регрессии опухоли			
		100 %	≥ 50 %	Стабилизация	Прогрессир.
Паклитаксел+кар боплатин еженедельно	31	-	19 (61,3±8,7)	8 (25,8±7,9)%	4 (12,9±6,0)%

Оценка побочных эффектов 217 курсов еженедельной химиотерапии по схеме «паклитаксел+карбоплатин» показала умеренную токсичность режима. Из гематологических осложнений чаще отмечалась лейкопения, реже анемия и не было зарегистрировано ни одного случая тромбоцитопении (таблица 7).

Таблица 7 - Гематологическая токсичность еженедельного режима комбинации «Паклитаксел+Карбоплатин» во второй-третьей линиях химиотерапии диссеминированного РМЖ с тройным негативным статусом

Число курсов ХТ	Лейкопения			Нейтропения			Анемия	
	Общ. токсич	III Ст	IV ст	Общ. токсич	III ст	IV Ст	Общ. Токсич	III Ст
217	127 58,5±3,3 %	34 15,7±2,5 %	1 0,5±0,5 %	104 47,9±3,4 %	10 4,6±1,4 %	1 0,5±0,5 %	70 32,3±3,2 %	8 3,7±1,3 %

Негематологические осложнения были представлены в основном эметическим синдромом, нейропатией, астенией. Описываемые синдромы так же в большинстве случаев оценивались 1-2 степенями токсичности (таблица 8).

Таблица 8 - Негематологическая токсичность еженедельного режима комбинации «Паклитаксел+Карбоплатин» во второй-третьей линиях химиотерапии диссеминированного РМЖ с тройным негативным статусом

Побочный Эффект	Паклитаксел + карбоплатин еженедельный режим введения; 217 курсов (n=31)		
	Токсичность		
	Общая	I-II степени	III-IV степени
Тошнота	112 (51,6±3,4)%	112 (51,6±3,4)%	-
Диарея	19 (8,9±1,9)%	19 (8,9±1,9)%	-
Нейротоксичность	46 (21,2±2,8)%	46 (21,2±2,8)%	-
Астения	98 (45,2±3,4)%	98 (45,2±3,4)%	-
Миалгии/артралгии	32 (14,7±2,4)%	32 (14,7±2,4)%	-

Еженедельный режим «паклитаксел+карбоплатин» показал хорошую переносимость при резистентных формах метастатического РМЖ, при этом только гематологическая токсичность явилась дозолимитирующей в 0,5% случаев, т.к. частота и выраженность других видов токсических эффектов химиотерапии ни в одном случае не привели к остановке или прекращению лечения.

**Особенности иммуногистохимических показателей метастатического тройного негативного РМЖ и их влияние на непосредственный эффект химиотерапии.**

Во всех случаях метастатического тройного негативного РМЖ были проведены гистологические и ИГХ исследования, с определением таких маркеров, как ki67, p53, E-кадхерин, выявлением виментина, а так же экспрессии c-kit.

Среди гистологических типов преобладал инфильтрирующий протоковый рак, 23 (74,2±7,9)% случая, у 3 (9,7±5,3)% больных была диагностирована карцинома прозрачных клеток, богатых гликогеном, по одному случаю

(3,2±5,6)% наблюдались медулярный, воспалительный, миоэпителиальный, микроинвазивный и инвазивный дольковый рак.

Для тройного негативного РМЖ в 54,8% случаев характерна высокая степень злокачественности, в 58,1% (18/31) - опухолевая инвазия лимфатических и кровеносных сосудов. Частота высокой экспрессии белка ki67 составила 77,4% (24/31). Высокая экспрессия белка p53 наблюдалась в 18 (58,1%) случаях.

Сопоставление степени гистологической злокачественности с пролиферацией опухоли (ki67) и показателем апоптоза (p53) не выявило корреляционной связи между этими признаками. Не найдено корреляции экспрессии белка p53 с пролиферативной активностью, коэффициент корреляции  $r=0,177$ .

