

На правах рукописи



Брагина Ольга Дмитриевна

**ОЦЕНКА ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПАРАМЕТРОВ
У БОЛЬНЫХ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – онкология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Томск - 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский научно-исследовательский институт онкологии»

Научный руководитель: Слонимская Елена Михайловна,
доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант: Завьялова Марина Викторовна,
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Константинова Мария Михайловна,
доктор медицинских наук, заместитель
директора по лечебной работе, главный врач
ФГБУ «Институт хирургии
им. А.В. Вишневского» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Надеев Александр Петрович
доктор медицинских наук, профессор
кафедры патологической анатомии ГБОУ
ВПО «Новосибирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации


Ведущая организация: ФГБНУ «Российский онкологический научный центр
им. Н. Н. Блохина», г. Москва

Защита состоится «__» _____ 2014 г. в __ часов на заседании
диссертационного совета Д 001.032.01 при ФГБНУ «Томский НИИ онкологии»
(634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Томский НИИ
онкологии».

Автореферат разослан «__» _____ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

 Фролова И.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В современной клинической практике для выбора тактики лечения у больных раком молочной железы (РМЖ) широко используется молекулярно-генетическая классификация, созданная С.М. Perou и Т. Sorlie в 2001 году (Perou С.М. et al., 2001). Согласно данной классификации все опухоли делятся на РЭ-позитивные (люминальные типы А и В) и РЭ-отрицательные (Her-2/neu-позитивный тип, трижды негативный рак и опухоли, подобные нормальной ткани молочной железы) (Park Y.H. et al., 2011).

Трижды негативный рак (ТНР) занимает особое место. Этот вид опухоли встречается в 10–20% случаев, преимущественно у молодых женщин, средний возраст которых составляет 40–50 лет (Foulkes W.D. et al., 2010), часто ассоциируется с мутацией гена BRCA1 (Oonk A.M. et al., 2012), имеет специфический характер метастазирования (чаще в легкие и головной мозг) (Dogan B.E. et al., 2012), агрессивное течение и неблагоприятный прогноз в отношении безрецидивной (БРВ) и общей (ОВ) выживаемости (Kennecke H. et al., 2010).

Наиболее существенной характеристикой трижды негативного рака является отсутствие мишеней воздействия для проведения гормонотерапии и таргетной терапии герцептином, в отличие от люминальных и Her-2/neu-позитивного типов опухоли (Crown J. et al., 2012), что обусловлено отрицательной экспрессией к рецепторам стероидных гормонов (РЭ и РП) и к Her-2/neu.

С этих позиций основным методом системного лечения данной категории пациентов является химиотерапия (Joensuu H., Gligorov С.Ј., 2012). Активно применяются различные схемы с включением антрациклинов (FAC, AC), таксанов (Т-FAC, AC-Т, таксотер в монорежиме), препаратов платины (цисплатин в монорежиме, цисплатин и доксорубин) и капецитабина (FEC, капецитабин в монорежиме) (Isakoff S., 2010; Brouckaert O. et al., 2012). Несмотря на разнообразие применяемых препаратов стандартных подходов в выборе схемы для больных ТНР сегодня нет.

В последние годы особое внимание уделяется проведению химиотерапии в неоадьювантном режиме (НАХТ) (Minckwitz G. et al., 2012; Foluso O. et al., 2013), что позволяет не только уменьшить размеры первичного опухолевого узла, тем самым увеличив количество выполняемых органосохраняющих операций, но и оценить чувствительность опухоли к проводимому лечению за достаточно небольшой промежуток времени (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, 2012). Следует отметить, что далеко не всегда достижение даже высоких показателей непосредственной эффективности ассоциируется у больных ТНР с благоприятным исходом заболевания, и только полная морфологическая регрессия позволяет говорить о лучшем прогнозе в отношении безрецидивной и общей выживаемости, практически сходном с таковым при РЭ+опухолях (Balko J.M. et al., 2013; Zhang J. et al., 2013).

Все вышесказанное свидетельствует о том, что при определении тактики лечения необходимо опираться на данные, использование которых позволяло бы предполагать не просто эффективность химиотерапии, а достижение полных морфологических регрессий. К сожалению, такие традиционно анализируемые клинко-морфологические параметры, как возраст больной, состояние менструальной функции, распространенность опухолевого процесса (Masuda H. et al., 2011), гистологический тип опухоли, степень ее злокачественности (Reis-Filho J.S., Milanezi F., 2006), чаще рассматриваются в качестве прогностических критериев, характеризующих возможный

исход заболевания, и далеко не всегда позволяют ответить на вопросы, касающиеся эффективности предоперационной химиотерапии. В настоящее время активно ведется поиск информативных параметров, которые могли бы рассматриваться в качестве предсказательных, и наиболее перспективными в этом отношении являются молекулярные маркеры (Carey L., 2010).

С момента создания молекулярно-генетической классификации ТНР рассматривался как достаточно однородная группа в отношении возможного исхода заболевания. Накопленные к настоящему моменту знания позволяют говорить о ТНР как о гетерогенной группе, имеющей различные морфологические и молекулярные особенности, а также биологическое течение (Perou С.М., 2010). Lehmann В.Д. et al. в 2011 году посредством транскрипторного анализа идентифицировали 6 подтипов ТНР, имеющих различный генный набор, выделив базальноподобные подтипы 1 и 2, иммуномодуляторный, мезенхимальный, мезенхимальный, подобный стволовым клеткам, и люминальный андрогенный.

