

УДК 618.19-006.6-091:615.277.3:575.117

*К.Р. Зейналова, Я.В. Вишневецкая, И.П. Ганьшина***ТРАСТУЗУМАБ В КОМБИНАЦИИ С ДОЦЕТАКСЕЛОМ И КАРБОПЛАТИНОМ В НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ****МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER-2 (КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контактная информация:

Зейналова Камала Руфат кызы, аспирант отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей НИИ КО РОНЦ.

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе 24; **тел.** +7(495)324-96-80**e-mail:** kamka80@yahoo.com

Статья поступила: 25.09.2009 г., принята к печати: 23.09.2009 г.

Резюме

В настоящем исследовании изучена непосредственная эффективность (частота достижения полной морфологической ремиссии в опухоли, мПР – отсутствие опухолевых клеток или единичные опухолевые клетки) неоадьювантной химиотерапии Доцетакселом (Д) + Карбоплатином (К) в комбинации с Трастузумабом (Герцептином, Т) у больных с IIIB-C стадией рака молочной железы с гиперэкспрессией HER-2.

Т в комбинации в химиотерапии при местно-распространенном раке молочной железы с гиперэкспрессией HER-2 повышает частоту достижения мПР.

Из 15 включенных в исследование больных раком молочной железы IIIB-C стадии, получивших 4-6 циклов химиотерапии Д 75 мг/м² + К АUC5 в комбинации с Т, у 8 (61,5%) достигнута мПР. Общая клиническая эффективность составила 85,7 % (3 полных эффекта и 9 частичных регрессий опухоли).

В проведенном исследовании показана высокая эффективность Трастузумаба в комбинации с Доцетакселом и Карбоплатином, а также определена ценность анализа морфологического ответа при оценке результатов неоадьювантной терапии у больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2.

Ключевые слова: HER-2, Трастузумаб, неоадьювантная терапия рака молочной железы.*K.R. Zeynalova, Ya.V. Vishnevskaya, I.P. Ganshina***TRASTUZUMAB WITH DOCETAXEL AND CARBOPLATIN IN NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY****HER2-POSITIVE LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER****(CLINICOMORPHOLOGICAL ANALYSIS)**

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow

Abstract

In this work analysed of the direct efficacy (pathological complete response rate, pCR – complete disappearance tumor in the breast and lymph nodes) of neo-adjuvant chemotherapy with the use of Docetaxel and Carboplatin in combination with Trastuzumab for treatment of patients (pts) with stage IIIB-C HER-2 overexpression breast cancer.

T in combination with chemotherapy increases pCR when used in neo-adjuvant setting in HER2-positive locally advanced breast cancer pts.

From fifteen enrolled pts (median age 58 years; range 35 to 76) stage IIIB-C breast cancer received Docetaxel 75 mg/m² Carboplatin AUC5 and Trastuzumab 8 mg/kg then 6 mg/kg for 4-6 cycles 8 pts (61,5%) achieved pCR. Objective clinical response achieved in 85,7 % of pts (3 – CR and 9 – PR, respectively).

In the conducted research high efficiency of Trastuzumab in combination with Docetaxel and Carboplatin was shown and also the pathological response analysis value was defined in neo-adjuvant chemotherapy results assessment in HER-2 overexpression breast cancer pts.

Key words: HER-2, Trastuzumab, breast cancer, neo-adjuvant treatment.**Введение**

Важным компонентом комплексного лечения местнораспространенного рака молочной железы с гиперэкспрессией HER-2 является неоадьювантная химиотерапия в сочетании с Трастузумабом. Следует отметить, что при местнораспространенном раке молочной железы гиперэкспрессия HER-2 обнаружена чаще, чем при ранних стадиях (35-40% и 15-20%, соответственно). Гиперэкспрессия HER-2 сочетается с агрессивным течением болезни и ухудшением прогноза [1]. Использование химиотерапии в сочетании с Трастузумабом значительно улучшает ре-

зультаты лечения. При этом важным критерием оценки эффекта является достижение полной или почти полной морфологической регрессии опухоли (отсутствие клеток опухоли или единичные опухолевые клетки). Недавно завершено рандомизированное исследование при HER-2-положительном местнораспространенном РМЖ [2]. 235 больных получили неоадьювантную ХТ (Трастузумабом – 117, без Трастузумаба – 118). При сроке наблюдения 3,2 года Трастузумаб значительно увеличил безрецидивную выживаемость. Кроме того, увеличилась частота полной морфологической ремиссии (43%-ХТ в комбинации с Трастузумабом, 22% – без Трастузумаба).

