

На правах рукописи

ГИГОЛАЕВА ЛАРИСА ПАВЛОВНА

**Роль статуса гена BRCA в выборе неoadъювантной терапии
больных раком молочной железы**

14.01.12 – онкология

03.01.04 - биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

*диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук*

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 2019

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на кафедре онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук **Криворотько Петр Владимирович**

член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор **Имянитов Евгений Наумович**

Официальные оппоненты:

Орлова Рашида Вахидовна доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, заведующий кафедрой онкологии

Раскин Григорий Александрович доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий лабораторией иммуногистохимии

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.05.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте: <https://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) является гетерогенным заболеванием, которое генетически делится на подтипы, традиционно определяющиеся как люминальный А и люминальный В, базальноподобный и HER2-обогащенный (HER2-enriched). Молекулярно-генетические исследования на предмет founder-мутаций в генах репарации ДНК позволяют выделить наследственный рак молочной железы, частота встречаемости которого по данным различных авторов составляет от 5 до 10% (Easton D. et al., 2012).

К настоящему времени подробно описаны и представлены несколько мутаций в генах, которые отвечают за генетически детерминированный РМЖ и рак яичников. Наиболее известными из них являются BRCA1 и BRCA2 и TP53. Дисфункция генов BRCA1 и BRCA2 приводит к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток молочной железы, яичников и других органов (Imyanitov E. N., Byrski T., 2013).

По патоморфологическим характеристикам BRCA1-ассоциированные опухоли чаще, чем спорадические, соответствуют трижды-негативному биологическому подтипу, характеризуются высокой степенью гистологической злокачественности, лимфоцитарной инфильтрацией, высокой частотой спонтанных некрозов (Shah S.P. et al., 2012).

Анализ прогнозирования значений различных иммуногистохимических, молекулярно-биологических особенностей опухоли позволяет оптимизировать системное цитотоксическое лечение.

Высокая вероятность объективного ответа и, как следствие, возможность выполнения органосохраняющей операции у больных BRCA1/CHEK2/BLM-ассоциированным РМЖ является весьма впечатляющим и важным доводом в проведении полихимиотерапии в неoadьювантном режиме, что позволяет предположить, что мутации в генах репарации ДНК являются важными предикторами ответа на химио- и лучевую терапию. Иначе говоря, молекулярно-генетическое тестирование, а также стратификация в соответствии с принадлежностью к различным биологическим подтипам позволяет индивидуализировать методы терапии РМЖ (Siegel R. et al., 2014).

Несмотря на то, что объективный ответ у больных трижды-негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) на фоне неoadьювантного лечения выше по сравнению с другими биотипами, долгосрочный прогноз и отдаленные результаты, в целом, хуже (Oakman C. et al., 2010). Этот термин носит название «парадокс ТНРМЖ». Но у пациенток с полным патоморфологическим регрессом показатели выживаемости по сравнению с «не-ТНРМЖ» сходные, тогда как выживаемость трижды-негативного типа с «остаточной опухолью» на фоне неoadьювантной полихимиотерапии остается низкой. Подобное явление при трижды-негативном подтипе можно объяснить сохранением химиорезистентных остаточных клеток опухоли в связи с отсутствием на их поверхности «мишеней» для стандартных

режимов системной гормоно- и иммунотерапии. На фоне неoadьювантного лечения число полных патоморфологических регрессов коррелирует с показателем общей выживаемости и позволяет адаптировать наиболее эффективные стандартные режимы и использовать новые варианты терапии.

Наиболее частым предиктором ответа на проводимое неадьювантное лечение в ряде современных работ была принадлежность к трижды-негативному подтипу и наличие founder-мутации, без идентификации ее положения в гене BRCA1 (Byrski T. et al., 2010).

Данная работа направлена на исследование морфологических особенностей BRCA1-ассоциированных опухолей человека, анализ ответа этой категории новообразований на химиотерапию, а также изучение прогноза онкологических заболеваний у носителей мутаций в гене BRCA1. Значительная доля больных трижды-негативным BRCA1- ассоциированным РМЖ достигают V степени патоморфоза по Miller-Payne после НХТ (Bignon A. et al., 2018)

Полученные данные свидетельствуют о том, что BRCA1-мутированные карциномы имеют особенности по своим клинико-биологическим характеристикам по отношению к больным ТНРМЖ без данной мутации. Следовательно, индивидуальное планирование лечения целого ряда онкологических пациентов должно осуществляться с учётом статуса гена BRCA1.

Цель исследования – оценить эффективность неoadьювантного лечения больных ТНРМЖ, ассоциированным с мутацией в гене BRCA (в частности, BRCA1), по отношению к больным ТНРМЖ без данной мутации.

Задачи исследования

1. Сравнить непосредственные результаты неoadьювантной химиотерапии больных BRCA1 – ассоциированным ТНРМЖ и больных ТНРМЖ, без данной мутации.
2. Сравнить влияние на достижение полного патоморфологического регресса препарата Карбоплатин и препарата Паклитаксел в группе BRCA1 – ассоциированного ТНРМЖ
3. Сравнить влияние на достижение полного патоморфологического регресса препарата Эрибулин и препарата Паклитаксел в группе больных ТНРМЖ без данной мутации.
4. Сравнить отдаленные результаты лечения между данными группами больных.
5. Провести анализ безопасности данных режимов неoadьювантной химиотерапии.
6. Провести однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса для оценки риска возникновения рецидива РМЖ внутри вышеописанных групп

Научная новизна

Впервые проведен сравнительный анализ использования различных схем неоадьювантной системной терапии в зависимости от наличия мутации гена BRCA1.

Оценена эффективность и безопасность использования Эрибулина в комбинации с Карбоплатином в рамках неоадьювантного лечения первичного рака молочной железы.

Для оценки риска возникновения рецидива рака молочной железы без BRCA1-мутации проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса, показавший взаимосвязь достижения полного патоморфологического регресса и варианта назначенной химиотерапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В группе пациентов с BRCA1-ассоциированным ТНPMЖ после неоадьювантной химиотерапии препаратами Карбоплатин/Паклитаксел частота V степени патоморфоза по Miller-Rayne составила 57%. В группе пациентов ТНPMЖ без данной мутации после неоадьювантной химиотерапии препаратами Эрибулин и Карбоплатин/Паклитаксел и Карбоплатин частота V степени патоморфоза по Miller-Rayne составила 46%.

2. В группе с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы частота достижения V степени патоморфоза по Miller-Rayne у пациентов после неоадьювантной химиотерапии препаратом Карбоплатин была больше, чем у пациентов после неоадьювантной химиотерапии препаратом Паклитаксел.

3. В группе пациентов без мутации гена BRCA1 частота достижения лечебного патоморфоза V степени по Miller-Rayne была существенно ниже. Различия между группой пациентов после неоадьювантной химиотерапии препаратами Эрибулин и Карбоплатин и группой пациентов после неоадьювантной химиотерапии препаратами Паклитаксел и Карбоплатин были статистически незначимыми.

4. В группе пациентов с BRCA1-ассоциированным ТНPMЖ частота возникновения рецидивов составила 4 %. В группе пациентов ТНPMЖ без данной мутации частота возникновения рецидивов составила 15%.

5. У пациентов с BRCA1-ассоциированным ТНPMЖ токсичность после 4-х курсов НХТ по схеме FAC была высокой; существенной разницы между монотерапией Карбоплатином и Паклитакселом в отношении риска нежелательных явлений выявлено не было. В когорте пациентов с ТНPMЖ без мутации гена BRCA1 химиотерапия Паклитакселом в сочетании с Карбоплатином была статистически значимо безопаснее, чем химиотерапия Эрибулином в сочетании с Карбоплатином.

6. В результате однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса было установлено статистически значимое влияние на вероятность возникновения рецидива рака молочной железы без мутации гена BRCA1 двух факторов: более высокий риск рецидива при использовании Эрибулина с

Карбоплатином по сравнению с использованием Паклитаксела с Карбоплатином и более низкий риск рецидива в случае достижения патоморфоза V степени по Miller-Raune по сравнению с достижением I-IV степеней патоморфоза.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных выводов обусловлена соответствием используемых методов поставленным задачам, воспроизводимостью результатов и применением статистического анализа данных.

