

# Значение прогностических и предсказывающих факторов при выборе лечения у больных метастатическим раком молочной железы

Чл.-кор. РАМН проф. В.Ф. Семиглазов

*К прогностическим факторам относятся основополагающие признаки, определяющие особенности течения и исхода заболевания.*

*К факторам, предсказывающим ответ на лечение (predictive factors), относятся те, которые помогают идентифицировать подгруппу больных с более или менее значимым ответом на данное лечебное воздействие.*

В последнее время в клинической онкологии различают *прогностические* и *предсказывающие* факторы. К прогностическим факторам относятся основополагающие признаки, определяющие особенности течения и исхода заболевания. При операбельных формах рака молочной железы основными признаками, характеризующими последующую «естественную историю» заболевания, являются размер и морфологическое строение опухоли, состояние регионарных лимфатических узлов. Иными словами, прогностические факторы характеризуют хронологию заболевания.

К факторам, предсказывающим ответ на лечение (predictive factors), относятся те, которые помогают идентифицировать подгруппу больных с более или менее значимым ответом на данное лечебное воздействие (например, уровень рецепторов стероидных гормонов и эффективность гормонотерапии). Предсказывающие факторы могут иметь и прогностическое значение.

Рак молочной железы представляет собой патогенетически полиморфное заболевание, и едва ли можно допустить, что все подгруппы больных получают одинаковый выигрыш от определенной терапии [4]. Устанавливается ли эта гетерогенность в самых ранних фазах канцерогенеза (инициации, промоции), т. е. еще в доклинический период или позднее в процессе продолжающейся прогрессии постоянных генетических изменений опухолевых клеток, остается неясным. Скорее всего, имеют значение оба процесса.

Гетерогенность рака молочной железы стала ясной после первых операций на яичниках, проведенных Беатсоном 100 лет назад, когда успех был достигнут лишь у 3 из 10 больных (30%) больных [4].

У больных распространенным раком молочной железы особенно актуальным является определение гормональной и лекарственной чувствительности опухолей для индивидуального подбора схем терапии. С этой целью используется идентификация молекулярно-биологических тканевых маркеров в опухолях. Большинство из них характеризуют определенные биологические особенности опухоли, специфику ее «поведения» – например, гормональную зависимость или способность к метастазированию.

Ниже представлены наиболее значимые прогностические критерии для больных раком молочной железы [Моисеенко В.М., 1998]:

Размер опухоли.

Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Гистологическая степень злокачественности.

Уровень рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона).

Маркеры активности синтеза ДНК:

- индекс метки,
- фракция S-фазы,
- активность тимидинкиназы,
- Ki-67.

Плоидность или индекс ДНК.

Рецепторы факторов роста, включая онкогены:

- рецепторы эпидермального фактора роста (EGF-R),
- HER-2/neu,
- рецепторы инсулиноподобного фактора роста (IGF-R),
- рецепторы к соматостатину.

Опухолесупрессорные гены:

- p53,
- Nm23.

Другие:

- белки теплового шока (heat-shock protein - hsp27),
- pS2,
- протеин, связанный с гаптоглобином,
- трансформирующий фактор роста-а (TGF-а),
- катепсин D,
- активаторы урокиназы-плазминогена,
- способность к колонеобразованию in vitro,
- концентрация в тканях ферритина,
- экспрессия рецепторов ламинина,
- белок, связывающий циклическую АМФ,
- NRCR 11.

Количество показателей, рассматриваемых в качестве потенциальных молекулярных маркеров, стремительно увеличивается, отражая достижения в области изучения механизмов регуляции пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток. Выполнение молекулярно-биологических исследований требует больших материальных затрат, и ни одно медицинское учреждение не может позволить себе одновременное определение всех тканевых маркеров. Из указанных выше факторов рутинное применение в клинике пока нашли методики определения рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона), а в последнее время - определение онкогена HER-2/neu.

