

## ГЛАВА VII

# Биологическое обоснование планирования адъювантной химиотерапии

## Введение

Вопрос о проведении адъювантной химиотерапии больным РМЖ на ранней стадии всегда оставался спорным. Не секрет, что значительное число пациентов на такой стадии получают избыточную терапию, особенно если во внимание принимаются исключительно стадия заболевания, наличие гормональных и HER2-рецепторов. Теоретические успехи в изучении биологии РМЖ и применение этих знаний на практике послужили основой для открытия дополнительных достоверных маркеров, положительно влияющих на принятие решения о проведении адъювантной химиотерапии. Создание профиля экспрессии генов является исследованием на молекулярном уровне и помогает более точно определить значимые особенности каждой отдельной опухоли. Использование данного метода привело к разработке генных профилей (сигнатур), имеющих значимую (а порой и первостепенную) прогностическую ценность для определения больных с ранним РМЖ, которым можно не проводить химиотерапию. Однако окончательная клиническая ценность данных методов будет доказана в будущем, после оценки результатов 2 крупных рандомизированных исследований – MINDACT и TAILORx. Несмотря на наличие генетических методов, распространенность опухолевого процесса (размер опухоли и состояние лимфатических узлов (ЛУ)) по-прежнему остается прогностически значимым фактором, который следует учитывать при принятии решения касательно терапии. К тому же нынешние генные профили (сигнатуры) имеют ограниченную прогностическую ценность, что требует нахождения новых целей и биомаркеров. Поэтому ключевым моментом является взаимодействие клиницистов и ученых. Вопрос соотношения цены/эффективности терапии, ее окупаемости и доступности также является основным, эти показатели крайне вариабельны во всем мире.

Исторически сложилось, что РМЖ рассматривался как заболевание, имеющее различные гистопатоморфологические варианты и различную степень ответа на системную терапию. Выбор лечения основывался лишь на клинико-морфологических данных опухоли, имеющих прогностическое значение. Это такие данные, как размер опухоли, состояние ЛУ, гистологическая степень злокачественности и наличие 3 маркеров, свидетельствующих о вероятном положительном ответе на гормональную терапию и/или терапию трастузумабом (экспрессия эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов для гормональной терапии и HER2-рецепторов для трастузумаба). Данные факторы сопоставляются с различными алгоритмами по выбору лечения РМЖ, к примеру, используются такие алгоритмы, как Adjuvant! Online и Nottingham Prognostic Index [Ravdin, 2001]. Эти факторы комбинируются с основными международными руководствами по лечению РМЖ, включая National Comprehensive Cancer Network (NCCN), National Cancer Institute and European Society for Medical Oncology (ESMO) [Senkus, 2015], а также постулатами консенсуса St. Gallen's [Jackisch, 2015]. Главным недостатком такого подхода к планированию терапии является то, что приблизительно 60% пациентов с ранней стадией РМЖ получают адъювантную химиотерапию, и только у 2–15% из этого числа данная терапия эффективна, остальные же сталкиваются лишь с негативными токсическими последствиями.

К счастью, РМЖ оказался одной из первых опухолей, при изучении которой появилась возможность применения технологий молекулярного профилирования, что позволило более глубоко понять природу и молекулярные подтипы заболевания. Разработка генетических сигнатур позволила лучше понять гетерогенность РМЖ, что привело к возможности более индивидуализированной

системной терапии. В статье Ribnikar [2016] описываются традиционные клинко-патоморфологические факторы и новые молекулярные механизмы, которые могут быть использованы для более точного принятия решения о проведении адъювантной химиотерапии пациентам с ранней стадией РМЖ. В работе также обсуждаются некоторые исследования, демонстрирующие, что ответ на определенные методы лечения зависит главным образом от внутренних молекулярных особенностей, присущих каждой отдельно взятой опухоли, нежели от ее анатомических параметров. Тем не менее данные анатомо-морфологические особенности опухоли имеют отношение к риску рецидива и могут серьезно повлиять на относительную пользу лечения.

### **Традиционные факторы, учитываемые при планировании адъювантной химиотерапии**

Метаанализ Объединенной исследовательской группы по ранней стадии РМЖ (The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group – EBCTCG), также известный как Oxford Overview (Оксфордский обзор), продемонстрировал явную эффективность адъювантной химиотерапии на ранней стадии РМЖ. Последнее опубликованное исследование (2012) сообщает о 123 рандомизированных испытаниях, начавшихся после 1995 г., когда проводилось сравнение применения полихимиотерапии (ПХТ) и ее отсутствия (29 тыс. пациентов, среди которых 10 тыс. умерло).

По прошествии 15 лет наблюдалось снижение риска рецидива и смерти от РМЖ на 30% у пациентов, получавших ПХТ, в сравнении с пациентами, не получавших ее. Среди женщин, чей возраст был ниже 50 лет, применение ПХТ снизило вероятность ежегодного рецидива и смерти до 37% и 30% соответственно, а абсолютное число выживших за 15 лет превысило прежний показатель выживаемости за 5 лет (10% в сравнении с 4,7%). Среди женщин в возрастном диапазоне 50–69 лет за 15 лет ежегодный риск рецидива и смерти от РМЖ был снижен на 19% и 12% соответственно. Пропорциональное снижение риска рецидива и смертности от РМЖ было сходным как у пациентов с вовлечением в процесс ЛУ, так и без него. Однако

абсолютный положительный эффект наблюдался у пациентов, имевших пораженные ЛУ. Кроме того, было доказано, что наибольший эффект от адъювантной химиотерапии проявился в первые несколько лет от ее начала.

