

Наличие весового коэффициента у каждого количественного параметра позволяло проводить диагностику РМЖ с помощью диагностического индекса, который рассчитывался по сумме значений весовых коэффициентов кариометрических параметров, попавших в заданный диапазон при сравнении параметров мазков исследуемых препаратов с соответствующими параметрами группы злокачественной патологии системы диагностических решающих критериев:

$$D = \sum_{j=1}^n (\kappa_i p_i,$$

где κ_i — весовой коэффициент i -го кариометрического параметра, а p_i равно 1, если значение параметра находится в диапазоне системы, и равно 0, если значение параметра не входит в диапазон системы.

Для автоматизации процесса постановки диагноза была создана экспертная система, которая включала стандартную, или референс-матрицу (S-матрица) на основе системы диагностических решающих критериев для РМЖ, весовые коэффициенты параметров и диагностический индекс. Постановка диагноза с помощью экспертной системы осуществлялась поэтапно. Сначала проводили морфометрическую оценку мазков пунктатов и построение исходной базы данных. Затем исходную базу данных с помощью математических преобразований (расчет средне-статистических величин, построение гистограмм распределения площади ядер и регрессионный анализ скопления точек на диаграммах рассеяния зависимости периметра от площади ядер) трансформировали в количественные параметры, которые адекватно описывали патологические изменения ядер клеток. Полученные в результате такой обработки значения шести параметров автоматически вводились в X-матрицу, построенную в том же формате, что и S-матрица. Затем компьютерная программа (в режи-

ме реального времени) сравнивала элементы (количественные параметры) полученной X-матрицы с элементами S-матрицы. Программа регистрировала совпадение x_i элемента и соответствующего s_i элемента. Когда значения элементов X-матрицы попадали в диапазон элементов S-матрицы, весовые коэффициенты соответствующих кариометрических параметров складывались. Диагностический индекс рассчитывали как сумму весовых коэффициентов кариометрических параметров, попавших в диапазон значений параметров S-матрицы.

При клинических испытаниях экспертной системы было установлено, что из 20 случаев злокачественной патологии молочной железы диагностический индекс в двух случаях был равен 35,3, в двух — 52,0, в одном — 68,2, а в 15 — 100%, т.е. его величина колебалась в интервале от 35,3 до 100%. В то же время для 20 случаев доброкачественной патологии диагностический индекс в одном случае равнялся 15,4, в одном — 17,6 и в 18 — 0%, т.е. колебался в интервале от 0 до 17,6%. Как следует из этих данных, диапазоны колебания диагностического индекса для злокачественной и доброкачественной патологии не перекрывались. Это указывает на то, что разработанная нами экспертная система обладает 100% информативностью в отношении РМЖ. Другими словами, диагноз, поставленный с помощью экспертной системы, совпадал с гистологическим диагнозом в 100% случаев.

Таким образом, в настоящей работе создана экспертная система для диагностики РМЖ, в основе которой лежит совокупность количественных параметров, отражающих закономерности патологических изменений ядер клеток железистого эпителия при злокачественной и доброкачественной патологии молочной железы. Выведена формула расчета весовых коэффициентов параметров и диагностического индекса. Разработанная экспертная система позволяет осуществлять диагностику РМЖ на дооперационном этапе.

НЕОАДЬЮВАНТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Е. Клецель, Е.К. Жильцова, В.Г. Иванов,
А.А. Божок, Р.В. Донских, С.Г. Петровский, Р.М. Палтуев,
Г.А. Дашян, К.Ю. Зернов, А.В. Ефименко, И.А. Кочетова**
НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Хотя неoadьювантное системное лечение рака молочной железы (РМЖ) имеет уже 15-летнюю историю, оно пока не вошло в стандарт лечения этих опухолей. Достаточно сказать, что в мире имеется лишь 6 опубликован-

ных рандомизированных испытаний неoadьювантной химиотерапии и четыре рандомизированных испытания неoadьювантной гормонотерапии (два с участием НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова). Многие врачи, опираясь

на «персональный опыт», полагают, что неоадьювантная химиотерапия эффективнее и безопаснее гормонотерапии, так как позволяет в относительно короткие сроки (9—12 нед) добиться заметного регресса опухоли для выполнения хирургического этапа (от мастэктомии до органосохраняющей операции в зависимости от остаточного размера опухоли).