Число опухолей позитивных по виментину составило 61,3% (19/31). Экспрессия c-kit в опухолях с тройным негативным статусом в 71,0% (22/31) была выраженной, в 12,9% (4/31) – умеренной и в 16,1% (5/31) низкой.

Не выявлена зависимость наличия виментина со степенью злокачественности опухоли, коэффициент корреляции  $r=0,196$ . Однако прослежена некоторая зависимость с экспрессией ki67: коэффициент корреляции  $r=0,490$  ( $P<0,01$ ): у больных с виментин-позитивным раком высокие показатели пролиферативной активности встречались в 78,9%. Не выявлена корреляция с экспрессией белка p53: коэффициент корреляции  $r=0,156$ , хотя высокая экспрессия p53 так же имела место в 78,9% при виментин-позитивных опухолях. Нет четких данных о взаимосвязи экспрессии виментина с c-kit ( $r=0,197$ ). Тем не менее, высокие показатели c-kit наблюдались у больных с виментин-позитивным раком в 78,9%, а при виментин-негативном раке - в 50,0% случаев.

Только в 8 (25,8±7,9)% случаях у больных с тройным негативным метастатическим РМЖ отмечено снижение экспрессии белка E-кадхерин.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что опухоли с тройным негативным статусом, включенные в исследование, в большинстве своем содержали наиболее характерные признаки высоко злокачественных, низкодифференцированных опухолей молочной железы, к которым относится и базальноподобный рак. Сочетание таких показателей, как высокая пролиферативная активность, высокая экспрессия белка p53 и c-kit, которая наблюдалась в 78,9% случаев может свидетельствовать об истинно базальном РМЖ, характеризующемся особой агрессивностью течения.

Анализ эффективности химиотерапии в зависимости от молекулярно-биологических характеристик опухоли у больных с тройным негативным типом рака показал, что при объективном эффекте лечения доля опухолей с высокой степенью злокачественности (G3) составила 63,2±11,1%. Больных с неизвестной степенью злокачественности (Gx), ответивших на химиотерапию, было 5 (26,3±10,1)%, и с умеренной степенью злокачественности (G2) – 2 (10,5±7,0)%. Корреляция между степенью злокачественности и эффективностью лечения была невыраженной, коэффициент корреляции  $r=0,298$ ,  $P<0,05$ .

Была установлена умеренная достоверная зависимость эффективности от уровня пролиферативной опухолевой активности (ki67): коэффициент корреляции  $r=0,494$ ,  $P<0,05$  (таблица 9).

Таблица 9 - Оценка эффективности химиотерапии у больных тройным негативным РМЖ в зависимости от показателей пролиферативной активности опухоли.

Экспрессия ki67	Эффективность химиотерапии		
	Объективный эффект; (n=19)	Стабилизация; (n=8)	Прогрессирование; (n=4)
Ki 67 >20%	17 (89,5±7,0)%	3 (37,5±17,1)%	4 100%
Ki 67 < 20%	2 (10,5±7,0)%	5 (62,5±17,1)%	0

Более стойкая обратная зависимость была получена с показателем апоптоза p53 (коэффициент корреляции  $r = \text{минус } 0,778$ ;  $P<0,001$ ): эффективность лечения в 73,7% (14/19) отмечена у больных с низкой экспрессией p53 (менее 10%), при стабилизации и прогрессировании во всех случаях наблюдалась высокая экспрессия этого показателя ( $p53>10\%$ ).

Не установлено зависимости результатов лечения от наличия или отсутствия в опухолевых клетках виментина и c-kit.

Таким образом, показатели пролиферативной активности (ki67) и апоптоза (белок p53) могут служить предсказательными факторами при тройном негативном РМЖ. В то время как наличие виментина и цитокератина c-kit скорее служат диагностическими фенотипическими критериями этого рака.