Дополнительная группа исследований показала, что адъювантная химиотерапия была эффективна у пациентов как с эстроген-позитивными, так и с эстроген-негативными формами рака. И все же наибольшая абсолютная польза была у пациентов с эстроген-негативной формой РМЖ. Данные исследований группы В (Cancer and Leukemia Group B – CALGB) среди женщин с РМЖ и пораженными ЛУ показали больший эффект от химиотерапии в случае эстроген-негативной формы заболевания, в сравнении с эстроген-позитивной. Было выявлено существенное снижение абсолютного риска рецидива и смертности, обусловленной РМЖ, на 12,3% и 9,2% соответственно у пациентов моложе 50 лет и на 8,6% и 6,1% соответственно у пациентов в возрасте 50–69 лет.

Принятие решения о проведении адъювантной химиотерапии главным образом основывается на вероятности рецидива и предполагаемого положительного эффекта от терапии. Вероятность рецидива в долгосрочной перспективе, составляющая 10% и менее, часто является показанием для назначения адъювантной химиотерапии.

Клинко-патоморфологические характеристики опухоли, влияющие на выживаемость на ранней стадии РМЖ, включают в себя: размер опухоли, наличие вовлеченных ЛУ, степень дифференцировки опухолевых клеток, наличие экспрессии эстрогеновых, прогестероновых и HER2-рецепторов, а также наличие инвазии в лимфатические и/или кровеносные сосуды.

Некоторые руководства (St. Gallen, ESMO, NCCN, NIN), основывающиеся на доказательной базе, дают указания в отношении применения адъювантной химиотерапии у пациентов с РМЖ на ранней стадии. К примеру, в руководстве St. Gallen утверждается, что адъювантная химиотерапия не показана пациентам с РМЖ низкого риска: без поражения ЛУ, при размере опухоли до 2 см, 1-й степени злокачественности, наличии эстроген- и прогестерон-позитивных рецепторов, HER2-негативных, в возрасте старше 35 лет, а также при отсутствии

инвазии сосудов. Все остальные пациенты, не подходящие по этим критериям, считаются нуждающимися в адьювантной химиотерапии ввиду высокого (более 10%) риска отдаленного рецидива. Adjuvant! Online является независимым валидированным веб-приложением для оценки риска рецидива и смертности. Основываясь на множестве клинических и патоморфологических параметров, данная программа предоставляет приблизительный расчет риска рецидива и смерти от РМЖ на ранней стадии. Она учитывает влияние сопутствующих заболеваний при определении пользы и эффекта от различных схем терапии. Тем не менее есть основания предполагать, что программа переоценивает результаты предполагаемого лечения, т. к. не принимает во внимание такой ключевой момент, как наличие HER2-рецепторов.

Описываемые ранее руководства и Adjuvant! Online не могут выявить значимые различия, существующие у пациентов с одной и той же стадией и степенью тяжести РМЖ. Несколько независимых исследовательских групп провели крупномасштабное профилирование экспрессии генов при помощи технологии Microarray\* для создания нового, более эффективного и индивидуализированного метода формирования генных профилей. Данный метод поможет более точно оценить риск рецидива заболевания, что приведет к более рациональному назначению адьювантной химиотерапии.

## Молекулярные подтипы

Более 10 лет назад Perou [2000], Sorlie [2001] и др. наглядно показали, что РМЖ с эстроген-позитивными и РМЖ с эстроген-негативными рецепторами являются совершенно разными заболеваниями на молекулярном уровне. В дополнение к сказанному, иерархический кластерный анализ генов, демонстрирующий большую вариацию среди образцов различных опухолей, нежели разных образцов одной опухоли (так называемые «внутренние» (intrinsic) гены), выявил по меньшей мере 4 молекулярных подтипа РМЖ, а именно: люминальный, HER2-позитивный, базально-подобный, нормально-подобный. Множественные независимые исследования показали, что РМЖ с люминальным А подтипом (высокая экспрессия эстрогеновых рецепторов и генов, регулирующих уровень эстрогеновых

рецепторов) имеет низкий риск раннего рецидива заболевания.

Помимо прогностической значимости внутренняя (intrinsic) молекулярная субклассификация опухоли, вероятно, может предсказывать ее чувствительность к химиотерапии [Hu, 2006]. Существуют исследования, оценивающие связь между молекулярными подтипами опухоли и частотой полного патоморфологического ответа (pCR) на неоадьювантную химиотерапию. По данным этих исследований сообщается, что наибольший pCR наблюдается при базальном подтипе РМЖ (30–40%) и HER2-позитивном подтипе (33–55%), в то время как уровень pCR при люминальном В и люминальном А подтипах значительно ниже (1–15% и 0–7% соответственно).