Задачей нашего исследования является изучение частоты полной или почти полной морфологической регрессии опухоли после неоадьювантной химиотерапии Доцетакселом и Карбоплатином в сочетании с Трастузумабом при местнораспространенном раке молочной железы. Кроме того, изучены побочные эффекты при проведении лечения.

Характеристика и методы исследования

Данные о больных и проявлениях болезни представлены в табл. 1. Лечение проведено у 15 больных с местнораспространенным РМЖ (T₃₋₄N₁₋₃). Во всех случаях диагноз до начала лечения подтвержден при гистологическом исследовании.

Таблица 1

Характеристика больных	Критерий	Количество больных (%)
Медиана возраста		58
диапазон		35 – 76
Менструальный статус		
пременопауза		6 (40 %)
постменопауза		9 (60 %)
Стадия		
IIIb		8 (53,3 %)
IIIc		7 (46,7 %)
T		
T ₂		1 (6,7 %)
T _{4b}		11 (73,3 %)
T _{4d}		3 (20 %)
N стадия		
N ₁		6 (40 %)
N ₂		2 (13,3 %)
N ₃		7 (46,7 %)
Морфологическая форма		
инфильтративный протоковый		11 (73,4 %)
инфильтративный дольковый		2 (13,3 %)
инфильтративный смешанный		2 (13,3 %)
Степень злокачественности		
II		12 (80 %)
III		3 (20 %)
Мультицентричный рост		4 (26,7 %)
Размер узла в молочной железе		
< 2 см		2 (13,3 %)
2–5 см		7 (46,7 %)
> 5 см		3 (20 %)
отечно-инфильтративная форма		3 (20 %)
Рецепторный статус		
положительный		6 (40 %)
отрицательный		9 (60 %)
HER-2 статус		
2+/FISH+		4 (26,7 %)
3+		11 (73,3 %)

Гиперэкспрессия HER-2 в опухоли доказана во всех случаях (HERceptest, DAKO или FISH). ХТ включала 4–6 циклов лечения Доцетакселом 75 мг/м² и Карбоплатином АUC 5 с интервалом в 3 нед. Одновременно больные получили Трастузумаб в дозе 8 мг/кг, затем 6 мг/кг в/в каждые 3 недели.

После завершения неоадьювантной терапии больные были оперированы (модифицированная радикальная мастэктомия) с последующей лучевой и адьювантной терапией в соответствии со стандартными критериями.

Для оценки клинического эффекта неоадьювантной терапии использовали маммографию для описания опухолевых изменений в молочной железе и УЗТ для анализа размера лимфоузлов. Выделяли полную ремиссию, частичную ремиссию и отсутствие эффекта (RECIST критерии). Обследование проводилось до начала лечения, после 2–3 курсов и перед операцией.

Морфологический ответ анализировали в соответствии с классификацией В. Chevallier et al [3] (1993), которая включает отсутствие инвазивной опухоли (класс I–II) или сохранение очагов инва-

зивной опухоли в молочной железе или лимфоузлах (класс III–IV). Полная морфологическая ремиссия устанавливается при классе I–II.

Результаты

Из 15 больных, получивших неоадьювантную терапию в режиме Трастузумаб + Доцетаксел + Карбоплатин, 14 пациенток прооперировано в объеме радикальной мастэктомии. 1 больная в связи с недостаточным эффектом после 5 курсов химиотерапии дополнительно получила лучевую терапию, в связи с этим из анализа морфологического эффекта исключена. Одна больная продолжает лечение и также исключена из анализа морфологического эффекта. Полная или частичная ремиссия по клиническим данным получена у 12/14 больных (85,7%). Из них 3 (21,4%) пациентки имели полную ремиссию, 9 (64,3%) – частичную.

При морфологическом исследовании оказалось, что клинические и морфологические данные часто не совпадают. Сведения о полной морфологической ремиссии (класс I–II) представлены в табл. 2.

Таблица 2

Морфологический эффект, оцененный у 13/14 прооперированных больных

Характеристика по В. Chevallier	Количество больных (%)
пПР в молочной железе и в лимфатических узлах	8 (61,5%)
пПР + рак <i>in situ</i> в молочной железе и пПР в лимфатических узлах	1 (7,6%)

Таким образом, полный морфологический ответ установлен у 9/13 больных (69,1%). Проведено сопоставление клинического и морфологического ответа. При частичной клинической ремиссии у 5 из 9 больных доказан полный морфологический ответ (I–II класса).

Приведенные результаты позволяют сделать вывод, что морфологическое изучение опухоли после неоадьювантной терапии более четко характеризует результаты лечения. Приводим клиническое наблюдение, показывающее что остаточные очаги могут быть проявлением фиброза.

Больная П., 76 лет, диагноз: местнораспространенный рак левой молочной железы T_{4b}N₃M₀, IIIС.