### Изучение эффективности различных режимов второй-третьей линий химиотерапии метастатического рака молочной железы

Химиотерапия на основе гемзара проведена у 119 больных с метастатическим РМЖ, резистентным к таксанам и антрациклинам. Изучение динамики качества жизни у больных, получавших цитостатическую терапию, показало, что к концу лечения число пациентов с качеством жизни 0 и 1 балл возросло в 1,6 раза (таблица 10).

Таблица 10 - Динамика качества жизни больных метастатическим РМЖ по шкале ECOG

Кол-во больных	Степень активности				
	0	I	II	III	IV
Метастатический РМЖ (n=119)	12 (10,1±2,8)%	14 (11,8±2,9)%	88 (73,9±4,0)%	5 (4,2±1,8)%	-
	21 (17,6±3,5)%	21 (17,6±3,5)%	75 (63,0±4,4)%	2 (1,7±1,2)%	-

*Примечание:* в числителе показатели до лечения, в знаменателе – после лечения

Результаты сравнительной оценки эффективности различных схем еженедельной химиотерапии представлены на таблице 11.

Таблица 11 - Сравнительная оценка эффективности еженедельных режимов химиотерапии у больных метастатическим РМЖ

Схемы лечения	Кол-во б-х	Степень регрессии опухоли			
		100%	50% и более	Стабилизация	Прогресс.
1с. Гемзар+навельбин	30	1 (3,3±3,2)%	14 (46,7±9,1%)	15 (50,0±9,1%)	-
2с Гемзар+кселода	29	1 (3,4±3,4)%	13 (44,8±9,3%)	14 (48,4±9,3%)	1 (3,4±3,4)%
3с. Гемзар+таксотер	29	2 (6,9±4,7%)	15 (51,7±9,3%)	12 (41,4±9,1%)	-
4с. Гемзар+карбоплатин	31	-	19 (61,3±8,7%)	11 (35,5±8,6%)	1 (3,2±3,2%)
Итого:	119	4 (3,3±1,7%)	61 (51,3±4,6%)	52 (43,7±4,5%)	2 (1,7±0,8%)

Используемые в исследовании режимы химиотерапии на основе гемзара показали примерно одинаковую эффективность. Общий ответ на лечение достигнут в 54,6%, стабилизация – в 43,7% случаев, а прогрессирование заболевания на фоне лечения развилось у 1,7% пациентов.

Токсические эффекты химиотерапии изучались у больных метастатическим РМЖ после каждого курса лечения. Больные исследуемых групп получили от 4 до 11 курсов химиотерапии, медиана – 6,3 курса. В 1с группе (гемзар+навельбин) было проведено в общей сложности 194 курса лечения, во 2с (гемзар+кселода) – 180, в 3с (гемзар+таксотер) – 176 и в 4с (гемзар+карбоплатин) – 198 циклов химиотерапии.

Чаще других встречались гематологические осложнения. Лейкопения более выраженной была в группе пациентов, получавших гемзар+навельбин и гемзар+таксотер, анемия – в группе с карбоплатином. В большинстве случаев лейкопения оценивалась I-II-III степенями токсичности. При всех схемах лечения наблюдалась тромбоцитопения, оцениваемая не выше III степени токсичности.

Негематологические эффекты цитостатической терапии были представлены рядом синдромов. Нейротоксичность, характерными признаками которой были парестезии, корешковый синдром, наблюдалась в группах больных, получавших схемы с растительными препаратами – навельбин и таксотер. Эметический синдром наблюдался во всех группах, однако в связи с применением антиэметических препаратов гастроинтестинальные осложнения были минимальными и наблюдались в виде тошноты, рвота не была зарегистрирована ни в одном случае. Наиболее выраженный эметический синдром был в группах с такотером и карбоплатином. В группе с навельбином в 22,7% случаев отмечались явления флебита, который проявлялся чаще только при увеличении времени экспозиции препарата, и оценивались I-II степенью токсичности. «Ладонно-подошвенный» синдром встречался у пациенток из группы с кселодой. Всем больным назначалось соответствующее лечение для

купирования побочных явлений. Не было ни одного случая прекращения лечения из-за развившихся токсических эффектов цитостатиков. В целом, все комбинации химиотерапии переносились относительно удовлетворительно. Еженедельный режим введения цитостатиков позволил в каждом случае довести лечение до конца.