Необходимо отметить, что молекулярная классификация имеет некоторые ограничения, т. к. в 30% случаев РМЖ нельзя отнести ни к одному из 4 подтипов. Точное число истинных молекулярных подтипов на данный момент окончательно неизвестно, ожидается, что с развитием новых технологий и более глубоким пониманием биологии опухоли данная классификация будет улучшаться. В частности, данные иммуногистохимического анализа показали, что трижды негативный подтип РМЖ делится на несколько различных по молекулярной структуре подтипов, что в будущем, возможно, будет полезно учитывать в клинической практике и при подборе терапии [Curtis, 2012].

## Прогностический аспект генных профилей

Помимо открытия гетерогенности РМЖ создание генных профилей с помощью технологии Microarray позволило определять прогноз индивидуально у каждого больного и, главное, выявить тех пациентов, которые не нуждаются в адьювантной химиотерапии [Weigelt, 2010]. Первоначально прогнозы основывались на эмпирическом подходе – у пациентов как с неблагоприятным, так и с благоприятным исходами составлялись генные профили, после чего были определены наборы генов, которые четко различались у пациентов с неблагоприятным и благоприятным исходами. Позже были проведены исследования, в которых прогноз опирался на гипотезу, основанную на

данных экспериментов *in vivo* или *in vitro*, которые в последующем апробировались на образцах ткани РМЖ [Kim, 2010].

За последнее десятилетие использовалось множество вариантов генных профилей. У генных профилей так называемого первого поколения есть ряд общих особенностей. Несмотря на то, что в каждом варианте генного профиля содержится различный набор генов, все профили включают в себя особую популяцию генов, отвечающих за пролиферацию опухоли. Высокая экспрессия этих генов ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [Wigarati, 2008]. С учетом того, что уровни экспрессии генов, отвечающих за пролиферацию опухоли, как правило, высокие в ER-рецептор-негативных опухолях, генные сигнатуры данной формы РМЖ почти всегда говорят о неблагоприятном прогнозе. В случае ER-рецептор-позитивной формы РМЖ наиболее сильным прогностическим фактором остается степень экспрессии пролиферативных генов. Основываясь на этих особенностях, можно предположить, что большинство вышеуказанных генных профилей в целом коррелирует с ответом на традиционную химиотерапию [Iwamoto, 2011]. Поэтому высокопролиферативные опухоли лучше отвечают на химиотерапию. Тем не менее генные профили не предсказывают, какую именно схему и режимы химиотерапии лучше использовать в конкретном случае.

На начальных этапах развития генных профилей существовало мнение, что в определении прогноза на ранних стадиях РМЖ профили могут полностью заменить общепринятые клинико-патоморфологические характеристики опухоли, традиционно использующиеся для этого. Обширные мета-анализы в данной области показали, что генные профили лишь дополняют, но никак не заменяют такие общепринятые характеристики опухоли, как ее размер, состояние ЛУ, которые независимо несут в себе информацию о прогнозе заболевания [Desmedt, 2008]. К тому же генные профили первого поколения могут более точно предсказать вероятность рецидива лишь на первые 5 лет с момента постановки диагноза. Для отдаленных рецидивов точность генного прогноза снижается. И, наконец, есть явные свидетельства того, что прогностическая ценность генных профилей первого

поколения сопоставима с полуколичественным и централизованным (высокотехнологичным) анализом экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, HER2 и Ki-67 [Cuzick, 2011].

## 70-генный профиль

70-генный профиль, также известный как MammaPrint, был первым одобренным FDA (U.S. Food and Drugs Administration) генным профилем, основанным на технологии Microarray. Данный профиль может использоваться для определения прогноза у пациентов с 1-й и/или 2-й стадиями инвазивного РМЖ и pN0/pN1 [Sapino, 2014; Mook, 2009]. Данный генный профиль был первым, где использовалась РНК (RNA) из свежемороженой опухолевой ткани. А с 2012 г. данный профиль можно было определить, используя ткань опухоли, фиксированную формалином и залитую парафином. Изучение профиля начиналось с эмпирического анализа по технологии Microarray, проведенной у 78 пациентов с РМЖ, не получавших адъювантную системную терапию. Все пациенты были моложе 55 лет, размер опухоли был до 5 см, а ЛУ не были поражены. Если у пациента возникали отдаленные метастазы в первые 5 лет от установления диагноза, то прогноз считался неблагоприятным, и, наоборот, хорошим, если в этот период метастазов не было. При контролируемом анализе 25 тыс. генов по технологии Microarray было найдено как минимум 70 генов, которые могли бы точно определить прогноз для этих пациентов. Данные дальнейших исследований групп пациентов с РМЖ, полученные ретроспективным путем, показывают способность MammaPrint определять прогноз как для ЛУ-негативных, так и ЛУ-позитивных форм рака, а также для пациентов с HER2-позитивной формой РМЖ [Mook, 2009; Knave, 2010]. Прогностические подгруппы РМЖ, которые выделяются при MammaPrint исследовании, в целом коррелируют с чувствительностью к химиотерапии – пациенты с высоким риском (по данному исследованию) имеют наибольший положительный ответ на химиотерапию. Тем не менее MammaPrint не позволяет определить чувствительность к различным схемам химиотерапии. Главный недостаток MammaPrint заключается в том, что этот профиль практически неспособен сделать прогноз

пациентам с ER-рецептор-негативной формой РМЖ (лишь до 5% пациентов с этой формой рака были классифицированы как пациенты с хорошим прогнозом) [Buysse, 2006]. Реальная клиническая ценность MammaPrint изучается в III фазе проспективного исследования EORTC10041|BIG 3-04 MINDACT, результаты которого будут представлены в 2017 г.