Однако наиболее распространенным остается разделение ТРН на 2 основных подтипа: базальноподобный и небазальноподобный. Базальноподобный подтип характеризуется более агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом (Thike А.А. et al., 2009). Такое типирование стало возможно с помощью определения иммуногистохимическим методом базальных маркеров СК 5/6, СК 14, СК 17, vimentin и рецепторов к эпидермальному фактору роста EGFR1 (HER1) (Hawk N. et al., 2010). «Золотым стандартом» является использование «пятикомпонентной» панели, предложенной Nielsen O. et al. и включающей определение РЭ, РП, Her-2/neu, СК 5/6, EGFR1 (Nielsen T.O. et al., 2004; Choo J.R. and Nielsen O., 2010). Она имеет 100% специфичность и 76% чувствительность для идентификации базальноподобного рака (Reis-Filho J.S. et al., 2008). Тем не менее, вышеуказанные иммуногистохимические параметры рассматриваются в большей степени как прогностические (Millikan R.C. et al., 2007), а предсказательная роль базальных маркеров практически не изучалась.

Интерес исследователей сегодня обращен к маркеру клеточной пролиферации Ki-67, который традиционно имеет важное прогностическое значение (Nishimura R. et al., 2010): высокий уровень его экспрессии ассоциируется с низкой БРВ и ОВ (Keam B. et al., 2011). В последние годы все больше внимания уделяется изучению предсказательной роли Ki-67 (Hawk N. et al., 2010). Показано, что при высоком уровне пролиферативной активности возможно достижение большего количества полных морфологических регрессий, что ассоциируется и с более высокими показателями выживаемости (Liedtke C. et al., 2008).

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что выделение новых информативных предсказательных критериев позволит не только оценивать ожидаемую эффективность предоперационного лечения, но и планировать выбор адекватной тактики лечения у больных операбельным ТНР молочной железы, а следовательно, является актуальным научным направлением.

Цель исследования

Изучить взаимосвязь клиничко-морфологических и молекулярных параметров с эффективностью НАХТ у больных операбельным трижды негативным раком молочной железы и определить их предсказательную и прогностическую значимость.

Задачи исследования

1. Изучить эффективность НАХТ у больных трижды негативным раком молочной железы в зависимости от основных клинико-морфологических параметров (возраст больной, состояние менструальной функции, размер опухолевого узла, состояние лимфатических узлов, гистологический тип опухоли, степень злокачественности) и применяемой схемы химиотерапии (FAC и CAH).
2. Определить экспрессию молекулярных параметров до начала лечения в ткани опухоли у больных трижды негативным раком (CK5/6, EGFR1, Ki-67, VEGFR-2, тимидилатсинтетазы и тимидинфосфорилазы) и оценить ее взаимосвязь с эффективностью НАХТ.
3. Проанализировать изменение уровня количественных иммуногистохимических параметров (EGFR1, Ki-67, VEGFR-2, тимидилатсинтетазы и тимидинфосфорилазы), определяемых в биопсийном и операционном материале, оценить их сопряженность с эффективностью проводимого предоперационного лечения у больных трижды негативным раком молочной железы.
4. Выделить наиболее информативные предсказательные критерии у больных трижды негативным раком молочной железы и создать математическую модель, позволяющую прогнозировать ожидаемую эффективность неoadьювантной химиотерапии.
5. Провести анализ двухлетних результатов лечения в зависимости от основных предсказательных клинико-морфологических и молекулярных критериев и эффективности НАХТ.

Научная новизна

Впервые показано, что достижение полных морфологических регрессий достоверно чаще отмечается у больных с базальноподобным трижды негативным раком молочной железы, в опухолевой ткани которых определяется умеренная или выраженная экспрессия эпидермального фактора роста EGFR1 с локализацией в цитоплазме клетки и уровнем $\geq 10\%$.

Впервые отмечено, что большее количество полных морфологических регрессий наблюдается при слабой или умеренной выраженности экспрессии VEGFR-2 с локализацией в мембране и цитоплазме опухолевой клетки и уровнем $\geq 70\%$.

Впервые выявлена сопряженность полных морфологических регрессий с низким уровнем ($< 20\%$) фермента тимидинфосфорилазы в ядре опухолевой клетки и высоким ($\geq 20\%$) – в цитоплазме.

Показано, что достижение частичных регрессий опухоли при проведении предоперационной химиотерапии ассоциируется с увеличением экспрессии эпидермального фактора роста EGFR1, рецепторов к сосудистому фактору роста VEGFR-2 и тимидинфосфорилазы в ядре опухолевой клетки и уменьшением уровня маркера клеточной пролиферации Ki-67.

Впервые с помощью метода логистической регрессии разработаны математические модели, позволяющие прогнозировать достижение полных морфологических регрессий у больных трижды негативным раком молочной железы с чувствительностью 96% и специфичностью 73%, а у пациентов, получивших неoadьювантную химиотерапию, включающую капецитабин, с чувствительностью и специфичностью 100%.