Апробация диссертации состоялась в марте 2019 г. на объединенной научно-практической конференции хирургического отделения опухолей молочной железы, хирургического торакального отделения, хирургического онкогинекологического отделения, отделения химиотерапии и инновационных технологий, отделения радиотерапии и радионуклидной диагностики, клинико-диагностического отделения, научных отделов хирургической онкологии, опухолей органов репродуктивной системы, инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах процесса в получении исходного материала, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – «онкология», пунктам 2 и 6, 03.01.04 – «биохимия».

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка литературы, включающего 133 наименования. Общий объем диссертации 126 страниц, включая 27 таблиц и 19 рисунков.

Степень достоверности и апробация результатов

По теме диссертации опубликовано 9 научных печатных работ, в том числе 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Теоретическая и практическая значимость работы

В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ трижды-негативного BRCA1-ассоциированного РМЖ и ТНРМЖ без мутации в генах репарации ДНК, в ходе которого доказан более агрессивный характер развития

заболевания у первого варианта, что делает необходимым поиск новых более эффективных программ лечения для данного типа рака.

Доказанное отсутствие повышения эффективности и широкий профиль токсичности Эрибулина в комбинации с Карбоплатином не дает возможность рекомендовать данный препарат для терапии ТНРМЖ в неоадьювантном режиме.

Дозо-уплотненная интенсивность химиотерапии, проводимой в неоадьювантном режиме, необходима для достижения полного патоморфологического ответа, предиктора, значимо улучшающего показатель безрецидивной выживаемости.

Материалы диссертации используются в лекционном цикле учебно-методического отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Методология и методы исследования

Методологическая часть поперечного и проспективного когортного исследования включила в себя изучение литературных данных по проблеме мутации в гене репарации ДНК. На основании собранных данных составлен план диссертационного исследования, выдвинуты гипотезы. В ходе проведения исследования были систематизированы результаты и обоснованы и верифицированы выводы и практические рекомендации. Из общенаучных экспериментальных методов в работе был использован метод сравнения характеристических параметров BRCA1-ассоциированного рака молочной железы и ТНРМЖ без BRCA1-мутации, а также эффективности лечения 4-х групп пациенток, включивших различные режимы поли- и монокимиотерапии. Специальным методом научного познания стал регрессионный анализ Кокса (модель пропорциональных рисков Кокса), результатом использования которого явилась модель предикторов риска возникновения рецидива злокачественного заболевания без BRCA1-мутации. В многофакторном анализе все предикторы включались в модель методом форсированного ввода.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены сведения о 84 пациентках, которым проводилось лечение в федеральном государственном бюджетном учреждении "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2015-2017 гг. Возраст женщин составлял от 28 до 76 лет, медиана возраста – 44 года (Q_1 (минимальное значение) = 38 лет, Q_2 (максимальное значение) = 57 лет).

В работе использованы поперечное и проспективное когортное исследования. В рамках поперечного анализа проводилось рассмотрение данных, собранных на момент начала наблюдения включенных в изучение пациенток. ДНК венозной крови больных была использована для выделения повторяющихся мутаций в гене BRCA1 (BRCA1 c.5266dupC, BRCA1 c.4034delA, BRCA1 c.68_69delAG) методом аллель-

специфической полимеразной цепной реакции. Генетическая оценка выполнена с применением термоциклера iCycler iQ Real Time Detection System (Bio-Rad) и DTime (ДНК-технология) в режиме реального времени (Real-time PCR). Анализ и результаты оценивались по графикам амплификации и кривой плавления. Мутация гена BRCA1 была выявлена у 23 (27,4%) больных РМЖ. Мутация не обнаружена в 61 (72,6%) случае.

Этапами проспективного когортного исследования стали периоды проведения неoadьювантной химиотерапии, оперативного вмешательства и адьювантной химиотерапии.

В зависимости от проводимой неoadьювантной химиотерапии пациентки были разделены на 2 когорты по 2 группы в каждой:

1. Когорта пациентов с ТНРМЖ, ассоциированным с мутацией гена BRCA1.

Группа 1: в группу включены больные, получившие в неoadьювантном режиме 4 цикла химиотерапии по схеме FAC, монокимиотерапию Паклитакселом еженедельно с последующим хирургическим лечением.

Группа 2: в данную группу вошли сведения о пациентках, получивших в неoadьювантном режиме 4 цикла химиотерапии FAC, монокимиотерапию Карбоплатином при AUC2 (AUC 2,0 мг/мл/мин) с последующим хирургическим лечением.

2. Когорта пациентов с ТНРМЖ без мутации гена BRCA1.

Группа 3: в группу вошли данные о пациентках, получивших в неoadьювантном режиме Эрибулин в сочетании с Карбоплатином при AUC6 с последующим хирургическим лечением.

Группа 4: в данную часть исследования включены пациентки, лечившиеся в неoadьювантном режиме Паклитакселом в сочетании с Карбоплатином AUC6 с последующим хирургическим лечением.

Таким образом, различием в лечении между Группами 1 и 2 был второй этап химиотерапии, в то время как на первом этапе обе группы получали идентичное лечение в виде 4 курсов по схеме FAC. Различия между Группами 3 и 4 заключались в химиотерапевтическом препарате, который был использован в комбинации с Карбоплатином.

После проведения химиотерапии всем пациентам было выполнено оперативное вмешательство в объемах мастэктомии или органосохраняющей операции.

В процессе проведения анализа материала были собраны следующие исследовательские данные:

- возраст пациентов;
- значения размеров опухоли по данным УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ;
- размер опухоли и наличие регионарных метастазов по классификации TNM;

- значение индекса Ki-67;
- гистологическая степень злокачественности по градации Bloom-Richardson (G);
- иммуногистохимическое исследование с определением статуса рецепторов стероидных гормонов; рецепторов HER2.

Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии проводилась на основании следующих критериев:

- динамика размера опухоли;
- клинический эффект, при котором как благоприятный исход расценивался полный регресс опухоли;
- степень патоморфоза по классификации I.D. Miller и S. Payne (далее – Miller-Payne): достижение V степени патоморфоза расценивалось как благоприятный исход;
- возникновение рецидива опухоли.

Для анализа безопасности проводимой неоадьювантной химиотерапии оценивались частота и характер нежелательных явлений, зафиксированных на фоне проведения лечения.

Статистический анализ данных

Для описательной статистики количественных переменных использовались медиана и квартили (Me (Q₁; Q₃)). Для графического представления количественных переменных применялись квартильные диаграммы.

Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Для статистического сравнения номинальных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона с модификациями Йейтса и Фишера.

Сравнение количественных данных для независимых выборок проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, для связанных выборок – парного критерия Вилкоксона.

Предварительный статистический анализ случаев рецидива опухоли включал в себя анализ кривых дожития по методу Каплана-Майера, при котором оценивалось влияние на риск наступления события (рецидива) вида неоадьювантной химиотерапии. Сравнение кривых функций дожития при данных двух схемах химиотерапии проводилось с помощью трех критериев – логрангового критерия, критерия Бреслоу и критерия Tarone-Ware.

Для углубленного анализа результатов исследования и оценки влияния сопутствующих факторов на риск возникновения рецидива заболевания был использован регрессионный анализ Кокса (модель пропорциональных рисков Кокса), результатом которого стал относительный риск (ОР) наступления рецидива для каждого включенного в модель предиктора.

Результаты

Результаты сравнения когорты пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и когорты пациентов раком молочной железы без мутации гена BRCA1.

Мутация гена BRCA1 была выявлена у 23 (27,4%) больных РМЖ. Мутация не обнаружена в 61 (72,6%) случае.

Особенности опухолевого процесса, проводимой химиотерапии и хирургического лечения. Сравнение когорты пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и когорты пациентов с ТНРМЖ без BRCA1-мутации представлено в табл. 1.