К клиническим факторам, позволяющим предсказать ответ на лечение и используемым при выборе терапии метастатического рака молочной железы, относятся:

- 1) продолжительность интервала между лечением первичной опухоли и возникновением признаков прогрессирования (метастазов) - чем он дольше, тем благоприятнее прогноз;
- 2) количество и локализация метастазов (только в кости или только локорегиональные - относительно благоприятно; в кости + локорегиональные или + отдельные метастатические узлы в легких, поражение 2 органов, ограниченная опухолевая масса — менее благоприятно; поражение более 2 органов, метастазы в печень, головной мозг, лимфангит кожи или легких — неблагоприятно);
- 3) «эволюционные тенденции» метастазов — темп увеличения размеров, интервал до возникновения новых метастазов;
- 4) общее состояние больной;
- 5) возраст и менструальный статус больной (больные в постменопаузе имеют лучший прогноз);
- 6) содержание рецепторов стероидных гормонов в опухоли (больные с эстроген-отрицательными и прогестерон-отрицательными опухолями редко реагируют на гормональную терапию, эффективность химиотерапии мало зависит от наличия или отсутствия этих рецепторов);
- 7) предшествовавшая химио- и гормонотерапия и ответ на нее [3].

Метастатический рак молочной железы считается хроническим заболеванием. Это видно из исследований как стандартной, так и высокодозной химиотерапии с невысоким процентом (от 3 до 25%) выживаемости (после полного регресса), длящейся иногда 5 и даже 10 лет [6].

Однако и в этих редких случаях остается неясным - излечен ли пациент. Поэтому *реалистический план ле-*

*чения пациентов метастатическим раком молочной железы представляется как оптимальное последовательное применение всех лечебных воздействий для достижения максимального паллиативного эффекта и отсрочки насколько возможно прогрессирования заболевания и смерти, по возможности с минимальным токсическим эффектом.*

Для выбора оптимального лечения больных метастатическим раком молочной железы периодически разрабатываются модели многоступенчатых алгоритмов. Большинство направлений лечения в подгруппах (или ступенях) моделей являются относительно произвольными, и наиболее важные направления в значительной степени зависят от характера восприятия их пациентом и лечащим врачом.

Один из таких алгоритмов, адаптированный из трех представленных на ASCO-99, представлен на рисунке [5-7].

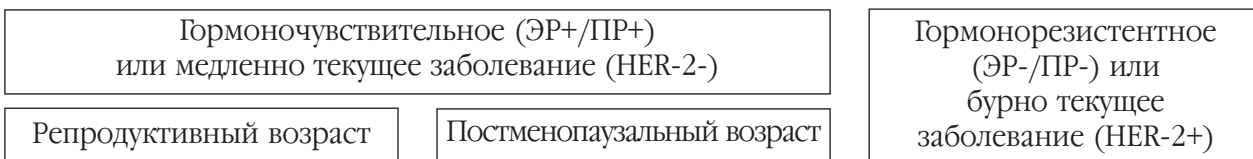
В этой модели больные метастатическим раком молочной железы вначале оцениваются в отношении распространенности заболевания, наличия серьезных угрожающих жизни осложнений, скорости прогрессирования и вероятности ответа на гормонотерапию. Пациенты, характеризующиеся низким риском осложнений и имеющие гормонозависимые опухоли, естественно, лучше и эффективнее первоначально лечатся с помощью гормональных средств. Такая стратегия одновременно и достаточно эффективна, и нетоксична у подавляющего большинства больных. Пациентки, опухоли которых хорошо реагируют на I линию гормонотерапии, как правило, реагируют и на II, а часто и на III и IV линии. Виды гормональных воздействий и гормональных препаратов, используемых при метастатическом раке молочной железы, значительно изменились, и современная гормонотерапия, как правило, хорошо переносится и стала значительно более эффективной.

Прогресс в эндокринотерапии за последние 100 лет почти не расширил рамки эффективности в 30% (при пересчете на всех леченых больных). Открытие рецепторов эстрогенов и прогестерона позволило надежнее определять кандидатов для эндокринотерапии. Известно, что при высокой концентрации рецепторов эстрогенов и прогестерона (выше 20 фмоль/мл) до 70% больных раком молочной железы «отвечают» на гормонотерапию. Однако на всю популяцию, включая и пациенток с отсутствием рецепторов в опухоли, все же оказывается, что только 30% пациентов положительно реагируют на гормонотерапию.