Практическая значимость

Показано, что такие клинико-морфологические факторы, как сохранная менструальная функция, размер первичного опухолевого узла менее 30 мм, отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, I–II степень злокачественности, и использование схемы химиотерапии с включением капецитабина могут рассматриваться в качестве дополнительных информативных параметров, определяющих более высокую вероятность достижения полных морфологических регрессий у больных трижды негативным раком молочной железы.

Идентифицированы информативные, молекулярные параметры, такие как эпидермальный фактор роста EGFR1, рецепторы к эндотелиальному фактору роста VEGFR-2, тимидинфосфорилаза, а также маркер клеточной пролиферации Ki-67, которые могут использоваться в качестве предсказательных критериев.

Установлено, что увеличение экспрессии эпидермального фактора роста EGFR1, рецепторов к сосудистому фактору роста VEGFR-2, фермента тимидинфосфорилазы в ядре опухолевой клетки, а также уменьшение уровня маркера клеточной пролиферации Ki-67 при проведении неoadьювантной химиотерапии информативно в отношении достижения частичных регрессий опухоли и эти параметры могут определяться при выполнении этапных биопсий.

Показана возможность прогнозирования достижения полных морфологических регрессий у больных трижды негативным раком молочной железы с чувствительностью 96% и специфичностью 73%, а у пациентов, получавших лечение, включающее капецитабин, с чувствительностью и специфичностью 100%.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Молекулярные маркеры, такие как эпидермальный фактор роста EGFR1, рецепторы к эндотелиальному фактору роста VEGFR-2, пролиферативная активность опухоли и фермент тимидинфосфорилаза, могут рассматриваться в качестве дополнительных информативных предсказательных критериев у больных трижды негативным раком молочной железы.
2. Увеличение экспрессии эпидермального фактора роста EGFR1, рецепторов к сосудистому фактору роста VEGFR-2, тимидинфосфорилазы в ядре опухолевой клетки, а также уменьшение уровня маркера клеточной пролиферации Ki-67 может быть сопряжено с эффективностью неoadьювантной химиотерапии.
3. Разработанные модели логистической регрессии позволяют рассчитывать вероятность достижения полных морфологических регрессий у больных трижды негативным раком с чувствительностью 96% и специфичностью 73%, а у больных, получавших лечение, включающее капецитабин, с чувствительностью и специфичностью 100%.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены на конференциях молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» (Томск, 2010-2014); XII всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» (Москва, 2013); конкурсе молодых ученых VIII съезда онкологов и радиологов стран СНГ (Казань, 2014); на IX, X, XI международных ежегодных конференциях «Белые ночи Санкт-Петербурга. Стандарты

диагностики и лечения рака молочной железы» (Санкт-Петербург, 2012–2014); на I Ежегодном конгрессе российского общества онкомаммологов (Сочи, 2014).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на этапах отбора пациенток, вошедших в исследование, проведения больным курсов неоадьювантной химиотерапии, хирургического вмешательства и адьювантного лечения, оценке результатов исследования, их обработке, интерпретации, а также подготовке научных публикаций.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 11 тезисных работ в материалах региональных, всероссийских и международных съездов и конференций, 1 статья в зарубежном издании. Получено 3 патента.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста, содержит 25 таблиц и 30 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, который включает 180 источников, из них 23 отечественных и 157 иностранных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал исследования

В исследование было включено 70 больных операбельным ТНР МЖ ($T_{1-3}N_{0-3}M_0$), получавших лечение на базе отделения общей онкологии ФГБНУ «Томский НИИ онкологии» с 2007 по 2013 гг. Возраст пациенток, вошедших в исследование, составил от 28 до 69 лет (средний возраст 48 ± 10 лет).

В плане комбинированного лечения все пациентки на предоперационном этапе получили 2–4 курса полихимиотерапии: 27 (38%) больным проводилась терапия по схеме FAC (5-фторурацил 500 мг/м^2 в 1-й день, адриамицин 50 мг/м^2 в 1-й день, циклофосамид 500 мг/м^2 в 1-й день внутривенно; проведение курсов через 21 день), 43 (62%) – по схеме САХ (циклофосфан 100 мг/м^2 внутримышечно в течение 14 дней, адриамицин 30 мг/м^2 внутривенно в 1-й и 8-й дни, кселода 1000 мг/м^2 2 раза в день per os в течение 14 дней; проведение курсов через 21 день).

Оперативный этап осуществлялся через 2–3 недели после завершения курсов НАХТ: 22 (31%) пациенткам была выполнена радикальная мастэктомия, 42 (60%) – секторальная резекция с аксиллярной лимфаденэктомией, 6 (9%) больным – подкожная мастэктомия, аксиллярная лимфаденэктомия с одномоментной пластикой. Интраоперационная лучевая терапия в дозе 10 Гр проведена 42 (60%) пациенткам во время выполнения органосохраняющего лечения.

В адьювантном режиме все больные получили 4 курса химиотерапии по схеме FAC. Лучевая терапия выполнялась по показаниям.

У всех пациенток, вошедших в исследование, диагноз был верифицирован морфологически: инвазивная карцинома неспецифического типа выявлена у 59 (95%)

больных, в 5 (5%) случаях были установлены редкие формы РМЖ, представленные медуллярным раком. I степень злокачественности опухоли определена у 2 (3%) больных, II – у 43 (74%), III – у 14 (23%) пациенток.