## **Шкала рецидива или тест OncoType DX**

Параллельно с разработкой генных профилей, основанных на технологии Microarray, Paik [2004] разработал тест OncoType DX. В его основе лежит количественная полимеразно-цепная реакция с обратной транскриптазой, что позволяет создать профильную сигнатуру, учитывающую экспрессию 21 гена (16 раковых генов и 5 референтных генов). Тест может быть проведен с помощью РНК (RNA), полученной из образца тканей, фиксированных формалином и залитых парафином. OncoType DX позволяет определить числовое значение шкалы рецидива (recurrence score – RS) для предсказания риска отдаленного рецидива заболевания (до 10 лет) у пациентов с ER-рецептор-позитивным РМЖ без поражения ЛУ. Данный тест был разработан на основании анализа клинических данных NSABP (B-20). Позже тест был подтвержден исследованием NSABP (B-14). Данная шкала рецидива (RS) варьируется в пределах значения от 0 до 100, являясь независимым прогностическим фактором для пациентов с ER-рецептор-позитивным РМЖ без поражения ЛУ, получавших адъювантную терапию тамоксифеном. По данной шкале пациентов можно разделить на 3 категории: низкого риска ( $RS < 18$ ), промежуточного риска ( $RS 18–31$ ), высокого риска ( $RS > 31$ ). Данные группы коррелируют с 10-летним показателем рецидива заболевания – 7%, 14% и 30% соответственно. Оптимальная лечебная тактика по отношению к группе промежуточного риска окончательно не разработана и изучается в клиническом исследовании TAILORx. В этом испытании у пациентов с ER-рецептор-позитивной формой РМЖ без поражения ЛУ (pN0) после проведения хирургического вмешательства был пересмотрен риск отдаленного рецидива заболевания. Пациенты разделились на новые категории

риска: низкий риск ( $RS < 11$ ), промежуточный риск ( $RS$  от 11 до 25) и высокий риск ( $RS > 25$ ). Пациентам с промежуточным риском рецидива ( $R 11–25$ ) было назначено лечение в соответствии с принципом рандомизации: или только гормональная терапия, либо гормонотерапия с предварительной химиотерапией. В 2015 г. были опубликованы превосходные результаты применения одной гормонотерапии у пациентов низкого риска ( $RS < 11$ ) за 5 лет независимо от возраста, размера и степени злокачественности опухоли. Авторы исследования пришли к заключению, что пациентов в низкой группе риска можно безопасно вести без химиотерапии [Sparano et al., 2015]. Главные результаты в группе промежуточного риска все еще ожидаются. Другие анализы также показали, что RS в целом коррелирует с положительным эффектом от химиотерапии у пациентов с ER-рецептор-позитивной формой РМЖ [Paik, 2006]. Однако сама шкала риска (RS) не обладает предиктивной (предсказательной) значимостью в определении той или иной схемы и режима химиотерапии. Также шкалу риска (RS) нельзя использовать в подгруппе HER2-позитивного РМЖ ввиду того, что HER2 является одним из 21 генов, включенных в OncoType DX.

За последние несколько лет тест OncoType DX был фактически ретроспективно валидизирован среди пациентов, имеющих до 3 метастатических ЛУ, для тех, у которых поражение ЛУ было под вопросом, и лечившихся ингибиторами ароматазы [Albain, 2010; Dowsett, 2010].

Хотя прогностическая ценность теста OncoType DX широко, но ретроспективно валидизирована, существуют наглядные примеры того, что RS коррелирует с некоторыми клинико-морфологическими характеристиками заболевания, но некоторые из них, например, размер опухоли, состояние ЛУ и даже гистологическая степень злокачественности опухоли не зависят от RS [Habel, 2006; Tang, 2011]. Как считают Tang et al. [2010], диагностическая модель, сочетающая в себе традиционные клинико-морфологические факторы и RS, может быть более прогностически значимой, чем одна RS.

## **76-генный профиль**

76-генный профиль, также известный как профиль (сигнатура) Veridex, был создан на основе

анализа данных, полученных методом Microarray, у 115 пациентов с РМЖ, среди которых 80% составляли пациенты с ER-позитивной формой РМЖ. В противоположность 70-генной сигнатуре-профилю MammaPrint, пациенты с ER-рецептор-позитивной и ER-негативной формами РМЖ рассматривались отдельно. Это позволило выявить 60 генов у пациентов с ER-рецептор-позитивной формой РМЖ и 16 генов у пациентов с ER-негативной формой, которые могут предсказывать развитие отдаленных метастазов за 5 лет [Wang et al., 2005]. Суммарно все 76 генов были использованы в создании генного профиля у 171 пациента с РМЖ без поражения ЛУ. 76-генный предиктор оказался сильным прогностическим фактором возникновения метастазов за первые 5 лет от момента установления диагноза. Основным недостатком данного генного профиля – его временная зависимость из-за необходимости исследовать только свежую или замороженную ткань. Уровень доказательности 76-гене по ESMO по оценке прогноза соответствует III баллам. 16-генный профиль, созданный для ER-негативной формы РМЖ, может не предсказывать исход заболевания у пациентов с трижды негативным РМЖ [Wirapati, 2008].