Стадия: мультифокальный рост.

Гистология: инфильтративный дольковый рак III степени злокачественности.

ИГХ: РЭ – отрицательные, РП – положительные, HER-2 «+++».

До начала лечения в левой молочной железе выявлено два опухолевых узла размерами 3,5 см и 1,4 см с изъязвлением соска, в левой подмышечной области конгломерат лимфатических узлов 4,3 см, множественные подключичные лимфатические узлы от 0,4 см до 1,4 см (цитологически верифицированы).

Неоадьювантно больная получила 6 курсов химиотерапии Трастузумаб + Доцетаксел + Карбоплатин. После завершения лечения установлен частичный эффект противоопухолевого лечения (большой опухолевый узел в молочной железе уменьшился до 2,5 см, второй узел перестал определяться, из регионарных л/узлов остался 1 подмышечный лимфатический узел слева до 1,8 см). Далее выполнена операция в объеме радикальной мастэктомии. При гистологическом исследовании остаточный узел в молочной железе размером 3,5×3 см., при микроскопии – выраженный фибросклероз, липогранулемы, очаговая лимфоидноклеточная инфильтрация, отложения липофусцина, очаговый отек стромы – достоверных признаков опухолевого роста в молочной железе не обнаружено. В 8 из 18 изученных лимфатических узлах – метастазы рака молочной железы с признаками лечебного патоморфоза I класса.

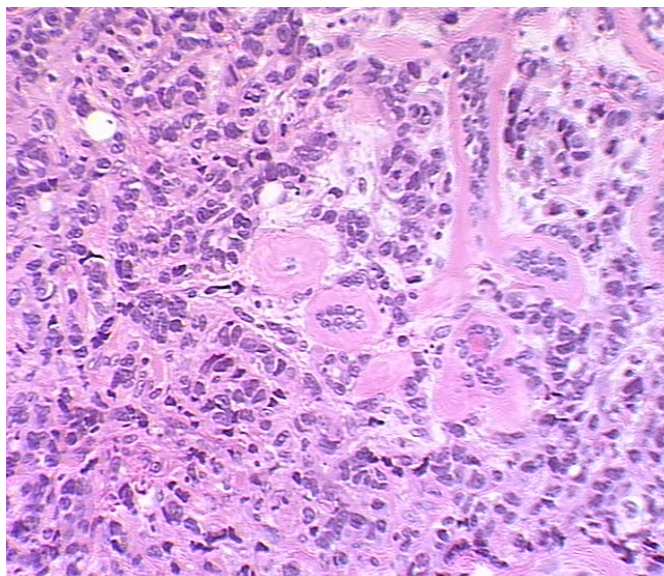


Рис. 1. Дольковый инфильтративный рак III ст. злокачественности (×20).

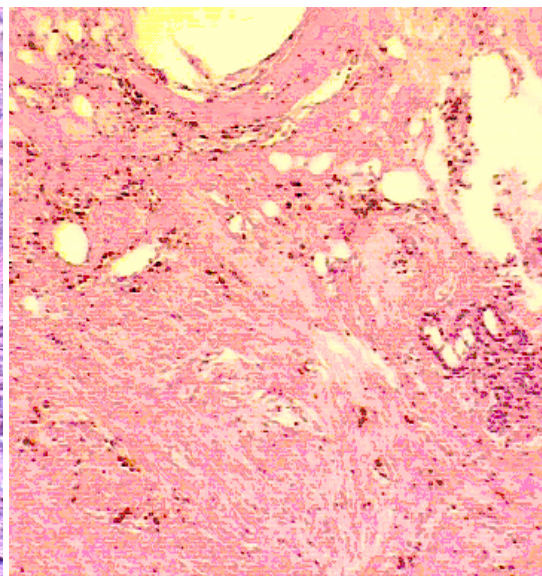


Рис. 2. Липогранулема, фиброз, скопление гемосидерофагов – I класс лечебного патоморфоза.

Побочные эффекты

Нейтропения III–IV степени длительностью 4–6 дней отмечена в 76% циклов (фебрильная нейтропения – 14,7%). Тромбоцитопения I степени имела место в 40% циклов; повышение печеночных трансаминаз I–II степени – в 29,3%; стоматит, диарея II степени – в 10,7%; боли в суставах и мышцах II–III степени – в 14,6%, астения II–III степени – в 38,6%. Побочные эффекты представлены в табл. 3. Использованный режим ХТ с Трастузумабом показал отсутствие кардиотоксичности. В 1 случае бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка на 10% не препятствовало завершению неоадьювантной терапии. Синдром задержки жидкости развился у 4 больных. Интервалы между курсами были сохранены во всех случаях.