Определение рецепторного статуса опухоли (РЭ, РП) и Her-2/neu проводилось в биопсийном и операционном материале. Согласно ИГХ-панели Nielsen et al. для выделения базальноподобного и небазальноподобного подтипов оценивались базальный цитокератин 5/6 и эпидермальный фактор роста EGFR1. Количество пациентов с базальноподобным подтипом составило 56 (87%), с небазальноподобным – 8 (13%).

В связи с возможностью различного сочетания экспрессируемых параметров ИГХ-панели (СК 5/6 и/или EGFR1) больные с базальноподобным подтипом были разделены на 3 подгруппы: первая с наличием экспрессии только СК 5/6 – 2 (4%) пациентки, вторая с экспрессией как СК 5/6, так и EGFR1 – 35 (65%), третья с наличием экспрессии только EGFR1 – 17 (31%). Вследствие малого количества пациентов подгруппа с экспрессией только СК 5/6 в дальнейшем не рассматривалась.

В ткани опухоли определялись маркер клеточной пролиферации Ki-67, рецепторы к сосудистому фактору роста VEGFR-2, ферменты тимидинфосфорилаза и тимидилатсинтетаза (таблица 1).

Таблица 1 – Количество больных трижды негативным раком молочной железы с определенными молекулярными параметрами

Молекулярные маркеры	Количество больных, абс. ч. (%)
Ki-67 (n=70)	67 (95)
VEGFR-2 (n=70)	64 (91)
Тимидилатсинтетаза (n=70)	57 (81)
Тимидинфосфорилаза (n=70)	56 (80)

Сроки наблюдения за больными составили от 12 до 60 месяцев. Анализировались первичные документы: истории болезни и амбулаторные карты пациентов.

Методы исследования

На этапе диагностики всем больным проводилось полное клинико-инструментальное обследование, включающее осмотр, общеклинические анализы, рентгенографию или компьютерную томографию органов грудной клетки, маммографию, УЗИ молочных желез, зон регионарного лимфооттока, печени, скинтиграфию костей скелета, магнитно-резонансную томографию головного мозга.

Стадия заболевания устанавливалась согласно международной классификации по системе TNM (2009).

Оценка эффективности НАХТ осуществлялась по шкале RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, 2000) на основе результатов клинического осмотра, УЗИ молочных желез и маммографии. При достижении частичной регрессии (30% и более) после 2 курсов НАХТ лечение продолжалось до 4 курсов, при эффективности менее 30% следовал хирургический этап лечения.

Забор материала для морфологического исследования выполнялся до начала лечения (биопсийный) и после проведения курсов неoadьювантной химиотерапии (операционный). Материал фиксировался в 10–12% нейтральном формалине. Проводка

осуществлялась по стандартной методике. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Изучалась ткань первичной опухоли, все удаленные лимфатические узлы. Диагноз рака молочной железы устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей молочной железы» (ВОЗ, 2012). Степень злокачественности определялась по модифицированной схеме P. Scarff, H. Bloom и W. Richardson на основании оценки количества тубулярных структур, митозов и выраженности полиморфизма опухолевых клеток.

Выраженность лекарственного патоморфоза в ткани молочной железы и регионарных лимфатических узлах оценивалась по схеме, предложенной Лушниковым Е.Ф., от 1977 года. Диагноз «полная морфологическая регрессия» устанавливался при отсутствии опухолевых элементов как в ткани молочной железы, так и в исследуемых лимфатических узлах.

Иммуногистохимическое исследование биопсийного и операционного материала проводилось по стандартной методике. Использовались антитела фирмы Dako к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышинные), прогестерона (клон PgR 636, RTU, мышинные), к онкопротеину c-erbB-2 (Her2/neu статус) (рабочее разведение 1:500, кроличьи), к Ki-67 (клон MIB-1, RTU, мышинные), фирмы Novocastra к CK 5/6 (клон D5/16 B4, рабочее разведение 1:100, мышинные), фирмы Diagnostic BioSystems к EGFR1 (клон SP9, рабочее разведение 1:600, кроличьи), фирмы Novus Biologicals к VEGFR-2, к тимидинфосфорилазе (клон P-GF.44C, рабочее разведение 1:600, кроличьи), фирмы Zymed Laboratories к тимидилатсинтетазе (клон TS106, рабочее разведение 1:400, кроличьи).

Оценка экспрессии рецепторов к половым гормонам осуществлялась количественным методом гистосчета (Histo-Score). При этом учитывалось отсутствие позитивных клеток (Петров С.В., 2012). Her-2/neu-негативными считались случаи с отсутствием окрашивания или слабым прерывистым мембранным окрашиванием.

Для эпидермального фактора роста EGFR1 оценивались наличие экспрессии, локализация (цитоплазма, мембрана и цитоплазма), выраженность (выраженная, умеренная, слабая), уровень и процент экспрессии (низкий – менее 10%, высокий – 10% и более).

Для рецепторов к эндотелиальному фактору роста VEGFR-2 определялись наличие экспрессии, локализация (цитоплазма, мембрана и цитоплазма), выраженность (выраженная, умеренная, слабая) и уровень экспрессии (низкий – менее 70%, высокий – 70% и более).

Для маркера клеточной пролиферации оценивался уровень экспрессии: менее 20% – низкий уровень, 20% и более – высокий.