В последние годы в связи с большим вниманием к сохранным методам хирургического вмешательства, а также из-за накопления дополнительных данных о механизмах эстрогенозависимости РМЖ и гормонального канцерогенеза все чаще делаются попытки проведения неоадьювантной гормонотерапии РМЖ, прежде всего на основе применения антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы. Неоадьювантная терапия рассматривается как уникальная модель тестирования активности нового терапевтического подхода или как способ определения потенциального значения биологических факторов в оценке дальнейшего клинического течения и исхода заболевания. В этих случаях больные РМЖ получают лечение *de novo*, результаты оцениваются быстро и вся перечисленная информация бывает получена на относительно небольшом числе пациентов и в кратчайшие сроки, исчисляемые месяцами, а не годами (как при проведении адьювантной терапии). К преимуществам неоадьювантного лекарственного лечения относят воздействие на микрометастазы, уменьшение массы опухоли и уменьшение объема выполнения оперативного этапа (до функционально выгодных и органосохраняющих вариантов), определение индивидуальной чувствительности опухоли к использованным противоопухолевым агентам. Клиническая регрессия опухоли коррелирует со степенью терапевтического патоморфоза в опухолях и является

важным прогностическим фактором, отражающим чувствительность опухоли к проводимой терапии. Последнее особенно важно, поскольку в случаях резистентности опухоли можно выбрать оптимальный подход к назначению адьювантного лечения. Эффективность предоперационной терапии может служить одним из критериев прогноза при местно-распространенном РМЖ. При выраженном клиническом эффекте рецидивы и метастазы возникают реже и сроки их появления удлиняются.

В НИИ онкологии с 1997 по 2004 г. было проведено четыре рандомизированных испытания неоадьювантной эндокринотерапии РМЖ. Первое из них выполнено в рамках Международного многоцентрового протокола 024 «Неоадьювантная гормонотерапия летрозолом против тамоксифена у женщин с РМЖ ЭР+/ПР+ в постменопаузе» (спонсор компания «Новартис», Швейцария).

Результаты исследования 024, включавшего 377 больных с положительными рецепторами эстрогенов (ЭР+), доказали что частота клинических ответов значительно выше при лечении летрозолом в сравнении с тамоксифеном (55% против 36%; $p < 0,001$; табл. 1). Пациентам, получавшим летрозол, значительно чаще выполнялись органосохраняющие операции, чем в группе тамоксифена (45% против 35%; $p = 0,022$). Медиана времени до появления ответа равнялась 66 дням в группе летрозола и 70 дням в группе тамоксифена.

Особенно значимые различия в пользу летрозола наблюдались у больных, опухоли которых экспрессировали одновременно Her1 и/или Her2 и ЭР. Найденная закономерность подтверждается также данными об относительно слабом ответе таких опухолей на терапию тамоксифеном, что близко по сути к механизму

Таблица 1. Сравнительная эффективность (в %) фемары и тамоксифена в неоадьювантной терапии

Методы оценки эффекта гормонотерапии	Фемара (n=154)	Тамоксифен (n=170)	p
Клиническая оценка (пальпация)			
объективный ответ	55	36	<0,001
полный регресс	10	4	
частичный регресс	45	32	
Ультразвуковая оценка			
объективный ответ	35	25	0,042
полный регресс	3	1	
частичный регресс	32	24	
Маммографическая оценка			
объективный ответ	34	63	<0,001
полный регресс	4	0	
частичный регресс	30	16	
Органосохраняющие операции	45	35	0,022

прогрессии на тамоксифене из-за его преобладающего эффекта агониста в присутствии или при активации Her1 или Her2.

Второе клиническое испытание походило по характеру рандомизации и используемым препаратам на Международный адъювантный проект АТАС, только со значительно меньшим числом включенных пациентов — «Аримидекс против тамоксифена против комбинации аримидекс+тамоксифен в неoadъювантной эндокринотерапии постменопаузальных больных РМЖ с ЭР+ опухолями» (табл. 2).