### Изучение молекулярно-биологических особенностей резистентного метастатического РМЖ

По результатам ИГХ исследований 119 больных метастатическим РМЖ были разделены по фенотипическому признаку следующим образом: 28 (23,5±3,9)% пациенток имели Her-позитивный РМЖ, 59 (39,3%±4,0)% были с люминальным типом А и 32 (21,3±3,3)% - с люминальным типом В.

При Her-позитивном РМЖ, который был диагностирован у 28 больных, в подавляющем большинстве случаев встречался инвазивный рак (89,3%) и по одному случаю – медулярный рак, карцинома прозрачных клеток, богатых гликогеном и инвазивный дольковый рак. Ни в одном случае не выявлено опухоли с низкой степенью злокачественности (G1), более чем в половине случаев, у 16 (57,1±9,3%) больных, встречалась высокая степень гистологической злокачественности (G3) и с одинаковой частотой, (21,4±7,7%) – Gx и G2. Опухолевая инвазия кровеносных и лимфатических сосудов была установлена в 27 (96,4±3,5)% случаях. Высокая пролиферативная активность наблюдалась у 20 (71,4±8,5)% больных с Her-позитивным РМЖ. При сопоставлении показателей злокачественности опухоли и пролиферативной активности, между ними не установлено четкой корреляции ( $r=0,281, P<0,05$ ). Высокая экспрессия белка p53 встречалась в 50% случаев.

В отличие от тройного негативного РМЖ при Her-позитивном фенотипе выявлена заметная связь между показателем пролиферативной активности опухолевых клеток и экспрессией мутантного белка p53, коэффициент корреляции  $r=0,581, P<0,01$  (рисунок 7).

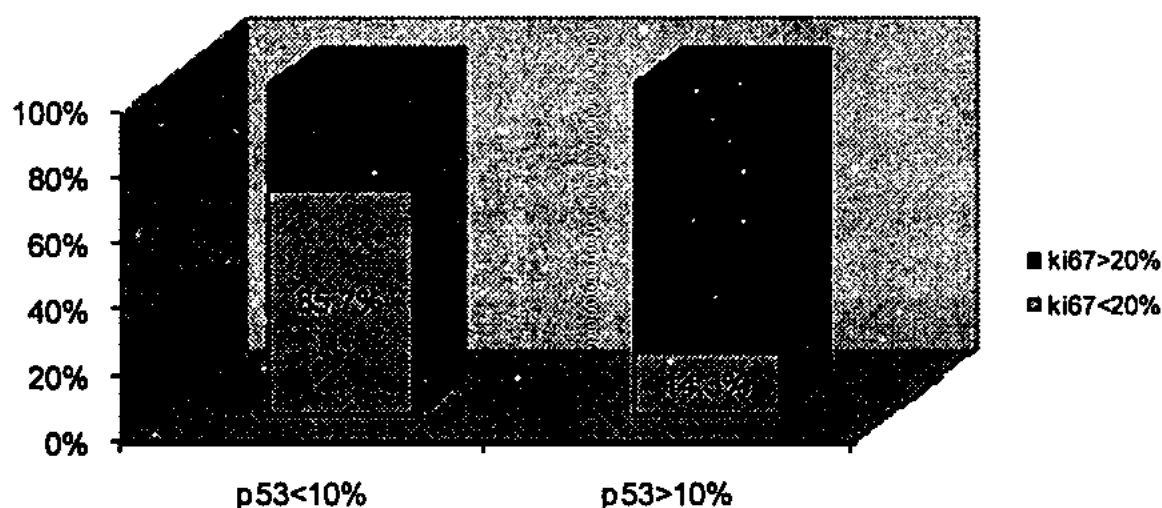


Рисунок 7 – Корреляционная связь пролиферативной активности и экспрессии белка p53 у больных Her-позитивным метастатическим РМЖ.