Для ферментов тимидинфосфорилазы и тимидилатсинтетазы определялось наличие экспрессии как в ядре, так и в цитоплазме опухолевой клетки. При положительной реакции оценивалась выраженность экспрессии (высокая, умеренная, слабая) и ее уровень (низкий – менее 20%, высокий – 20% и более).

Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ Statistica 7.0 for Windows. Применялся дисперсионный анализ, критерий χ^2 , метод логистической регрессии. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией различий при $p = 0,1$. Отдаленные результаты изучали по показателям общей выживаемости, определяемым по методу Каплана – Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке непосредственной эффективности НАХТ у больных ТНР в общей группе частота полных морфологических регрессий составила 38% (27), частичных регрессий – 40% (28), стабилизация процесса наблюдалась в 15% (10) случаев, а прогрессирование было отмечено у 7% (5) пациентов. В связи с тем что достижение ПМР является наиболее важным критерием благоприятного исхода заболевания у больных ТНР МЖ, основное внимание в ходе исследования уделялось именно данному эффекту химиотерапии.

Влияние клиничко-морфологических параметров на эффективность НАХТ у больных трижды негативным раком молочной железы

По результатам проведенного анализа было показано, что большее количество полных морфологических регрессий достигалось у пациенток с сохранной менструальной функцией (70%; $p=0,002$), размером первичного опухолевого узла менее 30 мм (74%; $p=0,0004$), без метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов (85%; $p=0,0000$) и I и II степенью злокачественности опухоли (63%; $p=0,04$).

Исследование эффективности НАХТ в отношении используемой схемы химиотерапии выявило, что значительно чаще достижение полных морфологических регрессий происходило у больных, получавших предоперационное лечение по схеме с включением капецитабина (82%; $p=0,0000$), по сравнению со стандартным антрациклинсодержащим режимом.

Влияние молекулярных параметров на эффективность НАХТ у больных трижды негативным раком молочной железы

При изучении зависимости эффективности НАХТ от подтипа ТНР установлено, что большее количество полных морфологических регрессий достигалось у больных, имеющих базальноподобный фенотип опухоли (86%; $p=0,0000$) с экспрессией только эпидермального фактора роста EGFR1 (66%; $p=0,03$).

EGFR1

Изучение основных характеристик данного молекулярного параметра показало, что полные морфологические регрессии чаще были при умеренной или выраженной экспрессии EGFR1 (89%; $p=0,0000$), ее локализации в цитоплазме опухолевой клетки (68%; $p=0,02$) и уровне $\geq 10\%$ (79%; $p=0,0005$).

Ki-67

Анализ предсказательной значимости маркера клеточной пролиферации Ki-67 показал, что достижение большего количества полных морфологических регрессий сопряжено с его высокой экспрессией ($\geq 20\%$; 85%; $p=0,0000$).

VEGFR-2

Исследование рецепторов к эндотелиальному фактору роста VEGFR-2 свидетельствовало о том, что значительно чаще полные морфологические регрессии достигались при локализации данного параметра в цитоплазме опухолевой клетки (94%; $p=0,0000$), выраженной его экспрессии (77%; $p=0,0018$) и уровне $\geq 70\%$ (71%; $p=0,0005$).

Тимидинфосфорилаза и тимидилатсинтетаза

При изучении предсказательной значимости ферментов ТФ и ТС было показано, что более высокая частота полных морфологических регрессий наблюдалась у больных с

низким уровнем (<20%) ТФ в ядре (80%; $p=0,007$) и с высоким уровнем ($\geq 20\%$) в цитоплазме (69%; $p=0,01$) опухолевой клетки, а также при локализации ТС в цитоплазме опухолевой клетки (84%; $p=0,0001$) при слабой или умеренной ее экспрессии (84%; $p=0,002$) и уровне $\geq 20\%$ (77%; $p=0,005$).

*Зависимость эффективности НАХТ от изменения уровня
количественных молекулярных параметров у больных
трижды негативным раком молочной железы*

У 28 (40%) больных, включенных в исследование, на фоне проведения НАХТ отмечалась частичная регрессия опухоли, у 10 (15%) – стабилизация и у 5 (7%) – прогрессирование заболевания. У этих пациентов была изучена зависимость эффективности НАХТ от изменения уровня исследуемых молекулярных параметров.

Определялся коэффициент $K_{изм}$, отражающий изменение уровня изучаемых маркеров до (исходный уровень) и после (конечный уровень) проведения курсов НАХТ, по формуле

$$K_{изм} = \frac{Y_{конечный\ уровень}}{Y_{исходный\ уровень}}$$

При коэффициенте менее 1 отмечалось уменьшение уровня экспрессии, при $K_{изм} \geq 1$ – отсутствие изменения или увеличение показателя.

По результатам проведенного анализа оказалось, что достижение частичных регрессий на фоне проведения НАХТ ассоциировалось с увеличением экспрессии таких молекулярных маркеров, как эпидермальный фактор роста EGFR1 ($p=0,01$), рецепторы к сосудистому фактору роста VEGFR-2 ($p=0,002$) и фермент тимидинфосфорилаза в ядре опухолевой клетки ($p=0,0006$). В отношении маркера клеточной пролиферации была выявлена обратная зависимость ($p=0,001$).