С 1998 по 2002 г. в исследование включены 87 больных РМЖ в постменопаузе (от 55 до 74 лет) с рецепторположительными опухолями (ЭР+ и/или ПР+), отнесенными к категории T2N1M0, T3N0—1M0, T4N0M0. До начала лечения у всех пациентов проведена трепанобиопсия опухоли с помощью биопсийного пистолета системы Бард — Магнум (игла 14-го калибра).

Дизайн исследования представлен на схеме.

Основной целью исследования было сравнение величины объективного ответа опухоли на лечение (частичный или полный регресс опухоли), определяемого с помощью клинического метода (пальпация), рентгеномаммографии и ультразвукового исследования (до начала и после окончания неoadъювантной эндокринотерапии). Одной из целей исследования было также определение частоты выполнения органосохраняющих операций в различных лечебных группах.

Для оценки величины ответа опухоли на лечение в работе использованы стандартные критерии ВОЗ с двухмерным измерением наибольших диаметров:

- полный ответ (регресс) — 100% исчезновение опухоли;
- частичный ответ — уменьшение размера опухоли на 50% и более;
- стабилизация — уменьшение размера опухоли менее чем на 50%;
- прогрессирование — увеличение размера опухоли более чем на 25%.

Результаты клинической оценки величины ответа опухоли на лечение представлены в табл. 2. При оценке лечебного эффекта с помощью маммографии объективный ответ (частичный или полный регресс опухоли) наблюдался у 55,5% больных, получавших аримидекс, 40% больных, получавших комбинированное лечение, и 36% больных, получавших тамоксифен ($p=0,058$). При изучении лечебного эффекта с помощью динамического ультразвукового исследования молочных желез объективный ответ зарегистрирован у 44, 32 и 30% больных соответственно.

При патоморфологическом изучении операционных препаратов полное исчезновение инвазивных опухолевых клеток наблюдалось у двух больных после лечения аримидексом, у одной больной после комбинированного лечения и у одной больной после терапии тамоксифеном.

Органосохраняющие операции (сегментарная резекция + подмышечная диссекция) были выполнены у 42% больных группы аримидекса, у 30% больных, получавших комбинированную эндокринотерапию, и 30% больных, получавших один тамоксифен ($p=0,056$).

Ответ на любой вид неoadъювантной эндокринотерапии оказался наиболее высоким и значимым при высоком уровне экспрессии ЭР. В работе было также показано явное уменьшение уровня ПР в группе больных, получавших один аримидекс. У 14 (46,6%) из 30 больных, получавших тамоксифен, после лечения не определялись ПР. Средний уровень ПР до лечения аримидексом достигал 106 фмоль/мг, а после окончания лечения — лишь 11,3 фмоль/мг. Экспрессия ПР эффективно подавлялась аримидексом, но не тамоксифеном.

Все варианты эндокринотерапии характеризовались хорошей переносимостью. Наиболее частыми побочными эффектами лечения были приливы, частота которых по группам составила 21, 24 и 25% ($p>0,5$). При наблюдении за больными в течение 38 мес не зарегистриро-

Таблица 2. Частота различных вариантов ответа опухоли (в %) на неoadъювантную эндокринотерапию больных РМЖ (ЭР+/ПР+) в постменопаузе

Неoadъювантная эндокринотерапия	Объективный ответ		Стабилизация	Прогрессирование
	полный	частичный		
Аримидекс	13,3	80*	6,6	0
Аримидекс+Тамоксифен	0	42,8	57,1	14,2
Тамоксифен	10,3	48,2	37,1	3,4

Примечание. * $p<0,05$ по сравнению с группами тамоксифена и комбинированной терапии.