Из показанных в таблице данных видно, что распределение изучаемых признаков в сравниваемых когортах различалось в отношении размера опухоли по классификации TNM и в отношении используемого типа оперативного вмешательства. В группе с ТНРМЖ без BRCA1-мутации чаще встречались пациентки с размером опухоли более 5 см в наибольшем измерении (10 или 16,4%) и с образованием, распространяющимся на грудную стенку и/или кожу (9 или 14,8%). Регионарные метастазы были поражены в одинаковом проценте случаев в обеих когортах (73,9% и 72,1%). Ни у одной из включенных в исследование пациенток не было отдаленного метастазирования, все опухоли относились к категории M0 по классификации TNM. В 8 (34,8%) наблюдениях BRCA1-ассоциированного ТНРМЖ и 15 (24,6%) ТНРМЖ без BRCA1-мутации выявлена стадия IА (T0-1N1M0, T2N0M0). У трети (7 или 30,4% и 23 или 37,7% соответственно) женщин диагностирована стадия IВ (T2N1M0, T3N0M0). Стадии IIIА (T0-2N2M0, T3N1-2M0), IIIВ (T4N0-2M0) и IIIС (T0-4N3M0) выявлены в 7 (30,4%) и 11 (18%), 0 и 7 (11,5%), одном (4,3%) и 5 (8,2%) случаях соответственно (табл. 1). У большинства пациентов обеих когорт (87% и 86,9%) обнаружена высокая степень злокачественности опухоли (G3). В 2 раза чаще в когорте без BRCA1-мутации были выполнены мастэктомии (42 или 68,9%), в группе BRCA1-ассоциированного ТНРМЖ таких операций было 6 (31,6%) (табл. 1).

Таблица 1. Сравнение когорт пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и раком молочной железы без BRCA1-мутации

Характеристика	BRCA1-ассоциированный рак молочной железы (n=23)	Рак молочной железы без BRCA1-мутации (n=61)
Размер опухоли (T)		
T1	2 (8,7)	-
T2	18 (78,3)	42 (68,9)
T3	1 (4,3)	10 (16,4)
T4	-	9 (14,8)
Tx	2 (2,4)	-
Наличие регионарных метастазов (N)		
N0	6 (26,1)	15 (24,6)

N1	9 (39,1)	25 (41)
N2	7 (30,4)	14 (23)
N3	1 (4,3)	5 (8,2)
Nx	-	2 (3,3)
Стадия заболевания		
IIA	8 (34,8)	15 (24,6)
IIB	7 (30,4)	23 (37,7)
IIIA	7 (30,4)	11 (18)
IIIB	-	7 (11,5)
IIIC	1 (4,3)	5 (8,2)
Степень злокачественности (G)		
G0	-	1 (1,6)
G1	-	1 (1,6)
G2	3 (13)	6 (9,8)
G3	20 (87)	53 (86,9)
Неoadьювантная химиотерапия		
Группа 1 (карбоплатин)	12 (54,5)	-
Группа 2 (паклитаксел)	10 (45,5)	-
Группа 3 (эрибулин и карбоплатин)	-	24 (39,3)
Группа 4 (паклитаксел и карбоплатин)	-	37 (60,7)
Оперативное вмешательство		
Мастэктомия	6 (31,6)	42 (68,9)
Органосохраняющая операция	7 (36,8)	19 (31,1)
Реконструктивная операция	6 (31,6)	-

Для того чтобы обеспечить возможность более точного сравнения рассматриваемых когорт по ряду признаков с целью повышения мощности используемых статистических критериев было проведено укрупнение выборок путем объединения категорий. Такое увеличение размеров групп оказалось возможным провести для размера опухоли (Т), наличия регионарных метастазов (N) и стадии заболевания. Сравнение когорт по данным категориям представлено в табл. 2.

Таблица 2. Результаты сравнения когорт пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и раком молочной железы без BRCA1-мутации по размеру опухолевого узла, наличию регионарных метастазов и стадии заболевания

Характеристика	BRCA1-ассоциированный рак молочной железы	Рак молочной железы без BRCA1-мутации	χ^2	p
Размер опухоли (Т)				
T1 и T2	20 (95,2)	42 (68,9)	5,898	0,015
T3 и T4	1 (4,8)	19 (31,1)		
Наличие регионарных метастазов (N)				
N0	6 (26,1)	15 (25,4)	0,004	0,951
N1, N2 и N3	17 (73,9)	44 (74,6)		
Стадия заболевания				
IIA и IIB	15 (65,2)	38 (62,3)	0,061	0,805
IIIA, IIIB и IIIC	8 (34,8)	23 (37,7)		

Таким образом, в результате анализа ТНPMЖ без BRCA1-мутации выявлен статистически значимо больший размер опухолевого узла по классификации TNM по сравнению с BRCA1-ассоциированным ТНPMЖ ($\chi^2 = 5,898$, $p = 0,015$).

Размер опухолевого узла по результатам использования визуализирующих методов. Данные, полученные в результате оценки размера опухоли по классификации TNM на момент начала наблюдения за пациентами, были подтверждены сравнением размеров опухолевого узла по УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ (табл. 3).

Таким образом, у включенных в исследование пациенток обнаружен статистически значимо меньший размер опухоли при BRCA1-ассоциированном раке молочной железы по сравнению с раком молочной железы без BRCA1-мутации ($p < 0,05$).

Таблица 3. Результаты сравнения когорт пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и раком молочной железы без BRCA1-мутации по размеру опухолевого узла по данным визуализирующих методов

Метод	Размер узла, мм Me (Q ₁ ; Q ₃)		z	p
	BRCA1-ассоциированный рак молочной железы	Рак молочной железы без BRCA1-мутации		
УЗИ	23 (19; 28)	30 (24; 39,5)	-3,393	0,001
Маммография	25 (21; 31)	31 (25; 41,5)	-2,701	0,007
ОФЭКТ-КТ	28 (23; 36)	33 (26; 41,5)	-2,290	0,022

Пролиферативная активность опухоли. Медиана значения индекса пролиферативной активности опухоли Ki-67 для пациентов с выявленной мутацией гена BRCA1 составила 82,5% (Q₁ = 80%; Q₃ = 90%), медиана показателя для пациентов без данной мутации также была равна 80% (Q₁ = 54,5%; Q₃ = 90%), но нижний квартиль (Q₁) имел значение существенно меньше по сравнению с пациентами без мутации данного гена. Несмотря на то, что различия между группами не были статистически значимыми ($z = -0,987$, $p = 0,324$), нельзя исключить тенденцию более высоких значений индекса пролиферативной активности у пациентов с мутацией гена BRCA1.

В процессе анализа данных были выявлены расхождения между пациентами с наличием и отсутствием мутации гена BRCA1 в значении индекса Ki-67 при различных степенях злокачественности опухоли. Результаты оценки статистической связи между индексом Ki-67 и степенью злокачественности опухоли по градации Bloom-Richardson у пациентов с наличием мутации гена BRCA1 и у пациентов без данной мутации представлены в табл. 4.

Таблица 4. Значение индекса Ki-67 в зависимости от степени злокачественности опухоли по градации Bloom-Richardson у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и раком молочной железы без BRCA1-мутации

Когорта	Индекс Ki-67, % Me (Q ₁ ; Q ₃)		z	p
	G1 и G2	G3		
BRCA1-ассоциированный рак молочной железы	60 (45; 70)	82,5 (80; 90)	-2,103	0,035
Рак молочной железы без BRCA1-мутации	80 (65; 85)	80 (54,5; 90)	-0,310	0,757

У пациенток с мутацией гена BRCA1 выявлена статистически значимая связь между пролиферативной активностью опухоли и степенью ее злокачественности по градации Bloom-Richardson в отличие от пациентов без данной мутации. У больных с BRCA1-мутацией при максимальной степени злокачественности (G3) наблюдались и максимальные значения индекса Ki-67, в то время как у пациенток без мутации данной взаимосвязи выявлено не было. По результатам использования критерия корреляции Спирмена, данная связь была статистически значимой и имела среднюю силу ($\rho = 0,448$, $p = 0,032$). При мутации в гене BRCA1 более четко ассоциированы степень злокачественности и пролиферативная активность опухоли. Статистически значимая связь была найдена даже, несмотря на относительно небольшой объем выборки (всего 23 наблюдения).

Оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии у пациенток с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и раком молочной железы без BRCA1-мутации. Оценка эффективности неадъювантной химиотерапии у больных РМЖ, ассоциированным с мутацией гена BRCA1 (Группа 1 и Группа 2) и пациенток с ТНРМЖ без данной мутации (Группа 3 и Группа 4) проводилась путем анализа динамики размера опухоли после курсов химиотерапии, клинического эффекта и достигнутой степени патоморфоза по Miller-Payne.