Таким образом, изменение уровня данных молекулярных параметров, вероятно, можно рассматривать в качестве дополнительной информации при оценке ожидаемой эффективности НАХТ у больных ТНР МЖ и учитывать при выполнении этапных биопсий опухоли.

*Создание математической модели для прогнозирования достижения
полных морфологических регрессий у больных трижды негативным раком
молочной железы*

В ходе исследования были выявлены наиболее информативные предсказательные параметры у больных ТНР МЖ в отношении эффективности НАХТ. Они стали основой для построения с помощью метода логистической регрессии математической модели, позволяющей прогнозировать достижение полных морфологических регрессий у данной категории пациентов. В качестве независимых признаков рассматривались такие параметры, как размер первичного опухолевого узла, состояние регионарных лимфатических узлов, применяемая схема химиотерапии, уровень экспрессии EGFR1, Ki-67 и VEGFR-2 в биопсийном материале опухолевой ткани.

Уравнение регрессии имеет вид

$$Y = 7,0 - 4,1X_1 - 0,15X_2 + 1,8X_3 - 4,8X_4 + 1,78X_5 + 0,56X_6,$$

где Y – значение уравнения регрессии;

7,0 – значение коэффициента регрессии свободного члена;

X_1 – размер первичного опухолевого узла (1 – менее 30 мм, 2 – 30 мм и более), 4,1 – значение коэффициента регрессии этого признака;

X_2 – состояние регионарного лимфатического аппарата (0 – отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов, 1 – поражение до 4 лимфатических узлов, 2 – поражение 4–9 лимфатических узлов, 3 – поражение 10 и более лимфатических узлов), 0,15 – значение коэффициента регрессии этого признака;

X_3 – схема химиотерапии (1 – FAC, 2 – CAХ), 1,8 – значение коэффициента регрессии этого признака;

X_4 – уровень экспрессии EGFR1 в биопсийном материале опухолевой ткани (1 – менее 10%, 2 – 10% и более), 4,8 – значение коэффициента регрессии этого признака;

X_5 – уровень экспрессии Ki-67 в биопсийном материале опухолевой ткани (1 – менее 20%, 2 – 20% и более), 1,78 – значение коэффициента регрессии этого признака;

X_6 – уровень экспрессии VEGFR-2 в биопсийном материале опухолевой ткани (1 – менее 70%, 2 – 70% и более), 0,56 – значение коэффициента регрессии этого признака.

Значение вероятности достижения ПМР определяется по формуле

$$p = e^Y / (1 + e^Y),$$

где p – значение вероятности развития признака; Y – значение уравнения регрессии; e – математическая константа, равная 2,72.

При $p < 0,5$ прогнозируют низкую вероятность достижения ПМР, а при $p > 0,5$ – высокую вероятность ($\chi^2 = 936,6$; $p = 0,0000$).

Показатели чувствительности и специфичности модели составили 95% и 73% соответственно.

Принимая во внимание, что в ходе исследования больные ТНР МЖ получали 2 схемы химиотерапии (FAC и CAХ), а достижение большего количества полных морфологических регрессий отмечалось у пациентов, получавших предоперационное лечение с включением капецитабина, по сравнению со стандартной антрациклинсодержащей схемой, панель изучаемых молекулярных параметров была расширена. В нее были включены ферменты тимидинфосфорилаза и тимидилатсинтетаза, которые играют значительную роль в трансформации ксеноды в опухолевой клетке и активизации ее противоопухолевых механизмов. На основании проведенного анализа построена модель логистической регрессии для категории больных, получивших НАХТ по схеме CAХ, в которую в качестве независимых критериев вошли такие параметры, как состояние регионарных лимфатических узлов, уровень экспрессии EGFR1, Ki-67, VEGFR-2 и ТФ в цитоплазме клетки, определяемые в биопсийном материале опухоли.

Уравнение регрессии имеет вид

$$Y = 5,38 - 16,2X_1 - 11,2X_2 + 5,98X_3 + 12,4X_4 - 5,39X_5,$$

где Y – значение уравнения регрессии;

5,38 – значение коэффициента регрессии свободного члена;

X_1 – состояние регионарного лимфатического аппарата (0 – отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов, 1 – поражение до 4 лимфатических узлов, 2 – поражение 4–9 лимфатических узлов, 3 – поражение 10 и более лимфатических узлов), 16,2 – значение коэффициента регрессии этого признака;

X_2 – уровень экспрессии EGFR1 в биопсийном материале опухолевой ткани (1 – менее 10%, 2 – 10% и более), 11,2 – значение коэффициента регрессии этого признака;

X_3 – уровень экспрессии тимидинфосфорилазы в цитоплазме опухолевой клетки в биопсийном материале (1 – менее 20%, 2 – 20% и более), 5,98 – значение коэффициента регрессии этого признака;

X_4 – уровень экспрессии Ki-67 в биопсийном материале опухолевой ткани (1 – менее 20%, 2 – 20% и более), 12,4 – значение коэффициента регрессии этого признака;
 X_5 – уровень экспрессии VEGFR-2 в биопсийном материале опухолевой ткани (1 – менее 70%, 2 – 70% и более), 5,39 – значение коэффициента регрессии этого признака.

Значение вероятности достижения ПМР определяется по формуле

$$p = e^Y / (1 + e^Y),$$

где p – значение вероятности развития признака; Y – значение уравнения регрессии; e – математическая константа, равная 2,72.