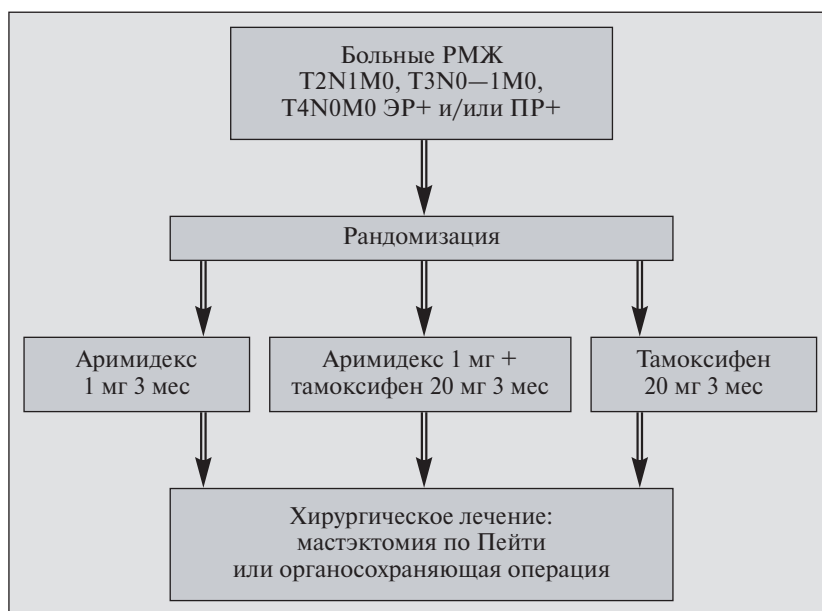
вано смертельных исходов из-за осложнений лечения.

В клиническое испытание «Неоадьювантная эндокринотерапия экземе-станом (аромазин) против тамоксифена» с 1997 по 2004 г. вошли 127 больных РМЖ Т2N1–2, Т3N0–1, Т4N0M0 (исключая воспалительные формы РМЖ) с ЭР+ и /или ПР+. Ежедневная доза тамоксифена составляла 20 мг, экземе-стана — 25 мг, длительность лечения до операции — 3 мес. Основной целью испытания была оценка величины объективного ответа опухоли (частичный и полный ответ) на проводимое предоперационное лечение, определяемая клиническим методом (пальпацией) и с помощью динамической маммографии (до начала лечения и сразу после его завершения). Всем больным до начала лечения была выполнена трепанобиопсия первичной опухоли (система Бард — Магнум, трепан-игла 14-го калибра) с определением гистологического типа опухоли, содержания ЭР и ПР иммуногистохимическим методом.

Вторичной целью исследования было определение частоты выполнения органосохраняющих операций в различных лечебных группах.

Предоперационная (неоадьювантная) терапия экземе-станом (аромазин) оказалась значительно более эффективной, чем лечение тамоксифеном (табл. 3). При клинической оценке величина общего объективного ответа опухоли на терапию аромaziном оказалась почти в 2 раза выше, чем на лечение тамоксифеном (90,5% против 48,4%, $p=0,049$). При рентгеномаммографической оценке абсолютные показатели были ниже, чем при клинической оценке, но преимущество аромазина перед тамоксифеном сохранялось, особенно по частоте частичного ответа опухоли (58% против 20%).

Дизайн клинических испытаний
неоадьювантной эндокринотерапии
в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова



Число больных с прогрессированием заболевания во время эндокринотерапии оказалось выше в группе тамоксифена (10% против 3,4%, $p=0,076$; табл. 4). Важным критерием эффективности неоадьювантного лечения оказалась частота выполнения органосохраняющих операций у больных, которым до неоадьювантной эндокринотерапии планировалась радикальная мастэктомия. После завершения предоперационного лечения органосохраняющие операции (сегментарная резекция, квадрантэктомия + подмышечная диссекция) выполнены у 31,6% больных, получавших лечение экземе-станом, и у 13,3% больных, леченных тамоксифеном ($p=0,048$).

К настоящему времени опубликованы результаты шести рандомизированных испытаний первичной химиотерапии и четырех испытаний (два с участием НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова) первичной эндокринотерапии. Из этих и других нерандомизированных исследований выяснилось, что эффективность неоадьювантной химиотерапии в постменопаузе значительно ниже при ЭР+/ПР+ опухолях

Таблица 3. Частота (в %) различных вариантов ответа опухоли на неоадьювантную эндокринотерапию по результатам клинической оценки больных РМЖ с ЭР+/ПР+ опухолями в постменопаузе

Вид неоадьювантной эндокринотерапии	Полный ответ	Частичный ответ	Общий объективный ответ
Тамоксифен	9,7	38,7	48,4
Экземе-стан	4,8	85,7	90,5
<i>p</i>	0,098	0,046	0,049