### **Genomic Grade Index (GGI)**

В 2006 г. Sotiriou et al. разработали Genomic Grade Index (GGI). Он основывался на оценке экспрессии 97 генов, которые были отобраны путем сравнения экспрессии опухолей 2-й гистологической степени злокачественности с опухолями 1-й степени злокачественности (с помощью ДНК Microarray). Важно отметить, что данный метод позволяет разделить ER-позитивный РМЖ 2-й степени злокачественности (G2) стадии на 2 подтипа: 1) подобный 1-й степени злокачественности (G1) стадии (низкая частота отдаленного метастазирования) и 2) подобный 3-й степени злокачественности (G3), т. к. его агрессивное клиническое течение похоже на течение опухолей категории G3. Подобно MammaPrint, GGI также коррелирует с положительным эффектом от химиотерапии – у пациентов с 3-й степенью злокачественности по GGI эффект от традиционной химиотерапии неоспоримо выше, чем у пациентов с 1-й степенью по GGI [Liedtke, 2009]. Для данного профиля характерны те же ограничения, что и для генных профилей первого поколения.

### **PAM 50**

Тест PAM 50, также известный как Prosigna, изначально создавался для выявления подтипов РМЖ [Parker, 2007], но позже его стали применять и для определения вероятности рецидива заболевания [Grant, 2014]. PAM 50 создавался для пациентов, получавших адъювантную химиотерапию тамоксифеном. PAM 50 ROR (PAM 50 risk of recurrence) подсчитывается на основании экспрессии профиля 50 избранных генов у всех 4-х биологических подтипов РМЖ, баллов пролиферации (набор из 18 генов) и размера опухоли [Filipits]. Данная шкала позволяет определить у пациентов низкий, промежуточный и высокий риск рецидива и также имеет дальнейшие перспективы для развития. Препараты опухоли могут быть фиксированы формалином и залиты парафином. Данный тест был одобрен FDA в 2013 г. Важным открытием было то, что шкала PAM 50 ROR позволяет весьма успешно подразделять пациентов на 3 группы риска рецидива между 5 и 15 годами с момента постановки диагноза. Данная возможность появилась благодаря результатам 8-го исследования в Австрийской группе по исследованию РМЖ (ABCSCG-8). Исходя из вышесказанного, данный генный профиль более практичен в определении риска отдаленного рецидива заболевания, чем OncoType DX или MammaPrint.

### **Breast Cancer Index (индекс РМЖ)**

Индекс РМЖ (the Breast Cancer Index (BCI)) – это еще один из генных профилей второго поколения, который является прогностическим маркером для пациентов с эстроген-рецептор-позитивной формой РМЖ ранней стадии, которые получали либо не получали тамоксифен. Этот метод основан на количественной обратной полимеразной цепной реакции (использование обратной транскриптазы), он определяет степень экспрессии двух генов – HOXB13 и IL17BR (H/I). С его помощью можно разделить пациентов на 3 группы по риску развития рецидива (низкий, средний и высокий) [Zhang, 2013]. По данным Стокгольмского исследования (Stockholm study), BCI можно использовать для оценки как раннего, так и отдаленного риска рецидива заболевания. В вышеуказанном исследовании среди 317 пациентов с эстроген-рецептор-позитивным РМЖ без вовлечения ЛУ (pN0), получавших адъювантную

терапию тамоксифеном, пациенты в группе низкого риска рецидива по BCI имели крайне низкий риск рецидива не только через 5 лет с момента операции, но и в промежутке от 5 до 10 лет.

## EndoPredict

Это самый последний генный профиль второго поколения. Как и большинство генных профилей первого и второго поколений, EndoPredict используется у пациентов с эстроген-рецептор-позитивной, HER2-негативной формой РМЖ. Данный профиль был разработан на основании анализа 964 образцов РМЖ, откуда были выделены 8 раковых и 4 контролирующих гена. Экспрессия этих 12 генов была подвергнута анализу с помощью количественной обратной полимеразной цепной реакции, что позволило подразделить пациентов на 2 группы по риску рецидива [Filipits, 2011]. Тест был валидирован на основании ABCSG-6 и ABCSG-8 исследований, в которых пациенты с эстроген-рецептор-позитивной, HER2-негативной формой РМЖ без или с вовлечением ЛУ получали тамоксифен [Dubsky, 2012]. В дополнение к сказанному с помощью теста EndoPredictClin, сочетающего шкалу EndoPredict с размером опухоли и состоянием ЛУ в линейной модели, можно выделить подгруппу пациентов с крайне благоприятным долгосрочным прогнозом после 5-летней гормональной терапии, что делает данный тест полезным при оценке риска отдаленного рецидива [Dubsky, 2013].