При $p < 0,5$ прогнозируют низкую вероятность достижения ПМР, а при $p > 0,5$ – высокую вероятность ($\chi^2 = 842,8$; $p = 0,0000$).

Показатели чувствительности и специфичности модели составили 100%.

Изучение двухлетних результатов лечения в зависимости от основных предсказательных клинико-морфологических и молекулярных критериев и эффективности НАХТ

Показатели двухлетней общей и безметастатической выживаемости у больных операбельным ТНР МЖ были сопоставимы и составили 88% (рисунок 1). В связи с отсутствием различий дальнейший анализ проводился только в отношении общей выживаемости.

Выявлено, что лучшие показатели выживаемости наблюдались у пациентов с размером первичного опухолевого узла менее 30 мм (97%; $p = 0,01$) и без метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов (98%; $p = 0,0003$) (рисунки 2, 3).

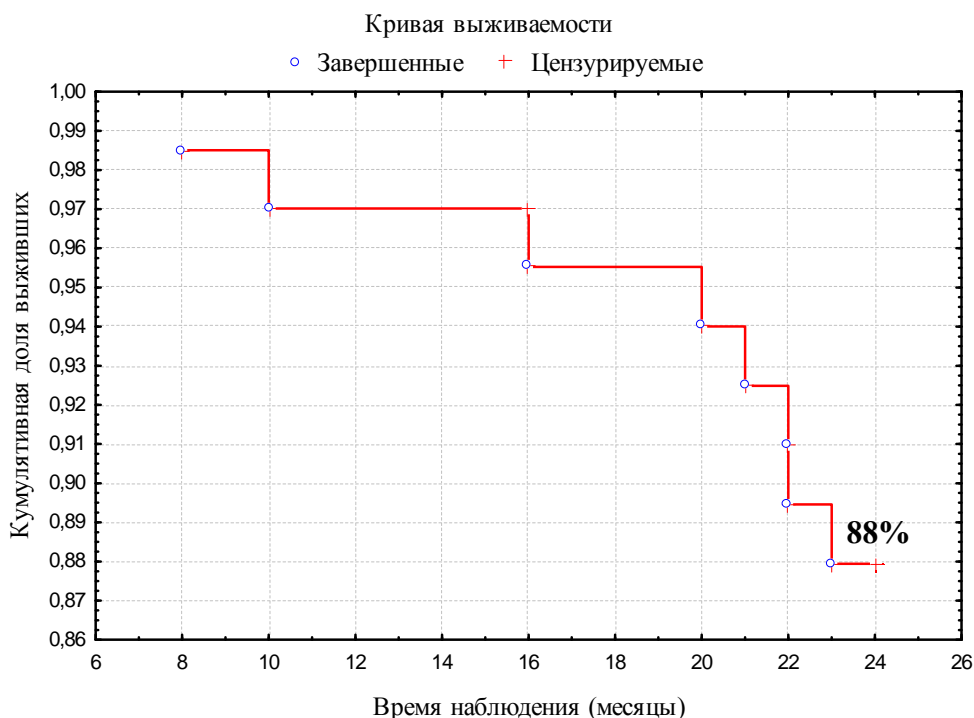
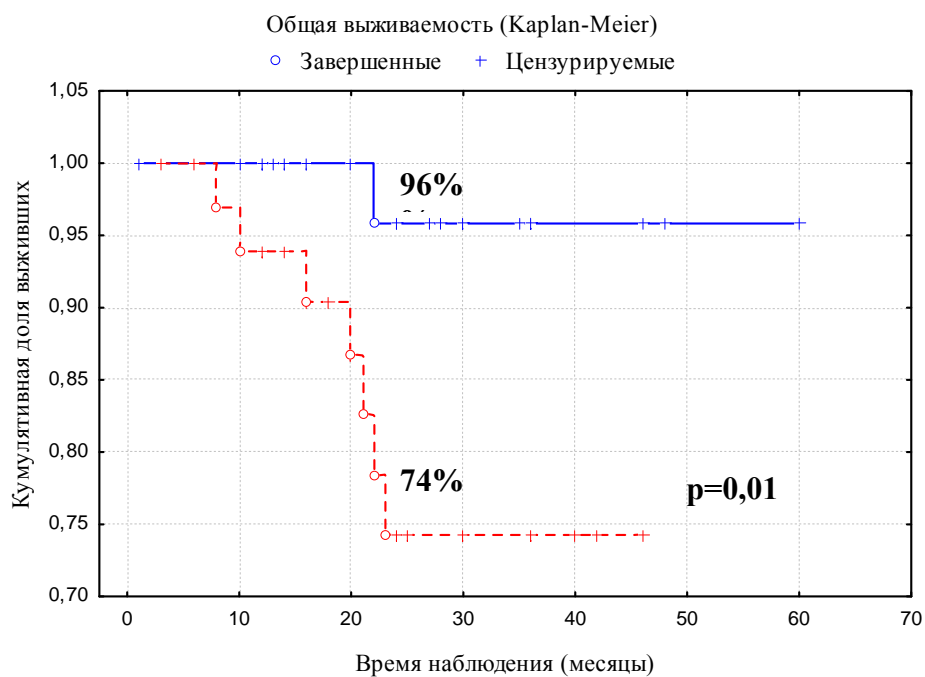
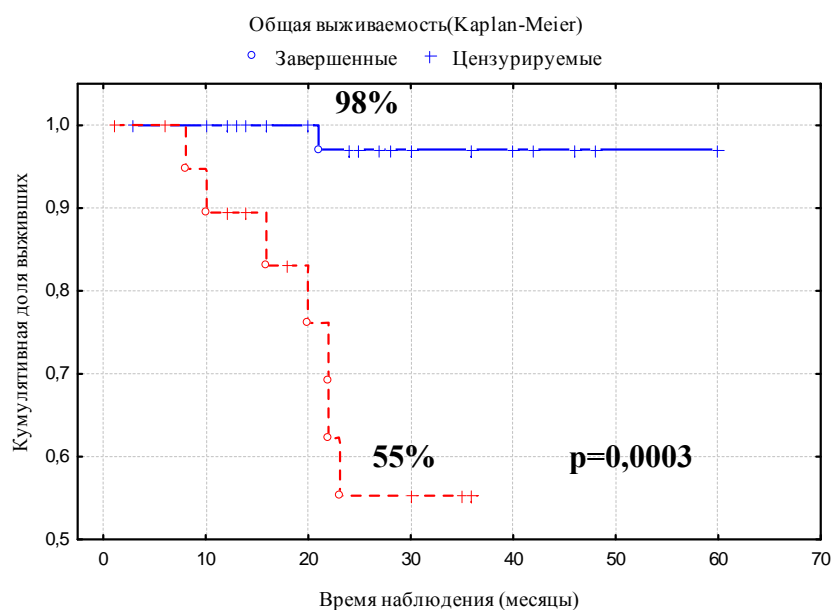