Характеристика 4-х групп пациентов с учетом результатов их обследования на момент начала наблюдения и вида проведенного оперативного вмешательства представлены в табл. 5.

Как видно из представленной таблицы, Группы 1 и 2 и Группы 3 и 4 сопоставимы по всем оцениваемым показателям. Статистическое сравнение Группы 1 с Группой 2 и Группы 3 с Группой 4 с помощью критерия χ^2 Пирсона по данным характеристикам не проводились вследствие невыполнения условий применения критерия по причине малого числа наблюдений в сравниваемых выборках. Различий также не было найдено и в отношении возраста пациенток: $z = -0,363$, $p = 0,722$ для Группы 1 и Группы 2; $z = -0,473$, $p = 0,636$ для Группы 3 и Группы 4. При сравнении групп в разрезе значений индекса Ki-67 на момент начала наблюдения статистически значимых различий между Группами 1 и 2 найдено не было ($z = -0,034$, $p = 0,974$), но было обнаружено, что в Группе 3 значение индекса Ki-67 на момент начала

наблюдения несколько ниже, чем в Группе 4: 70% ($Q_1 = 30\%$; $Q_3 = 90\%$) и 80% ($Q_1 = 75\%$; $Q_3 = 90\%$) соответственно ($z = -2,295$, $p = 0,022$).

Таким образом, сравнение характеристик Группы 1 с Группой 2 и Группы 3 с Группой 4 не выявило существенных различий между ними. Это позволило в рамках когортного исследования оценить результаты проведенной химиотерапии.

Таблица 5. Сравнение групп лечения пациентов в когорте BRCA1-ассоциированного рака молочной железы и в когорте рака молочной железы без BRCA1-мутации

Характеристика	BRCA1-ассоциированный рак молочной железы, N (%)		Рак молочной железы без BRCA1-мутации, N (%)	
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Количество пациентов	12 (54,5)	10 (45,5)	24 (39,3)	37 (60,7)
Размер опухоли (T)				
T1	-	2 (20)	-	-
T2	10 (83,4)	7 (70)	15 (62,5)	27 (73)
T3	1 (8,3)	-	6 (25,5)	4 (10,8)
T4	-	-	3 (12,5)	6 (16,2)
Tx	1 (8,3)	1 (10)	-	-
Наличие регионарных метастазов (N)				
N0	4 (33,3)	2 (20)	6 (25)	9 (24,3)
N1	5 (41,7)	4 (40)	10 (41,7)	15 (40,5)
N2	3 (25)	3 (30)	6 (25)	8 (21,6)
N3	-	1 (10)	2 (8,3)	3 (8,1)
Nx	-	-	-	2 (5,4)
Стадия заболевания				
IIA	4 (33,3)	4 (40)	6 (25)	9 (24,3)
IIB	5 (41,7)	2 (20)	8 (33,3)	15 (40,5)
IIIA	3 (25)	3 (30)	5 (20,8)	6 (16,2)
IIIB	-	-	3 (12,5)	4 (10,8)
IIIC	-	1 (10)	2 (8,3)	3 (8,1)
Степень злокачественности (G)				
G0	-	-	1 (4,2)	-
G1	-	-	1 (4,3)	-
G2	2 (16,7)	1 (10)	2 (8,3)	4 (10,8)
G3	10 (83,3)	9 (90)	20 (83,3)	33 (89,2)
Экспрессия рецепторов к эстрогенам (ER)				
ER(+)	4 (33,3)	2 (20)	2 (8,3)	4 (10,8)
ER(-)	8 (66,7)	8 (80)	22 (91,7)	33 (89,2)
Экспрессия рецепторов к прогестерону (PR)				
PR(+)	3 (75)	8 (80)	2 (8,3)	2 (5,4)
PR(-)	9 (25)	2 (20)	22 (91,7)	35 (94,6)
Рецепторы HER2				
HER2(+)	4 (33,3)	8 (80)	6 (25)	7 (18,9)
HER2(-)	8 (66,7)	2 (20)	18 (75)	30 (81,1)
Оперативное вмешательство				
Мастэктомия	4 (36,4)	2 (25)	19 (79,2)	32 (62,2)
Органосохраняющая операция	3 (27,2)	4 (40)	5 (20,8)	14 (37,8)

Реконструктивная операция	4 (36,4)	2 (20)	-	-
---------------------------	----------	--------	---	---

Динамика размера опухоли. В отношении пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы оценка динамики размера опухоли на фоне химиотерапии проводилась в двух временных точках: после 4-х циклов химиотерапии по схеме FAC и после курса монокимиотерапии Карбоплатином/Паклитакселом. После 4-х циклов FAC, которые проводились у всех пациентов (без деления на Группу 1 и Группу 2), наблюдался существенный регресс размера опухоли: по данным УЗИ с 23 ($Q_1 = 19$ мм; $Q_3 = 28$ мм) до 15 ($Q_1 = 10,5$ мм; $Q_3 = 21,5$ мм) мм, по данным маммографии с 25 ($Q_1 = 21$ мм; $Q_3 = 31$ мм) до 15 ($Q_1 = 11$ мм; $Q_3 = 21,5$ мм) мм и по данным ОФЭКТ-КТ с 28 ($Q_1 = 23$ мм; $Q_3 = 36$ мм) до 19 ($Q_1 = 11,5$ мм; $Q_3 = 25$ мм) мм (табл. 6).

Таблица 6. Оценка динамики размера опухоли у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы

Метод	Момент наблюдения	Размер опухолевого узла, мм Me (Q_1 ; Q_3)	z	p
УЗИ	Начало наблюдения	23 (19; 28)	-3,080	0,002
	После 4-х курсов химиотерапии по схеме FAC	15 (10,5; 21,5)		
Маммография	Начало наблюдения	25 (21; 31)	-3,635	<0,001
	После 4-х курсов химиотерапии по схеме FAC	15 (11; 21,5)		
ОФЭКТ-КТ	Начало наблюдения	28 (23; 36)	-3,915	<0,001
	После 4-х курсов химиотерапии по схеме FAC	19 (11,5; 25)		

После 4-х курсов химиотерапии по схеме FAC пациентки получали либо монокимиотерапию Карбоплатином (Группа 1) либо монокимиотерапию Паклитакселом (Группа 2), после чего оценивалась динамика размера опухоли во второй временной точке. Сравнение динамики размера опухолевого узла после 4 курсов FAC и монокимиотерапии у пациентов Группы 1 и Группы 2 представлено в табл. 7.

После курса монокимиотерапии Карбоплатином/Паклитакселом также наблюдалось уменьшение размеров опухоли, причем в Группе 1 оно было статистически значимым по данным всех трех методов визуализации ($z = -2,354$, $p = 0,019$ при УЗИ; $z = -2,137$, $p = 0,033$ при маммографии; $z = -2,627$, $p = 0,009$ при ОФЭКТ-КТ), а в Группе 2 – только по данным УЗИ ($z = -2,120$, $p = 0,034$), в то время

как оценка динамики по результатам «эталонного» метода (ОФЭКТ-КТ) не показала статистически значимых различий между размерами опухоли на момент начала и окончания курса монокимиотерапии ($z = -1,719$, $p = 0,086$).

При сравнении динамики размера опухоли в Группы 1 и 2 по данным УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ статистически значимых различий между группами выявлено не было ($z = -0,994$, $p = 0,320$, $z = -0,342$, $p = 0,732$ и $z = -0,381$, $p = 0,703$ соответственно). То есть, после обоих вариантах монокимиотерапии удавалось достичь сходного эффекта.