Оценка уровня белка E-кадгерина, определяющего адгезивные свойства опухолевых клеток, показала, что у 50% (14/28) отмечено высокое содержание

белка, у 21,4% (6/28) - умеренное, в 25% (7/28) низкое и только в 1 (3,5%) случае белок не определялся.

При изучении гистологических форм люминального А РМЖ обращает на себя внимание их большая вариабельность, по сравнению с тройным негативным и Нег-позитивными опухолями (таблица 12).

Таблица 12 - Распределение больных по результатам гистологического исследования

Гистологический диагноз	Число случаев
Инвазивный протоковый рак	39 (66,1±6,2)%
Инвазивный дольковый рак	7 (11,8±4,2)%
Папиллярный рак	3 (5,1±2,9)%
Перстневидноклеточный рак	2 (3,4±2,4)%
Тубулярный рак	2 (3,4±2,4)%
Прочие виды	6 (10,2±3,9)%

Распределение больных метастатическим РМЖ люминального типа А по степени гистологической злокачественности опухоли было следующим: неопределенная степень, Gx, встречалась в 6 (10,2±3,9)%, G1 – в 4 (6,8±3,3)% случаях, наибольшее число больных, 29(49,1±6,5)%, имели G2, и 20 (33,9±6,2)% - G3. Опухолевая инвазия сосудов у больных люминальным А РМЖ наблюдалась в 45 (76,3±5,5)% случаях, частота высокой пролиферации (ki67>20%) встречалась в 30 (50,8±6,5)% случаях.

Между гистологической степенью злокачественности и пролиферативной активностью опухоли была установлена достоверная корреляция, коэффициент корреляции  $r=0,511$  ( $p=0$ ) (рисунок 9).

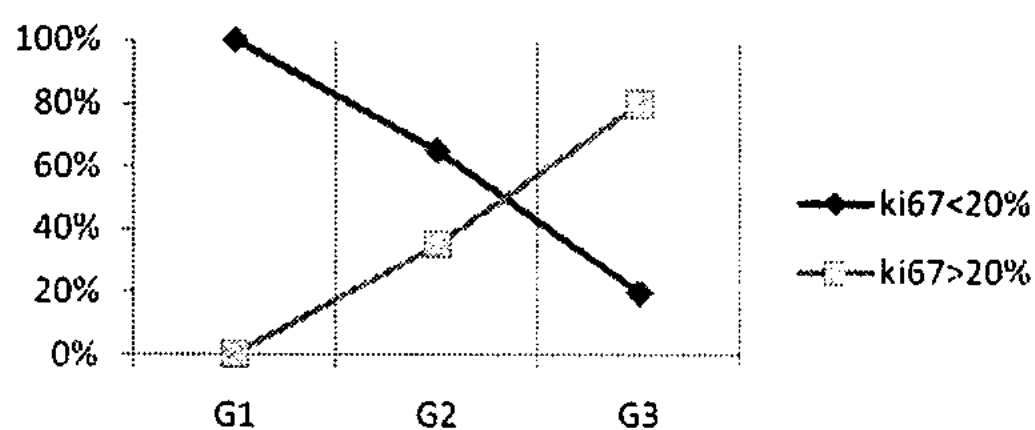


Рисунок 9 - Соотношение между степенью злокачественности опухоли и пролиферативной активностью опухолевых клеток

Распределение больных люминальным А РМЖ по рецепторному статусу представлено в таблице 13.

Таблица 13 - Распределение больных с люминальным РМЖ подтипа А по рецепторному статусу.