И все же нельзя сказать, что бурный прогресс фармакоиндустрии, предлагающей все новые и новые гормональные препараты, не сказался на улучшении результатов лечения больных с этой патологией. Во-первых, появление четверть века назад первого антиэстрогена - тамоксифена, ставшего «золотым» стандартом у больных раком молочной железы с рецептор-положительными (РЭ+/ПР+) опухолями, заметно увеличило продолжительность жизни. Применение агониста ЛГ-релизинг-гормона гозерелина в комбинации с тамоксифеном у больных раком молочной железы репродуктивного возраста вместо хирургической овариэктомии также увеличило продолжительность и ка-

## Диагноз метастатического РМЖ

- Определение локализации и степени распространения опухолевого процесса.
- Оценка гормональных рецепторов и HER-2/neu статуса
- Оценка длительности безрецидивного периода, возраста и репродуктивного статуса



### I линия гормонотерапии (ГТ)

Антиэстрогены (тамоксифен, торемифен и др.)

Антиэстрогены (тамоксифен, торемифен и др.)

### I линия химиотерапии (ХТ)

Антрациклин-содержащие режимы (если их не было в адьювантном режиме), таксаны, CMF, винорельбин, гемцитабин

### II линия ГТ

Овариэктомия или агонисты релизинг-гормонов (гозерилин)

Ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол, экземестан)

### II линия ХТ

Таксаны + трастузумаб, винорельбин + 5-фторурацил, CMF

### III линия ГТ

Ингибиторы ароматазы

Прогестины (мегестрол ацетат, медроксипрогестерон ацетат)

### III линия ХТ

Капецитабин, винорельбин + цисплатин

### IV линия

Андрогены

Андрогены

Поддерживающая терапия

Рис. Алгоритм выбора лечения метастатического рака молочной железы (адаптирован из материалов ASCO-99).

*Примечание:* в случаях первичной резистентности к гормонотерапии любой линии больные направляются на I линию химиотерапии

чество жизни. Назначение ингибиторов ароматазы нового поколения (анастрозол, летрозол, экземестан) при рецидиве заболевания на фоне ранее проводившейся адъювантной терапии тамоксифеном приводит к объективному регрессу еще у 25% больных, потерявших чувствительность к антиэстрогенам. Такая же схема последовательного применения сначала антиэстрогенов (тамоксифена) в течение 2-3 лет с последующим приемом ингибиторов ароматазы проходит сейчас проверку в клинических испытаниях адъювантной гормонотерапии.

После разработки иммуногистохимической методики информация о содержании рецепторов может быть получена из архивных парафиновых блоков, содержащих первичную опухоль. Доказано, что опухоли, содержащие более 10% окрашенных на рецепторы эстрогенов или прогестерона клеток, оказываются чувствительными к гормонотерапии. Больные, у которых опухоль не содержит рецепторов стероидных гормонов, характеризуются лишь 5-10% вероятностью ответа на эндокринотерапию. У этих пациентов с большей вероятностью можно получить лечебный эффект с помощью цитотоксической или иной терапии.

При гормонозависимом метастатическом раке молочной железы безотносительно возраста больных в качестве I линии терапии чаще всего применяется тамоксифен [4]. Терапия тамоксифеном позволяет контролировать заболевание в период от 9 до 12 мес.

Несмотря на значительный благоприятный эффект тамоксифена в отношении изменения «естественной истории» рака молочной железы, более чем у половины больных развивается рецидив заболевания. Естественно возникает вопрос, как лечить этих пациентов.

Важно установить морфологический диагноз рецидива, степень и характер распространения процесса и вновь оценить рецепторный статус рецидивной опухоли. Больные со значительной органной дисфункцией из-за вовлеченности в опухолевый процесс (например, метастатический лимфангит в легких, множественные или массивные метастазы в печени) даже и при высоком уровне рецепторов стероидных гормонов лучше поддаются паллиативному лечению с помощью цитотоксической терапии [2]. Пациенты, у которых рецидив заболевания наступил через 12 мес и более после прекращения терапии тамоксифеном, сохраняют шанс ответа на повторное лечение этим препаратом. Пациенты, у которых развился рецидив заболевания во время лечения тамоксифеном или менее чем через 12 мес после его прекращения, имеют «антиэстроген-резистентные» опухоли и должны лечиться с помощью каких-то других альтернативных подходов [7]. Общая лечебная схема представлена на рисунке. Для больных с рецептор-отрицательными опухолями (ЭР-, ПР-) эндокринотерапия не показана, целесообразно назначение химиотерапии.