Таблица 7. Оценка динамики размера опухоли у пациентов Группы 1 и Группы 2 после курса монокимиотерапии карбоплатином/паклитакселом

Метод	Момент наблюдения	Размер опухолевого узла, мм Me (Q ₁ ; Q ₃)		
		УЗИ	Маммография	ОФЭКТ-КТ
Группа 1	После 4-х курсов химиотерапии по схеме FАС	16,5 (11,3; 23)	16,5 (11,3; 24,3)	20,5 (11,3; 26,5)
	После курса терапии карбоплатином	12 (9; 15)	10 (10; 15)	11 (8; 19)
	z	-2,354	-2,137	-2,627
	p	0,019	0,033	0,009
Группа 2	После 4-х курсов химиотерапии по схеме FАС	16,5 (10,5; 22,3)	16 (10,3; 20)	19,0 (11,3; 22,8)
	После курса терапии паклитакселом	8 (7; 11)	6 (4,5; 12)	8 (8; 15)
	z	-2,120	-1,962	-1,719
	p	0,034	0,050	0,086

Таким образом, в когорте пациенток с BRCA1-ассоциированным ТНРМЖ на фоне химиотерапии наблюдалось статистически значимое уменьшение размера опухоли как после 4-х курсов химиотерапии по схеме FАС, так и после применения монокимиотерапии Карбоплатином/Паклитакселом, причем более выраженный эффект наблюдался в группе монокимиотерапии Карбоплатином.

У пациентов с ТНРМЖ без BRCA1-мутации оценка динамики размера опухоли проводилась только в одной временной точке – после 4-х курсов химиотерапии Эрибулином и Карбоплатином (Группа 3) или Паклитакселом и Карбоплатином (Группа 4). Результаты оценки размера опухоли с помощью УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ у пациентов с ТНРМЖ без BRCA1-мутации в динамике представлены в табл. 8.

После 4-х курсов химиотерапии Эрибулином и Карбоплатином (Группа 3) или Паклитакселом и Карбоплатином (Группа 4) наблюдалось выраженное уменьшение размеров опухоли ($p < 0,001$ для обеих групп), что подтвердилось при использовании всех трех методов визуализации – УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ.

При сравнении динамики размера опухоли в Группе 3 и Группе 4 по данным УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ статистически значимых различий между группами выявлено не было ($z = -1,270$, $p = 0,204$, $z = -0,525$, $p = 0,600$ и $z = -0,578$, $p = 0,563$ соответственно). То есть, использование Эрибулина и Паклитаксела в комбинации с Карбоплатином оказывало сходный эффект.

Таким образом, как в когорте пациентов с мутацией гена BRCA1, так и в когорте пациентов без данной мутации на фоне использованных схем химиотерапии наблюдалось существенное статистически значимое уменьшение размеров опухоли.

Таблица 8. Оценка динамики размера опухоли у пациентов Группы 3 и Группы 4 после 4-х курсов химиотерапии

Метод	Момент наблюдения	Размер опухолевого узла, мм Me (Q ₁ ; Q ₃)		
		УЗИ	Маммография	ОФЭКТ-КТ
Группа 3	Начало наблюдения	31,5 (22,3; 43)	31 (24,3; 44,3)	34,5 (26; 46,5)
	После 4-х курсов химиотерапии	16 (10; 23)	15 (10; 23)	15 (11; 23)
	z	-3,902	-3,833	-4,138
	p	<0,001	<0,001	<0,001
Группа 4	Начало наблюдения	30 (25; 38)	32 (25; 40)	32 (25,5; 39,5)
	После 4-х курсов химиотерапии	11 (7; 16,5)	11 (7,5; 19,5)	12 (8; 19,5)
	z	-5,304	-5,290	-5,305
	p	<0,001	<0,001	<0,001

Все методы химиотерапии оказались эффективными в отношении суррогатного показателя размера опухоли. По результатам анализа мы не получили данных, которые позволили бы предположить, что наличие мутации гена BRCA1 потенциально связано с химиорезистентностью злокачественного процесса. Хотя тот факт, что мы применяем для двух когорт совершенно разные схемы химиотерапии с вариациями только внутри каждой из них, не позволяет принять вывод из предыдущего предложения без сомнения.

Клинический эффект. По результатам оценки клинического эффекта после проведения 4-х циклов химиотерапии по схеме FAC у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы стабилизация наблюдалась у 3 женщин (15%), частичный регресс – у 12 пациентов (60%), в то время как полный регресс выявлен только у 5 больных (25%). Таким образом, после проведения 4-х циклов химиотерапии по схеме FAC наиболее благоприятный эффект отмечен у ¼ пациенток с ТНРМЖ, ассоциированным с мутацией гена BRCA1.

Оценка результатов химиотерапии по схеме FAC с последующей монокимиотерапией Карбоплатином/Паклитакселом, проведенной у пациентов с

BRCA1-ассоциированным раком молочной железы (Группа 1 и Группа 2), а также 4-х курсов химиотерапии Эрибулина и Паклитаксела в комбинации с Карбоплатином (Группа 3 и Группа 4) у пациентов с ТНPMЖ без BRCA1-мутации, представлена в табл. 9.

Полный регресс опухоли в Группе 1 и в Группе 2 наблюдался в различном числе случаев (63,6% и 77,8% соответственно), но уровень статистической значимости расхождений между группами не рассчитывался по причине невыполнения условий применения критерия χ^2 Пирсона. В Группе 3 и в Группе 4 доля пациентов, у которых был достигнут полный регресс, составила 50% и 51,4% соответственно. Различия между группами не были статистически значимыми ($\chi^2 = 0,011$, $p = 0,918$).

Таблица 9. Оценка клинического эффекта у пациентов с BRCA1-ассоциированный рак молочной железы и PMЖ без BRCA1-мутации

Клинический эффект	BRCA1-ассоциированный рак молочной железы		Рак молочной железы без BRCA1-мутации	
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Прогрессирование	-	-	1 (4,2)	-
Стабилизация	1 (9,1)	-	2 (8,3)	4 (10,8)
Частичный регресс	3 (27,3)	2 (33,2)	9 (37,5)	14 (37,8)
Полный регресс	7 (63,6)	7 (77,8)	12 (50)	19 (51,4)

Таким образом, у пациентов с BRCA1-ассоциированным ТНPMЖ в обеих сравниваемых группах имел место сходный клинический эффект – полный регресс опухоли наблюдался у большинства пациентов, получавших оцениваемые последовательные курсы химиотерапии, и данный эффект превосходил результаты лечения пациентов без мутации гена BRCA1, у которых полный регресс опухоли достигался только в половине случаев.

Так как у пациентов с мутацией гена BRCA1 ожидается более агрессивное течение заболевания, то более выраженный эффект химиотерапии в отношении полного регресса опухоли косвенно свидетельствует в пользу высокой эффективности схем терапии, использованных в Группе 1 и 2 по сравнению со схемами терапии, использованными в Группе 3 и 4. Следовательно, BRCA-ассоциированный PMЖ является более химиочувствительным.

Степень лечебного патоморфоза. Помимо клинического эффекта, после проведения курсов химиотерапии по результатам исследования операционного материала оценивалась степень лечебного патоморфоза по Miller-Payne, причем под благоприятным эффектом после химиотерапии подразумевалась только V степени патоморфоза.

В отношении пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и РМЖ без BRCA1-мутации результаты оценки патоморфоза по Miller-Payne представлены в табл. 10.

В группе пациентов с BRCA1-ассоциированным ТНPMЖ после проведения неoadъювантной химиотерапии препаратами Карбоплатин/Паклитаксел частота патоморфоза по Miller-Payne V степени составила 57% (13 пациенток из 23). В группе пациентов ТНPMЖ без данной мутации после неoadъювантной химиотерапии препаратами Эрибулин и Карбоплатин/ Паклитаксел и Карбоплатин частота патоморфоза по Miller-Payne V степени составила 46% (28 пациенток из 61).

В когорте с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы частота достижения V степени патоморфоза по Miller-Payne у пациентов Группы 2 была больше, чем у пациентов Группы 1 (85,7% и 63,6% соответственно), но уровень статистической значимости различий между группами не рассчитывался по причине невыполнения условий применения критерия χ^2 Пирсона. В когорте пациентов без мутации гена BRCA1 частота достижения лечебного патоморфоза V степени была существенно ниже: различия между Группами 3 и 4 были статистически не значимыми ($\chi^2 = 1,048$, $p = 0,306$).

Таблица 10. Оценка патоморфоза у пациентов с BRCA1-ассоциированный рак молочной железы и РМЖ без BRCA1-мутации

Степень патоморфоза по Miller-Payne	BRCA1-ассоциированный рак молочной железы		Рак молочной железы без BRCA1-мутации	
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
I	-	-	4 (17,4)	3 (8,3)
II	3 (27,3)	-	2 (8,7)	2 (5,6)
III	-	1 (14,3)	8 (34,8)	9 (25,0)
IV	1 (9,1)	-	-	3 (8,3)
V	7 (63,6)	6 (85,7)	9 (39,1)	19 (52,8)

Таким образом, достижение V степени патоморфоза в результате проведения химиотерапии значительно чаще наблюдалось в когорте пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы.