## Согласованность молекулярных профилей

Fan et al. (2006) проанализировали отдельно взятые данные 295 препаратов опухолевой ткани и применили 5 моделей, основывающихся на экспрессии опухолевых генов (внутренне присущие РМЖ подтипы, тест MammaPrint, сигнатура раневого ответа (Wound Response), OncoType DX и двухгенный индекс (BCI)), у пациентов, получавших тамоксифен. Четыре модели имели сходство при определении групп риска. К примеру, HER2 неэкспрессирующий, базально-подобный и люминальный В подтипы РМЖ по данным MammaPrint, OncoTypeDX и по сигнатуре раневого ответа (Wound Response) классифицировались почти во всех случаях как заболевание с неблагоприятным исходом.

Лишь одна модель, изученная Fan, не смогла определить значимые различия в прогнозе заболевания у пациентов данной выборки. Эта модель – двухгенный индекс (H/I).

Также существуют 2 дополнительных исследования, позволяющих оценить точность двухгенного индекса (BCI) в предсказании исхода заболевания у пациентов с эстроген-рецептор-позитивным РМЖ без поражения ЛУ. Судя по первому исследованию, Reid (2005) наглядно показал, что двухгенный тест не справляется с определением прогноза. А судя по исследованию Goetz (2006), пропорция H/I имеет большую ценность в предсказании безрецидивной выживаемости пациентов. Возможное объяснение этим двум противоречиям может заключаться в том, что данная модель BCI основывается на анализе лишь двух генов, и это приводит к большей зависимости теста от оборудования. В случае анализа большего количества генов зависимость от технических особенностей аппаратуры снижается.

С учетом данных множества исследований, заключавшихся в определении генных профилей как первого, так и второго поколения у одних и тех же пациентов с ранней стадией РМЖ, можно полагать, что, несмотря на различные алгоритмы и незначительное количество одинаковых генов, прогноз у большинства пациентов был сходным. Поэтому можно сделать вывод о том, что, несмотря на различные генные последовательности, используемые в предсказании исхода заболевания, все генные профили выявляют общие биологические особенности опухоли, что позволяет надежно разграничивать группы пациентов с РМЖ с различным прогнозом.

## Генные профили и ответ на химиотерапию

Предиктивная (предсказывающая) значимость генных профилей (сигнатур) оценивалась главным образом в ключе неoadъювантной химиотерапии. Несколько небольших исследований дают основания предполагать, что в случае РМЖ, высокочувствительного к химиотерапии, профили экспрессии генов будут отличаться от тех, при которых опухоль менее чувствительна к химиотерапии. К примеру, Ayers et al. (2004) провели проспективное исследование, в котором образцы опухоли

были взяты после трепан-биопсии у 133 пациентов с РМЖ 1-й, 2-й, 3-й стадий до неоадьювантной системной терапии. Затем пациенты получали предоперационное лечение – еженедельный прием паклитаксела в комбинации с флуороурацилом, доксорубицином и циклофосфамидом. На основании анализа данных первых 82 пациентов был разработан 30-генный предиктор для определения ответа опухоли на лечение. 30-генный предиктор оказался более точным в предсказании полного патоморфологического ответа (pCR) на лечение, чем стандартные клинические факторы: возраст, степень злокачественности, эстроген-рецепторный статус (92% и 61% соответственно). Эти результаты нуждаются в дальнейшей валидации в других независимых и более крупных исследованиях. На сегодняшний день в клинической практике не существует такого мультигенного предиктора, который позволил бы предсказать ответ на различные химиотерапевтические режимы или отдельные препараты.

## Заключение

Несомненно, благодаря успехам молекулярной онкологии стало возможным углубить понимание сложной природы РМЖ, что нашло значимое применение в клинической практике. Появились новые молекулярные классификации РМЖ, оставившие далеко позади традиционную морфологическую онкологию. Тем не менее необходимо использовать новые молекулярные методы совместно с классическими клинико-морфологическими характеристиками, поскольку последние обладают независимой прогностической надежностью при раннем РМЖ в мультифакторных моделях.

Все доступные на сегодня модели имеют как положительные, так и отрицательные стороны, и их необходимо обсуждать с пациентами. Первое поколение генных профилей показывает, что примерно половина пациентов с эстроген-рецептор-позитивной, HER2-негативной формой РМЖ имеют невысокий риск раннего отдаленного рецидива, а польза от адьювантной химиотерапии крайне мала, если вообще имеется. Однако данные профили не могут дать информацию об отдаленном (после 5 лет) прогнозе заболевания. Более современное – второе поколение генных профилей имеет

некоторые преимущества, к примеру, у пациентов с эстроген-рецептор-позитивной HER2-негативной формой РМЖ риск отдаленного рецидива прогнозируется лучше. Однако в данной группе пациентов наиболее точное определение прогноза раннего и отдаленного рецидивов может дать комбинация методов, такие как EndoPredicClin и Prosigma. Также клинико-морфологические особенности опухоли и ее размер должны учитываться вместе, а не отдельно, что помогает более индивидуально назначать адьювантную терапию (**табл. 1**).