в сравнении с ЭР-/ПР- опухолями. Однако прямого рандомизированного сравнения эффективности неоадьювантной химиотерапии и эндокринотерапии у больных РМЖ в постменопаузе с ЭР+ и/или ПР+ опухолями до нашего исследования не проводилось. В НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова в 1998 г. начато специальное исследование сравнительной эффективности неоадьювантной (предоперационной) эндокринотерапии (аромазин или аримидекс) и химиотерапии (доксорубин + таксол, схема АТ). С марта 1998 г. по июнь 2004 г. в исследование вошли 152 больных РМЖ в постменопаузе с ЭР+ и/или ПР+ опухолями Т2N1–2, Т3N0–1, Т4N0M0. В соответствии с рандомизацией 74 женщины получили неоадьювантную химиотерапию по схеме АТ (доксорубин 60 мг/м² + таксол 200 мг/м² каждые 3 нед, 4 цикла); 78 женщин подверглись неоадьювантной эндокринотерапии антиароматазными препаратами в течение 3 мес (аромазин — экземестан 25 мг, 38 больных; аримидекс — анастрозол 1 мг ежедневно, 40 больных; табл. 5).

Выявлена очевидная тенденция к более частому выполнению органосохраняющих операций в группе больных с неоадьювантной эндокринотерапией в сравнении с химиотерапией ($p=0,058$; см. табл. 5). 3-летняя безрецидивная выживаемость достоверно не различалась и составила 80,2% в группе химиотерапии и 78,6% в группе эндокринотерапии. В группе больных, получавших неоадьювантную химиотерапию, наиболее частыми побочными токсическими эффектами III/IV степени были: алоpecia (79,3%), нейтропения (43,1%), нейропатия (30%), кардиотоксичность (6,8%). Эндокрино-

терапия переносилась хорошо (приливы — 23%, редкие случаи артралгии — 6%). Таким образом, впервые было показано, что неоадьювантная эндокринотерапия (аромазин, аримидекс) не уступает первичной химиотерапии (схема АТ) по величине объективных ответов на лечение, но значительно легче переносится пациентами. Поэтому предоперационная эндокринотерапия антиароматазными препаратами может быть альтернативой химиотерапии у пожилых больных с ЭР+/ПР+ опухолями.

Российский проект по неоадьювантной системной терапии (первичная эндокринотерапия против химиотерапии) привлек внимание крупнейших форумов мира: его результаты заслушаны в 2004 г. на Конгрессе по противораковой терапии в Париже, на III Международной конференции по раку молочной железы в Гамбурге, на пленарном заседании Американского общества клинической онкологии (ASCO) в Новом Орлеане (2004), на 5-й Конференции по раку молочной железы в Ницце (2006).

Последние исследования ясно продемонстрировали, что ингибиторы ароматазы (аримидекс, фемара) и инактиватор ароматазы (экземестан) могут стать препаратами выбора для терапии первой линии гормоночувствительного метастатического РМЖ, а профиль безопасности препаратов делает их привлекательными для назначения в неоадьювантной и адьювантной терапии у женщин в постменопаузе с ЭР+/ПР+ опухолями. В перспективе они могут быть исследованы в качестве препаратов для «химиопрофилактики» РМЖ у женщин групп высокого риска.

Таблица 4. Частота (в %) различных вариантов ответа опухоли на неоадьювантную эндокринотерапию по результатам маммографической оценки больных РМЖ с ЭР+/ПР+ в постменопаузе

Вид неоадьювантной эндокринотерапии	Полный ответ	Частичный ответ	Стабилизация	Прогрессирование
Тамоксифен	3,3	20	66,6	10
Экземестан	6,8	58	38,5	3,4
<i>p</i>	0,088	0,049	0,056	0,076

Таблица 5. Частота (в %) различных вариантов клинического ответа опухоли на неоадьювантную терапию у больных РМЖ в постменопаузе с ЭР+/ПР+ опухолями

Вид неоадьювантной терапии	Объективный общий ответ	Органосохраняющие операции
Схема АТ	75,6	24,3
Анастрозол	75,0	34,0
Экземестан	78,9	34,2