Рецепторный статус	Число больных
РЭ(+), РП(+)	43 (72,9±5,9)%
РЭ(+), РП(-)	12 (20,3±5,2)%
РЭ(-), РП(+)	4(6,8±3,3)%

Установлено, что показатель пролиферативной активности опухолевых клеток не зависит от экспрессии РЭ ( $r=0,076$ ), зато прослеживается очень слабая обратная, но достоверная корреляция с РП ( $r= - 0,315$ ,  $P<0,05$ ). Не получена корреляция при изучении зависимости значений пролиферативной активности от типа рецепторного статуса ( $r=0,061$ ): у больных с одним положительным рецептором, РЭ(+/-); РП(+/-) низкая пролиферация опухолевых клеток,  $ki67<20\%$ , наблюдалась в 62,5%, а при двух положительных рецепторах, РЭ(+), РП(+) – в 44,2%.

У больных РМЖ с люминальным типом А высокая экспрессия  $p53>10\%$  наблюдалась в  $33,9\pm 6,2\%$  случаев и не зависела от злокачественности процесса ( $r=0,064$ ), но была установлена корреляция между  $ki67$  и  $p53$  ( $r=0,505$ ;  $P<0,01$ ): у больных с высоким индексом пролиферативной активности в 53,3% случаев наблюдалась высокая экспрессия  $p53$ , в то время как при низкой пролиферации в 88,9% отмечена низкая экспрессия  $p53<10\%$ . Высокое содержание белка Е-кадхерина установлено в 44,1% (26/59), в остальных случаях отмечена тенденция к снижению его снижению.

Согласно результатам анализа настоящего исследования у 32 больных с люминальным В РМЖ в 30 ( $93,8\pm 4,3\%$ ) случаях диагностировался инвазивный протоковый рак, только в 1 ( $3,1\pm 9,4\%$ ) встречалась муцинозная и в 1 ( $3,1\pm 9,4\%$ ) инвазивная микропапиллярная карциномы. Ни в одном случае не было опухоли с низкой степенью G1, в 5 ( $15,6\pm 6,4\%$ ) злокачественность не была определена, Gx, и с равной частотой встречались опухоли с G2 и G3, в 43,8% (14/32) и 40,6% (13/32), соответственно. Частота опухолевой инвазии сосудов при данном типе РМЖ наблюдалась 25 ( $78,1\pm 7,3\%$ ) случаях.

Анализ экспрессии гормональных рецепторов и их сочетание показал, что у половины пациентов наблюдалась высокая экспрессия обоих рецепторов РЭ(+), РП(+). В 4 раза чаще встречалось сочетание РЭ(+), РП(-) по сравнению с РЭ(-), РП(+): в 12 ( $37,5\pm 8,6\%$ ) и 3 ( $9,4\pm 5,1\%$ ) случаях, соответственно (рисунок 10).

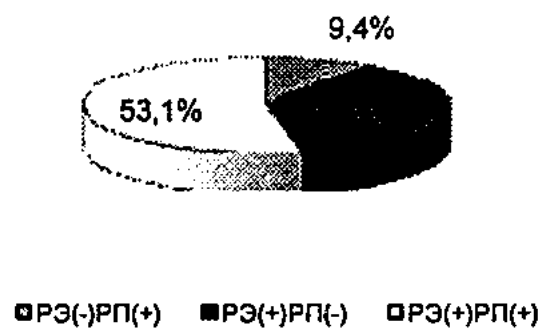


Рисунок 10 - Распределение больных метастатическим люминальным В типом РМЖ по рецепторному статусу.

Выявлена тенденция к усилению злокачественности опухоли в зависимости от рецепторного статуса: у больных с одним положительным рецептором с большей частотой наблюдается высокая степень злокачественности. Так у больных с РЭ(-/+), РП(-/+) в 75% случаев имел место рак G3 и только в 25% - G2, в то время как при РЭ(+), РП(+) наоборот, G2 регистрировалась в 73,3%, а G3 – в 26,7% (коэффициент корреляции  $r=0,505$ ;  $P<0,01$ ) (рисунок 11)