В ожидании результатов крупных проспективных исследований MINDACT, TAILORx, RxPONDER и OPTIMA все основные руководства рекомендуют использовать геномные методы в случае, если потенциальную пользу от адьювантной химиотерапии определить трудно, основываясь лишь на клинико-морфологических факторах.

### Ключевые заключения

- Ранее РМЖ рассматривался как заболевание с различными морфологическими особенностями и различной экспрессией эстрогеновых, прогестероновых и HER2-рецепторов.
- Анализ экспрессии генов выявил индивидуальные черты, присущие различным видам РМЖ, имеющим свою собственную модель развития и по-разному реагирующим на лечение.
- Первое поколение генных профилей имеет общее свойство – разграничивать эстроген-позитивный, HER2-негативный РМЖ на подгруппы в зависимости от расположения пролиферативных генов. В дальнейшем крайне необходимы биомаркеры, имеющие предиктивную ценность.
- Классические клинико-морфологические методы обследования должны быть интегрированы с новыми молекулярными методами для принятия решения о проведении адьювантной химиотерапии, особенно в тех случаях, когда эффект от этой терапии остается спорным.
- Лечение пациентов с низкопролиферативной опухолью при ее больших размерах окончательно не определено, т. к. сохраняется значительный риск рецидива в долгосрочной перспективе, при этом ожидаемый эффект от химиотерапии может быть недостаточным ввиду слабой пролиферативной активности опухоли.



**Таблица 1.** Наиболее распространенные и доступные генные профили для РМЖ

	MammaPrint	OncoTypeDX	Breast Cancer Index	Mapquant DX	PAM 50 ROR	EndoPredict
Компания	Agendia	Genomic Health	Biothernostics	Ipsogen	NanoString	Sividon
Объект анализа	Анализ 70 генов	21 последовательность генов	Соотношение двух генов H/I и индекс молекулярного соотношения	Геномный уровень	Анализ 50 генов	Анализ 12 генов
Образец опухоли	Свежая, замороженная или FFPE	FFPE	FFPE	Свежая, замороженная или FFPE	FFPE	FFPE
Методика	ДНК microarray или qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	ДНК microarray или qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR
Клиническое применение	Дает прогноз при отсутствии поражения ЛУ, размере опухоли менее 5 см, на стадии 1-2 и в возрасте моложе 61 года	Определяет вероятность рецидива при ER+ и без поражения ЛУ у пациентов, получающих тамоксифен	Определяет риск рецидива при ER+ и вероятность положительного ответа на терапию тамоксифеном	Позволяет разделить по молекулярной структуре РМЖ с ER+ и 2 стадией заболевания	Изначально создан для разделения РМЖ на подтипы. Также используется для определения вероятности рецидива	Определяет вероятность рецидива при ER+ HER2
В чем выражается результат	Деление на положительный и отрицательный прогноз	Балльная шкала	Балльная шкала	Деление на GGI I или GGI III	Балльная шкала	Деление на высокий и низкий риск
Уровень доказательности	II	I	III	III	I	I
Одобрение FDA	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Нет
Сокращения: ER+ - эстроген-рецептор-позитивный FDA – U.S. Food and Drug Administration FFPE – formalin fixed paraffin embedded – фиксированный формалином, залитый парафином GGI – Genomic Grade Index qRT-PCR – quantitative reverse transcription polymerase chain reaction – количественная обратная полимеразная цепная реакция						

Сейчас одним из самых трудных вопросов для клиницистов является выбор стратегии для пациентов с «благоприятной» биологией и большой массой опухоли. При использовании одной гормональной терапии эти пациенты имеют высокий риск отдаленного метастазирования [Saghatchian, 2009]. Однако не ожидается и значимого положительного эффекта от адъювантной химиотерапии при высоком риске ранних и отдаленных токсических последствий терапии.

В целом при принятии решения о проведении адъювантной химиотерапии необходимо учитывать по возможности как общепринятые клиничко-морфологические особенности опухоли, так и данные новых молекулярных (геномных) методов. Необходимо детально обсуждать с каждым пациентом все вопросы, касающиеся риска рецидива, токсических эффектов от терапии, коморбидных состояний, вероятности успеха лечения и, что очень важно, учитывать предпочтения самого пациента.

## Литература

1. Albain KS, Barlow WE, Shak S et al.; Breast Cancer Intergroup of North America. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen- receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 55-65.
2. Ayers M, Symmans WF, Stec J et al. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 2284-2293.
3. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*, 2006, 295: 1658-1667.
4. Bogaerts J, Cardoso F, Buysse M et al. TRANSBIG consortium. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol*, 2006, 3: 540-551.
5. Buysse M, Loi S, van't Veer L et al. TRANSBIG Consortium. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with nodenegative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98: 1183-1192.
6. Carlson RW, Anderson BO, Burstein HJ et al. Invasive breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 2007, 5: 246-312.
7. Clarke M. Meta-analyses of adjuvant therapies for women with early breast cancer: the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group overview. *Ann Oncol*, 2006, 17(Suppl 10): 59-62.
8. Curtis C, Shah PS, Chin SF et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*, 2012, 486: 346-352.
9. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67 and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the genomic health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 4273-4278.
10. Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 5158-5165.
11. Desmedt C, Piette F, Loi S et al; TRANSBIG Consortium. Strong time dependence of the 76-gene prognostic signature for node-negative breast cancer patients in the TRANSBIG multicenter independent validation series. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 3207-3214.
12. Dowsett M, Cuzick J, Wale C et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 1829-1834.
13. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG). The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/FIER2- breast cancer patients. *Br J Cancer*, 2013, 109: 2959-2964.
14. Dubsy PC, Jakesz R, Mlineritsch B et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 722-728.
15. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Comparison between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome in 100,000 randomised women in 123 randomised trials. *Lancet*, 2012, 379: 432-444.
16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005, 365: 1687-1717.
17. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 1995, 352: 930-942.
18. Fan C, Oh DS, Wessels L et al. Concordance among gene-expression- based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355: 560-569.
19. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M et al.; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 1298-1305.
20. Filipits M, Rudas M, Jakesz R et al. EP Investigators. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, FIER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 6012-6020.