Овариальная продукция стероидов снижается с возрастом, и выработка эстрогенов в постменопаузе происходит в основном в периферических тканях, таких как жировая ткань и надпочечники. В этих тканях кортикостероидный андростендион конвертируется сначала в эстрон, а затем в эстрадиол [2, 5]. Эта периферическая конверсия происходит с помощью ароматазы

(ферментного комплекса, состоящего из цитохрома P450 и флавопротеинов), которые и катализируют переход андрогенов в эстрогены. В дополнение к ароматазной активности в периферических тканях приблизительно в  $1/3$  первичных опухолей также наблюдается ароматазная активность, обеспечивающая локальный источник продукции эстрогенов в пределах самой опухоли [2]. Поэтому подавление ароматазы должно обеспечивать более полную блокаду эстрогенной продукции, чем удаление эндокринных желез.

Новое поколение ингибиторов ароматазы стремительно становится терапией II линии у постменопаузальных женщин с распространенным раком молочной железы, прогрессирующим на фоне терапии тамоксифеном [3, 5].

До недавнего времени у постменопаузальных больных раком молочной железы в качестве вторичной эндокринотерапии выполнялась адреналэктомия или гипофизэктомия; чуть позже в качестве II линии обычно использовали прогестины. Применение ингибиторов ароматазы при распространенных раках молочной железы у женщин в постменопаузе началось в 1980 г. с внедрением аминоглютетимида. Многочисленные исследования подтвердили эффективность этого препарата в I и II линии терапии [2, 3, 5]. Аминоглютетимид, изученный в клинических испытаниях как препарат II линии, показал схожую эффективность, что и при хирургической адреналэктомии. Однако аминоглютетимид не является специфичным для фермента ароматазы, ингибируя одновременно синтез как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов, поэтому при применении препарата требуется одновременное назначение гидрокортизона. Испытания нового поколения ингибиторов ароматазы (анастрозол, летрозол) показали их большую эффективность по сравнению с прогестинами (мегестрол ацетат), а также лучшую переносимость и меньшую частоту токсических эффектов по сравнению с прогестинами и аминоглютетимидом.

Больные, у которых достигнут клинический благоприятный ответ на II линию эндокринотерапии, в случае последующего прогрессирования заболевания после первоначального объективного ответа, могут быть кандидатами для эндокринотерапии III линии. В этих случаях обычно применяются прогестины: мегестрол ацетат и медроксипрогестерон ацетат. Эти препараты могут значительно улучшить состояние больных при средней продолжительности объективного ответа на терапию до 6 мес. Больные, опухоли которых не реагируют положительно на предшествующую терапию, как правило, не отвечают и на другие гормональные препараты. Имеются немногочисленные сообщения о том, что применение андрогенов у больных, положительно реагировавших на гормонотерапию I-III линий, может также вызвать объективный ответ и улучшение состояния пациентов продолжительностью 4-6 мес.

Таким образом, до сих пор прогресс эндокринотерапии выразился в увеличении продолжительности и качестве жизни больных, но не в увеличении пропорции пациентов, положительно реагирующих на ту или иную гормонотерапию. И только последние открытия самого механизма передачи гормонального сигнала

клеточной пролиферации, уточнения генной и биохимической структуры рецепторного аппарата, в частности рецепторов эстрогенов-а и -b, позволяют понять причину потери гормональной зависимости и чувствительности опухолевых клеток. Тем самым создаются фундаментальные предпосылки расширения спектра чувствительных к гормонотерапии опухолей молочной железы.

Больные, опухоли которых стали гормонально-рефракторными, а также пациенты с быстро прогрессирующим опухолевым процессом или наличием тяжелых осложнений его должны подвергаться прежде всего химиотерапии. В настоящее время считается стандартом лечения одновременное сочетание (комбинация) двух или трех химиопрепаратов. От 50 до 85% больных метастатическим раком молочной железы отвечают на Глинию химиотерапии, при этом у 5-10% из них наблюдается полный регресс. От 30 до 50% метастатических опухолей отвечают на химиотерапию II линии, и далее процент реагирующих на химиотерапию III и последующих линий явно снижается [3, 6].