Заключение

В проведенном исследовании показана высокая эффективность Трастузумаба в комбинации с Доцетакселом и Карбоплатином а также определена ценность анализа морфологического ответа при оценке результатов неоадьювантной терапии у больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2.

Прежде было показано, что Трастузумаб способен увеличить эффективность химиотерапии. В исследовании Buzdar et al. [4] комбинация Трастузумаба с Паклитакселом привела к полной морфологической регрессии у 66,7% больных (только Паклитаксел – 25%).

Таблица 3

Побочные эффекты всех степеней, отмеченные у 15 больных в 75 циклах химиотерапии

Побочные эффекты всех степеней, отмеченные у 15 больных в 75 циклах химиотерапии				
Побочный эффект	I степени n %	II степени n %	III степени n %	IV степени n %
анемия	26 (34,7)	0	0	0
нейтропения	8 (10,4)	15 (20)	34 (45,3)	23 (30,7)
тромбоцитопения	30 (40)	0	0	0
кровоточивость слизистых	15 (20)	0	0	0
стоматит	20 (26,7)	6 (8)	0	0
тошнота	10 (13,3)	2 (2,7)	0	0
диарея	13 (17,3)	2 (2,7)	0	0
гепатотоксичность	22 (29,3)	2 (2,7)	1 (1,3)	1 (1,3)
сыпь	5 (6,7)	2 (2,7)	0	0
отеки	15 (20)	4 (5,3)	0	0
мышечно-суставной синдром	11 (14,7)	10 (13,3)	1 (1,3)	0
нейропатия	21 (28)	3 (4)	0	0
ЛПС	2 (2,7)	1 (1,3)	0	0
астения I ст	31 (41,3)	25 (33,3)	4 (5,3)	0
алопеция	0	15 (20)	0	0
фебрильная нейтропения*	11 (14,7)			
*все случаи объединены				

В исследовании [5] Coudert et al., у 30 больных раком молочной железы T₂₋₃ (79% T₂, 42% N₁₋₂) при комбинации Трастузумаба и Доцетаксела полная морфологическая ремиссия составила 47%, клинический ответ – 96%. Режим лечения включал Доцетаксел 100 мг/м² каждые 3 нед. и Герцептин 4–2 мг/кг еженедельно.

Лечение сопровождалось нейтропенией 3–4 степени у 85% больных (фебрильная нейтропения – 18% больных или 4% курсов). Радикальная резекция выполнена у 77% больных. В нашем исследовании использована доза Доцетаксела 75 мг/м² + Карбоплатин AUC5 и Трастузумаб каждые 3 недели. Следует отметить, что в отличие от вышеописанного исследования лечение проведено при более значительных проявлениях местнораспространенного рака молочной железы с гиперэкспрессией HER-2 (IIIB–IIIC стадии). Частота клинического

ответа составила 85,7 %, полная морфологическая ремиссия достигнута у 69,1% больных.

Исследование показало роль методологии при оценке результатов лечения. Тщательно проведенное морфологическое исследование является наиболее информативным. Достижение полной морфологической ремиссии, как известно, в общей группе больных раком молочной железы предсказывает более значительный период безрецидивной выживаемости и прогнозирует увеличение общей выживаемости [6]. В группе больных с гиперэкспрессией HER-2 исследования не завершены.

Среди других перспективных подходов обсуждается анализ генной экспрессии при HER-2 положительном раке молочной железы у больных, получающих неоадьювантную химиотерапию в сочетании с Трастузумабом для предсказания полной морфологической регрессии опухоли.

Литература

1. J.S. Ross, E.A. Slodkowska, W. Fraser symmans, et al. The HER-2 Receptor and Breast Cancer: Ten Years of Targeted Anti-HER-2 Therapy and Personalized Medicine. The Oncologist 2009;14:320–368.
2. L. Gianni, W. Eiermann, V. Semiglazov, G.M. Manikhas, A. Lluch, S. Tjulandin et al.: Neoadjuvant trastuzumab in patients with HER-2 positive locally advanced breast cancer: A randomized phase III trial with a parallel HER-2 negative cohort (the NOAH trial). 2008
3. Chevallier B. et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction therapy results in a high histologic response rate. Am J Clin Oncol 1993, v 16, p 223–8.
4. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 3676–3685.
5. Coudert BP, Arnould L, Moreau L, et al. Pre-operative systemic (neo-adjuvant) therapy with trastuzumab and docetaxel for HER2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of a multicenter phase II trial. Ann Oncol 2006;17:409–414.
6. Priya Rastogi, Stewart J. Anderson, Harry D. Bear, et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. Journal of Clinical Oncology, Vol 26, No 5 (February 10), 2008: pp. 778–785.