Риск развития рецидива опухоли. Период наблюдения за пациентами с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы групп сравнения составил от 1 до 22 месяцев. В Группе 2 рецидивов заболевания выявлено не было, в то время как в Группе 1 через 11 месяцев от начала наблюдения в послеоперационном рубце диагностирован один рецидив (4%).

Кривые функции дожития Каплана-Майера для групп лечения представлены на рис. 1.

Сравнение Групп 1 и 2 показало отсутствие различия между кривыми дожития при использовании всех трех критериев: логрангового критерия, критерия Бреслоу и критерия Tarone-Ware (для всех критериев $\chi^2 = 1,000$, $p = 0,317$).

Таким образом, в отношении рецидивирования BRCA1-ассоциированного рака молочной железы статистически значимых различий между Группами 1 и 2 выявлено не было.

Полученные данные, вероятно, связаны с незначительным количеством зарегистрированных исходов и небольшой когортой групп сравнения (т.е. низкой статистической мощностью исследования в данном случае).

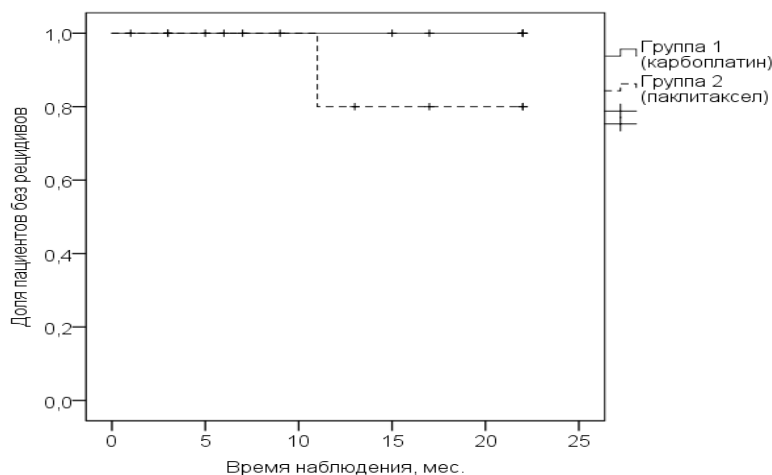


Рисунок 1. Кривые функции дожития Каплана-Майера для Группы 1 и Группы 2 (поперечными штрихами обозначены цензурированные случаи (пациенты, выпавшие из наблюдения))

Период проспективного наблюдения за пациентами с ТНPMЖ без BRCA1-мутации также составил от 1 до 22 месяцев. В течение данного периода наблюдения всего случаев рецидива было 9 (15%) в Группе 3 рецидивы диагностированы у 7-ми пациенток из 24-х (29,2%), в Группе 4 – у 2-х больных из 35-ти (5,4%). При сравнении частоты возникновения рецидивов в группах без учета времени наблюдения с помощью точного критерия Фишера различия оказались статистически значимыми ($p = 0,022$).

На рис. 2 представлены кривые функции дожития Каплана-Майера для групп лечения в когорте пациентов без BRCA1-мутации.

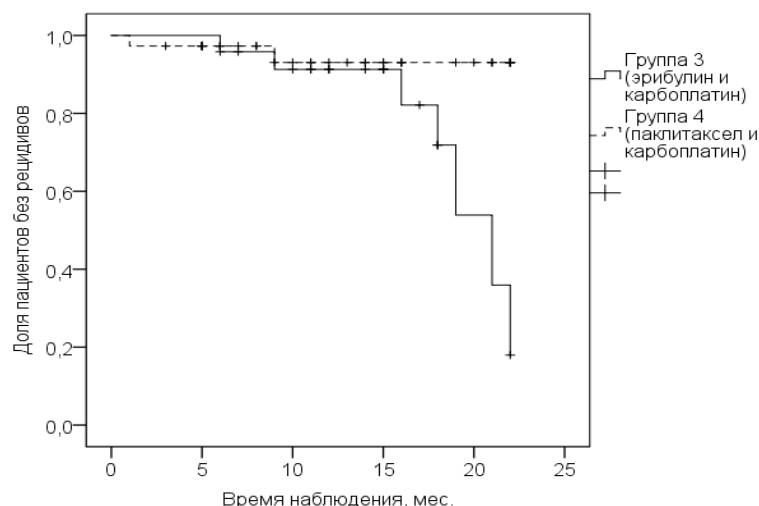


Рисунок 2. Кривые функции дожития Каплана-Майера для Группы 3 и Группы 4 (поперечными штрихами обозначены цензурированные случаи (пациенты, выпавшие из наблюдения))

Рассчитанная медиана выживаемости для возникновения рецидива в Группе 4 составила 21 месяц, в Группе 3 данный показатель не рассчитывался, так как не наблюдалось достаточного количества случаев рецидивов в течение указанного срока наблюдения: к концу периода наблюдения изучаемые исходы были зарегистрированы менее, чем у 50% выборки пациентов.

При сравнении Групп 3 и 4 были выявлены статистически значимые различия между кривыми дожития при использовании логрангового критерия ($\chi^2 = 5,477$, $p = 0,019$), в то время как значения критериев Бреслоу и Tarone-Ware статистически значимых различий не продемонстрировали ($\chi^2 = 0,890$, $p = 0,346$ и $\chi^2 = 2,450$, $p = 0,117$ соответственно). Данный факт объясняется тем, что логранговый критерий выявляет различия, если кривые выживаемости сразу расходятся и не пересекаются, в то время как критерий Бреслоу в большей степени предназначен для выявления ранних межгрупповых различий.

Таким образом, базисный анализ выживаемости позволил выявить статистически значимые различия между Группами 3 и 4 в отношении риска рецидива опухоли с течением времени.

Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса. В связи с тем, что на вероятность рецидива рака молочной железы прямо и косвенно влияет широкий спектр факторов, в том числе степень злокачественности опухоли, размер опухоли, наличие регионарного метастазирования, успешность проведенной неoadьювантной химиотерапии и оперативного вмешательства, для уточнения влияния именно варианта химиотерапии на частоту и время наступления рецидива был проведен регрессионный анализ Кокса, в модель которого в качестве предикторов были включены переменные, определяющие вышеперечисленные факторы.

Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска возникновения рецидива рака молочной железы без BRCA1-мутации представлены в табл. 11.

Полученная многофакторная модель была статистически значимой ($-2LL = 36,398$, $\chi^2 = 15,914$, $df = 6$, $p = 0,014$).

В результате однофакторного регрессионного анализа Кокса было установлено статистически значимое влияние на вероятность возникновения рецидива рака молочной железы без мутации гена BRCA1 двух факторов: варианта назначенной химиотерапии и факта достижения патоморфоза V степени по Miller-Rayne после проведенной химиотерапии.

Многофакторный анализ подтвердил и уточнил результаты однофакторного анализа: более высокий риск рецидива при использовании Эрибулина с Карбоплатином по сравнению с использованием Паклитаксела с Карбоплатином (ОР 10,4 (95% ДИ 1,1-101,4), $p = 0,044$) и более низкий риск рецидива в случае достижения патоморфоза V по Miller-Rayne по сравнению с достижением I-IV степеней патоморфоза (ОР 22,3 (95% ДИ 1,8-273,3), $p = 0,015$).