Пригодность трастузумаба (герсептина) в лечении HER-2-положительных опухолей внесла еще большую сложность в этот алгоритм. HER-2 представляет собой ген из 1-й группы семейства рецепторов факторов роста, повышенная экспрессия которого наблюдается у 20-30% больных раком молочной железы. Повышенная экспрессия этого онкогенного продукта ассоциируется с ускоренным темпом роста опухоли и ее метастазов, укорочением безрецидивной и общей выживаемости [6,7]. Больные с HER-2-положительными опухолями характеризуются более агрессивным течением заболевания по сравнению с пациентами с HER-2-отрицательными опухолями. В серии исследований 1989-1998 гг., проведенных в Сан-Франциско, удалось получить антитела к этому гену, а позднее и лекарственную форму гуманизированного моноклонального антитела - трастузумаб. В качестве монотерапии трастузумаб позволяет достигать полной или частичной регрессии опухоли у 13-20% больных [7].

Несомненно, при опухолях с повышенной экспрессией гена HER-2 трастузумаб в сочетании с цитотоксической терапией представляет собой наиболее оптимальный режим I линии; и как альтернатива один

трастузумаб может быть использован у больных, отказавшихся от цитотоксической терапии. Хотя общая стратегия лечения этой группы больных все еще уточняется, представляется весьма вероятным, что сочетание трастузумаба с паклитакселом имеет эффективность, схожую со стандартным режимом - доксорубин+циклофосфамид [6]. Окажется ли комбинация таксанов+антрациклинов+трастузумаб безопасной и более эффективной, чем комбинация "трастузумаб +паклитаксел", еще предстоит установить. С введением трастузумаба в общую лечебную стратегию также должна осваиваться и внедряться методика тестирования на HER-2 ген. Больные метастатическим раком молочной железы должны быть оценены в отношении HER-2 статуса опухоли, если это не было сделано при первичном лечении.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В конечном счете, само восприятие и "предпочтения" пациента приемлемого риска, побочных эффектов и активности терапии представляются критически важными при планировании лечебной программы. Для некоторых больных основной целью является сама продолжительность жизни и максимальное уменьшение опухоли независимо от сопровождающей терапии токсичности. Для таких пациентов, как полагает G.N. Hortobagyi [6], более агрессивный лечебный подход, включая комбинированную химиотерапию, а иногда даже и высокодозную химиотерапию, может считаться приемлемым. Для других больных высшей ценностью является качество жизни. У таких больных, да еще с положительными рецепторами опухоли к стероидным гормонам, более предпочтительной является гормонотерапия с максимальной отсрочкой тяжелой цитотоксической терапии. Ответственность лечащего врача заключается, кроме всего, в подаче ясной информации о потенциальной пользе и риске от проводимого лечения, чтобы помочь пациенту выбрать подход, наиболее приемлемый для него.

Исследования в молекулярной биологии постепенно открывают новые пути терапии рака молочной железы, основанные на генетической характеристике каждой опухоли, фундаментальном представлении об апоптозе, закономерностях ангиогенеза и метастазирования.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин АМ. Сложные ситуации, трудные и спорные вопросы ведения и лечения больных раком молочной железы. - В кн.: Новое в терапии рака молочной железы - (под ред. Н.И. Переводчиковой).-1998. - С.67-76.
2. Моисеенко ВМ., Семиглазов ВВ., Тюляндин СА. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы.-1997.-СПб.: Грифон, 1997.- 254 с.
3. Переводчикова Н.И. Новое в терапии рака молочной железы.- М.: Медицина, 1998.-91 с.
4. Семиглазов В.Ф., Веснин АГ., Моисеенко ВМ. Минимальный рак молочной железы (профилактика, выявление, лечение).- СПб.: Гиппократ, 1992.-240 с.
5. Buzdar AU. Endocrine therapy for metastatic breast cancer//FSCO-1999 Educational book.-Atlanta.-1999.-P.522-525.
6. Hortobagyi GN. Options for treatment of metastatic breast cancer//ASCO-1999 Educational book.-Atlanta.-1999.-P.515-521.
7. Piccart MJ., Awada A., Hamilton A. Integration of new therapies into management of metastatic breast cancer//ASCO-1999 Educational book.-Atlanta.-1999.-P.526-539.