- 21.** Gnant M, Filipits M, Greil R et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol*, 2014, 25: 339-345.
- 22.** Goetz MP, Suman VJ, Ingle JN et al. A two-gene expression ratio of homeobox 13 and interleukin-17B receptor for prediction of recurrence and survival in women receiving adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 2080-2087.
- 23.** Habel LA, Shak S, Jacobs MK et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res*, 2006, 8: 25.
- 24.** Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*, 2006, 7: 96.
- 25.** Iwamoto T, Bianchini G, Booser D et al. Gene pathways associated with prognosis and chemotherapy sensitivity in molecular subtypes of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103: 264-272.
- 26.** Jackisch C, Harbeck N, Huober J et al. 14<sup>th</sup> St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015: evidence, controversies, consensus – primary therapy of early breast cancer: opinions expressed by German experts. *Breast Care (Basel)*, 2015, 10: 211-219.
- 27.** Kelly CM, Hortobagyi GN. Adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer: what, when, and for whom? *Surg Oncol Clin N Am*, 2010, 19: 649-668.
- 28.** Kim C, Paik S. Gene-expression-based prognostic assays for breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7: 340-347.
- 29.** Knauer M, Cardoso F, Wesseling J et al. Identification of a low-risk subgroup of HER-2-positive breast cancer by the 70-gene prognosis signature. *Br J Cancer*, 2010, 103: 1788-1793.
- 30.** Knauer M, Mook S, Rutgers EJ et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 120: 655-661.
- 31.** Liedtke C, Hatzis C, Symmans WF et al. Genomic grade index is associated with response to chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 3185-3191.
- 32.** Mook S, Schmidt MK, Viale G et al.; TRANSBIG Consortium. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 116: 295-302.
- 33.** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, V.1. 2010. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf). Accessed January 19, 2010.
- 34.** National Institutes of Health Consensus Development Panel. Adjuvant therapy for breast cancer. NIH Consensus Statement, 2000, 17: 1-35.
- 35.** Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 2716-2725.
- 36.** Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2817-2826.
- 37.** Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 3726-3734.
- 38.** Parker JS, Mullins M, Cheang MC et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 1160-1167.
- 39.** Perou CM, Srdlje T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000, 406: 747-752.
- 40.** Pusztai L, Mazouni C, Anderson K et al. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist*, 2006, 11: 868-877.
- 41.** Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 980-991.
- 42.** Reid JF, Lusa L, De Cecco L et al. Limits of predictive models using microarray data for breast cancer clinical treatment outcome. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97: 927-930.
- 43.** Ribnikar D, Cardoso F. Tailoring chemotherapy in early-stage breast cancer: based on tumor biology or tumor burden? ASCO Educational book, 2016: 31-37.
- 44.** Saghatchian M, Mook S, Pruneri G et al. Combining genomic profiling (70-gene MammaPrint) with nodal

status allows to classify patients with primary breast cancer and positive lymph nodes (1-9) into very distinct prognostic subgroups that could help tailor treatment strategies. *Cancer Res*, 2009, 69: a102.

**45.** Sapino A, Roepman P, Linn SC et al. MammaPrint molecular diagnostics on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *J Mol Diagn*, 2014, 16: 190-197.

**46.** Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2015, 26(Suppl 5): v8-v30.

**47.** Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*, 2009, 360: 790-800.

**48.** Sotiriou C, Wirapati P, Loi S et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98: 262-272.

**49.** Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*, 2015, 373: 2005-2014.

**50.** Sprlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 10869-10874.

**51.** Tang G, Cuzick J, Wale C et al. Recurrence risk of node-negative and ER-positive early-stage breast cancer patients by combining recurrence score, pathologic

and clinical information: a meta-analysis approach. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (suppl; abstr 509).

**52.** Tang G, Shak S, Paik S et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 127: 133-142.

**53.** Vana't Veer U, Dai H, van de Vijver MJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*, 2002, 415: 530-536.

**54.** Wang Y, Klijn JG, Zhang Y et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet*, 2005, 365: 671-679.

**55.** Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol*, 2010, 220: 263-280.

**56.** Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res*, 2008, 10: R65.

**57.** Zhang V, Schnabel CA, Schroeder BE et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 4196-4205.