Таблица 11. Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска возникновения рецидива рака молочной железы без мутации гена BRCA1

Показатель	Однофакторный анализ Кокса			Многофакторный анализ Кокса		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Химиотерапия						
Группа 3 (Эрибулин и Карбоплатин)	5,45	1,11-26,65	0,036	10,37	1,06-101,43	0,044
Группа 4 (Паклитаксел и Карбоплатин)	Референтная группа					
Размер опухоли по данным ОФЭКТ-КТ	1,03	0,99-1,07	0,165	1,04	0,99-1,10	0,132
Вовлеченность регионарных лимфоузлов						
N0	Референтная группа					
N1-3	1,28	0,26-6,29	0,759	1,81	0,23-14,12	0,573
Степень злокачественности						
G1-2	0,66	0,08-5,35	0,689	0,10	0,01-1,78	0,117
G3	Референтная группа					
Эффективность неoadъювантной химиотерапии по Miller-Rayne						
I-IV степень	13,37	1,63-109,71	0,016	22,31	1,82-273,32	0,015
V степень	Референтная группа					
Оперативное вмешательство						
Мастэктомия	Референтная группа					
Органосохраняющая операция	1,44	0,35-5,83	0,614	5,60	0,76-41,54	0,092

Следует отметить, что результаты использования того или иного варианта химиотерапии (Эрибулин и Карбоплатин или Паклитаксел и Карбоплатин) не имели статистической связи с достижением патоморфоза V степени по Miller-Payne ($\chi^2 = 1,048$, $p = 0,306$), что свидетельствует о независимом влиянии данных двух предикторов на риск возникновения рецидива рака молочной железы без мутации гена BRCA1.

На рис. 3 показаны стандартизированные кривые дожития, стратифицированные по двум предикторам – используемой схеме химиотерапии (Группа 3 и Группа 4) и достигнутого патоморфоза V степени по Miller-Payne в рамках многофакторной регрессионной модели Кокса.

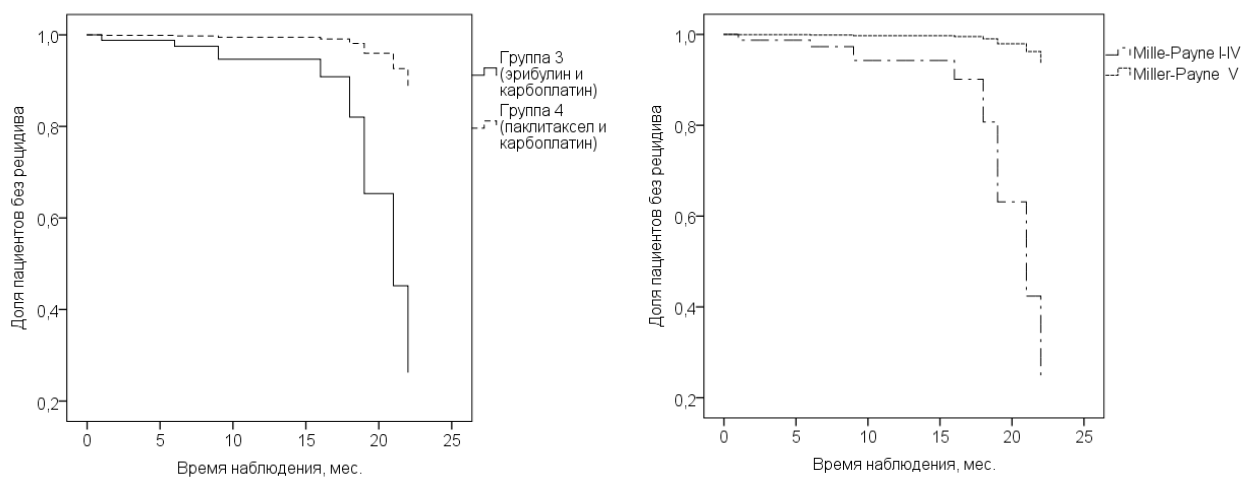


Рисунок 3. Кривые дожития, стандартизированные по используемой схеме химиотерапии и достигнутому патоморфозу V по Miller-Payne в рамках многофакторной регрессионной модели Кокса у пациентов с раком молочной железы без BRCA1-мутации

Как видно из рис. 3, расхождение кривых дожития в большей степени выражено для достигнутого патоморфоза V по Miller-Payne по сравнению с кривыми дожития для двух сравниваемых схем химиотерапии, что говорит о более существенном влиянии на вероятность рецидива именно этого предиктора. Данное предположение количественным образом подтверждается большим значением ОР для данного предиктора по сравнению с влиянием той или иной использованной схемы химиотерапии.

Таким образом, в результате проведенного анализа выявлена более высокая эффективность схемы неoadъювантной химиотерапии с использованием Паклитаксела в сочетании с Карбоплатином по сравнению со схемой с использованием Эрибулина в сочетании с Карбоплатином в отношении риска возникновения рецидива после выполнения оперативного вмешательства у пациентов, больных раком молочной железы. Также выявлен независимый прогностический фактор, достоверно снижающий вероятность рецидива рака

молочной железы без BRCA1-мутации – достижение патоморфоза V степени по Miller-Payne после проведения неоадьювантной химиотерапии.

Оценка безопасности неоадьювантной химиотерапии у пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы и раком молочной железы без BRCA1-мутации. Оценка нежелательных явлений для когорты пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы проводилась в двух временных точках: после 4-х курсов химиотерапии по схеме FAC и после курса монокимиотерапии Карбоплатином/Паклитакселом. В когорте пациентов без мутации гена BRCA1 нежелательные явления оценивались в следующих четырех временных точках: после каждого из 4-х курсов химиотерапии Эрибулином с Карбоплатином или Паклитакселом с Карбоплатином.

У пациентов с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы токсичность после 4-х курсов FAC была ожидаемо высоко встречаемая: нежелательные явления диагностированы у 16 (72,7%) пациенток. Среди постцитостатических осложнений преобладала лейкопения 3 степени (7 больных или 31,8%), также наблюдались нейтропения 4 степени (2 или 9,1%), периферическая полинейропатия 3 степени (2 или 9,1%), тошнота 3 степени (одна больная или 4,5%), гиперферментемия 3 степени (одна женщина или 4,5%). При этом у 3-х пациенток наблюдались одновременно два нежелательных явления – сочетание лейкопении и нейропатии (одна больная), сочетание нейтропении и нейропатии (одна пациентка), и сочетание нейропатии и тошноты (одна пациентка). В обеих группах нежелательные явления развились у большей части пациентов, причем в Группе 2 частота осложнений была выше, чем в Группе 1 (70% и 50% соответственно). Сравнение распространенности нежелательных явлений в Группе 1 и в Группе 2 не проводилось по причине невозможности использования критерия χ^2 Пирсона.

Таким образом, существенной разницы между монотерапией Карбоплатином и Паклитакселом в отношении риска нежелательных явлений выявлено не было.

Частота нежелательных явлений на фоне курсов химиотерапии у пациентов когорты рака молочной железы без BRCA1-мутации в группах терапии варьировала от 17% до 83%, среди осложнений преобладали лейкопения и нейтропения. Следует отметить, что после 4-го курса химиотерапии у 26% пациентов Группы 3 было зарегистрировано сочетание лейкопении и нейтропении. Следует отметить, что после каждого курса химиотерапии в Группе 3 частота нежелательных явлений была выше, чем в Группе 4, хотя статистически значимые различия между группами были выявлены только в одной точке наблюдения – после 2-го курса химиотерапии.

Для того, чтобы оценить совокупную частоту нежелательных явлений в группах наблюдения пациентов без мутации гена BRCA1, была рассчитана кумулятивная частота нежелательных явлений по группам, которая представляла собой отношение суммарного количества зарегистрированных случаев нежелательных явлений к потенциально максимальному количеству случаев нежелательных явлений, при котором у каждого пациента после каждого курса

химиотерапии развилось бы осложнение (67 случаев нежелательных явлений из 95 возможных для Группы 3 и 81 случай нежелательных явлений из 148 возможных для Группы 4).

В результате сравнения кумулятивной частоты нежелательных явлений было выявлено, что риск развития нежелательных явлений в Группе 3 был статистически значимо выше, чем в Группе 4 ($\chi^2 = 6,064$, $p = 0,007$).

Таким образом, в отношении частоты осложнений в когорте пациентов с ТНРМЖ без мутации гена BRCA1 химиотерапия Паклитакселом в сочетании с Карбоплатином была статистически значимо безопаснее, чем химиотерапия Эрибулином в сочетании с Карбоплатином.

Схемы терапии сравнивались между собой по показателям эффективности – уменьшение размера опухоли (суррогатный показатель), достижение полного регресса (истинный показатель), достижение V степени лечебного патоморфоза (истинный показатель), меньшая частота рецидивирования (истинный показатель), а также по показателям безопасности – числу нежелательных явлений.

Заключение

Несмотря на прогресс в лечении трижды-негативного рака молочной железы, химиотерапия на основе антрациклинов и таксанов остается стандартом. Платиновые агенты, а также агенты, ингибирующие PARP (poly(ADP-ribose) polymerase – поли(АДФ-рибоза) полимеразы), обеспечивают полный патоморфологический ответ в различных клинических испытаниях, главным образом, в когорте BRCA-ассоциированного РМЖ. Классификация ТНРМЖ с использованием молекулярного профиля показала, что этот биотип представляет собой гетерогенную группу, которая объясняет отсутствие преимуществ в показателях выживаемости после использования экспериментальных препаратов, проверенных в нескольких клинических испытаниях. Все имеющиеся данные свидетельствуют о необходимости проведения клинических исследований, основанных на биологии, в которых пациентам с трижды-негативным РМЖ необходимо применять лечение, основанное на молекулярном профиле опухоли.

Эта работа дает одно из первых подтверждений того, что ТНРМЖ – это уникальный подтип, характеризующийся не только неблагоприятными прогностическими особенностями, но и разнообразной биологией опухоли, против которой следует использовать новые терапевтические средства.

Выводы

1. В группе пациентов с BRCA1-ассоциированным ТНPMЖ после неoadьювантной химиотерапии препаратами Карбоплатин/Паклитаксел частота V степени патоморфоза по Miller-Payne составила 57 %. В группе пациентов ТНPMЖ без данной мутации после неoadьювантной химиотерапии препаратами Эрибулин и Карбоплатин/ Паклитаксел и Карбоплатин частота V степени патоморфоза по Miller-Payne составила 46%.
2. В группе с BRCA1-ассоциированным раком молочной железы частота достижения V степени патоморфоза по Miller-Payne у пациентов после неoadьювантной химиотерапии препаратом Карбоплатин была больше, чем у пациентов после неoadьювантной химиотерапии препаратом Паклитаксел (85,7% и 63,6% соответственно), но уровень статистической значимости различий между группами не рассчитывался по причине невыполнения условий применения критерия χ^2 Пирсона.
3. В группе пациентов без мутации гена BRCA1 частота достижения лечебного патоморфоза V степени по Miller-Payne была существенно ниже. Различия между группой пациентов после неoadьювантной химиотерапии препаратами Эрибулин и Карбоплатин и группой пациентов после неoadьювантной химиотерапии препаратами Паклитаксел и Карбоплатин были статистически незначимыми ($\chi^2 = 1,048$, $p = 0,306$).
4. В группе пациентов с BRCA1-ассоциированным ТНPMЖ частота возникновения рецидивов составила 4 %. В группе пациентов ТНPMЖ без данной мутации частота возникновения рецидивов составила 15%.
5. У пациентов с BRCA1-ассоциированным ТНPMЖ токсичность после 4-х курсов НХТ по схеме FAC была высокой (72,7%); существенной разницы между монотерапией Карбоплатином и Паклитакселом в отношении риска нежелательных явлений выявлено не было. В когорте пациентов с ТНPMЖ без мутации гена BRCA1 химиотерапия Паклитакселом в сочетании с Карбоплатином была статистически значимо безопаснее, чем химиотерапия Эрибулином в сочетании с Карбоплатином (70% и 50%, соответственно).
6. В результате однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса было установлено статистически значимое влияние на вероятность возникновения рецидива рака молочной железы без мутации гена BRCA1 двух факторов: более высокий риск рецидива при использовании Эрибулина с Карбоплатином по сравнению с использованием Паклитаксела с Карбоплатином и более низкий риск рецидива в случае достижения патоморфоза V по Miller-Payne по сравнению с достижением I-IV степеней патоморфоза. Многофакторный анализ подтвердил и уточнил результаты однофакторного анализа: более высокий риск рецидива при использовании эрибулина с карбоплатином по сравнению с использованием паклитаксела с карбоплатином (ОР 10,4 (95% ДИ 1,1- 101,4), $p = 0,044$) и более низкий риск

рецидива в случае достижения патоморфоза V по Miller-Payne по сравнению с достижением I-IV степеней патоморфоза (ОР 22,3 (95% ДИ 1,8-273,3), $p = 0,015$).

Практические рекомендации

Обладая более агрессивным течением заболевания, BRCA1-ассоциированный рак молочной железы имеет выраженную чувствительность к лекарственному цитостатическому лечению, что дает основания начинать программу с высокоэффективной дозо-зависимой неоадьювантной полихимиотерапии.

При отсутствии полного патоморфологического регресса опухоли трижды-негативного фенотипа с целью снижения риска возникновения рецидива заболевания необходимо интенсифицировать адьювантное лечение с использованием в схемах препаратов, отличных от примененных в неоадьювантном лечении.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Семиглазов, В.В. Биологические подходы к поиску эффективного лечения трижды-негативного рака молочной железы / Л.П. Гиголаева, П.В. Криворотько, Р.В. Донских, А.И. Целуйко // Злокачественные опухоли. – 2016. – №3. – С 30-36.

2. Жильцова, Е.К. Может ли блокировка андрогенных рецепторов стать основой нового способа лечения трижды негативного рака молочной железы? / О.А. Иванова, П.В. Криворотько, В.Г. Иванов, Е.В. Цырлина, Г.А. Дашян, Т.Т. Табагуа, К.С. Николаев, Л.П. Гиголаева, В.Ф. Семиглазов // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т.7, № 1. – С.18-25.

3. Семиглазов, В.Ф. Неоадьювантная системная терапия рака молочной железы (ретроспективный и проспективный анализ) / П.В. Криворотько, Г.А. Дашян, Е.К. Жильцова, О.А. Иванова, В.Г. Иванов, А.А. Бессонов, К.С. Николаев, А.В. Комяхов, К.Ю. Зернов, Т.Т. Табагуа, Л.П. Гиголаева, В.В. Семиглазов // Вопросы онкологии. – 2017. – Т.63, №2. – С.256-260.

4. Семиглазов, В.Ф. Новые возможности лечения рака молочной железы (ингибиторы микротрубочек) / Г.А. Дашян, П.В. Криворотько, Р.М. Палтуев, Р.В. Донских, Т.Ю. Семиглазова, К.Ю. Зернов, Л.П. Гиголаева, В.С. Аполлонова // Фарматека. – 2017. – № 17 (350). – С.45-48.

5. Криворотько, П.В. Сравнительная характеристика различных схем неоадьювантной полихимиотерапии трижды негативного рака молочной железы / 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 // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – №4. – С.19-23.

6. Гиголаева, Л.П. Оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных с местно-распространенным BRCA-ассоциированным раком молочной железы / А.А. Бессонов, П.В. Криворотко, Г.А. Дашян, Е.К. Жильцова, А.В. Комяхов, Т.Т. Табагуа, С.С. Ерещенко, А.С. Емельянов, Р.С. Песоцкий // Злокачественные опухоли. Приложение: мат. XXII Российского онкологического конгресса, Москва, Россия, 13-15.11.2018. – 2018. – Т.8, №3-S1. – С.29-36.

7. Gigolaeva, L. Analysis of the comparative characteristics of various neoadjuvant chemotherapy regimens for breast cancer patients associated with a BRCA1 mutation/ S . Khadzhimatova , P. Krivorotko, E. Ziltsova ,G. Dashyan ,K. Zernov, A. Emelyanov, V. Semiglazov// 4th ESO-ESMO Breast Cancer in Young Women International Conference (BCY4).

8. Krivorotko P. Neoadjuvant eribulin plus carboplatin vs. paclitaxel plus carboplatin in patients with triple-negative breast cancer (TNBC)/ L. Gigolaeva , S. Khadzhimatova, E. Zhiltsova, S. Yerechshenko , M. Nikitina, V. Ni, A. Emelyanov, E.N. Imyanitov, A.P. Sokolenko, T. Tabagua, G.Daschyan , O.Ivanova, V. F.Semiglazov ./ ESMO 2018 Congress.

9. Gigolaeva, L. Neoadjuvant chemotherapy regimens for triple negative breast cancer patients /P. Krivorotko, E. Zhilctova, G. Dashyan, Sh. Chadjimatova, R. Pesotcky, A. Emelyanov, V. Semiglazov // 16th St.Gallen International Breast Cancer Conference in Vienna, Austria from 20-23 March 2019.