Рисунок 1 – Общая двухлетняя выживаемость у больных трижды негативным раком молочной железы



— менее 30 мм - - - - 30 мм и более

Рисунок 2 – Показатели общей выживаемости у больных трижды негативным раком в зависимости от размера первичного опухолевого узла



— N0 - - - - N1-3

Рисунок 3 – Показатели общей выживаемости у больных трижды негативным раком в зависимости от состояния аксиллярных лимфатических узлов

В результате исследования также отмечено, что показатели общей двухлетней выживаемости значимо выше у больных, получивших НАХТ по схеме САХ (92%; $p=0,01$), по сравнению со стандартной антрациклинсодержащей схемой (FAC) (рисунок 4).

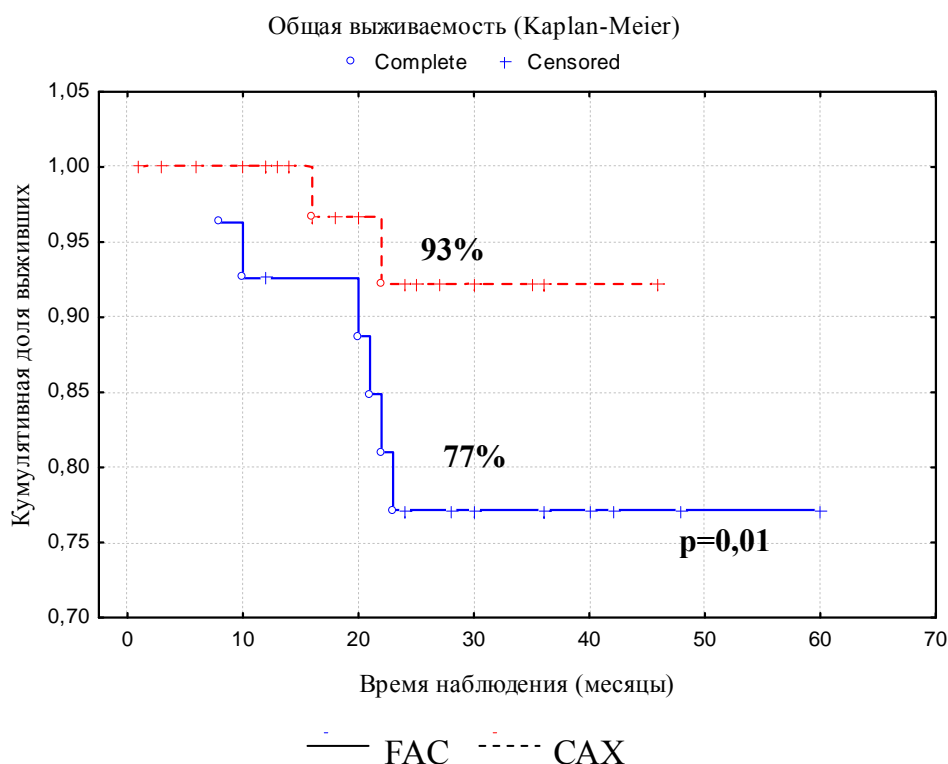


Рисунок 4 – Показатели общей выживаемости у больных трижды негативным раком в зависимости от схемы химиотерапии

Каких-либо различий в зависимости от таких клинико-морфологических параметров, как возраст больных, состояние менструальной функции, гистологический тип опухоли и степень ее злокачественности, а также от исследуемых молекулярных маркеров выявлено не было.

Показатели двухлетней выживаемости и эффективность неoadъювантной химиотерапии

По данным анализа общей выживаемости наиболее высокие показатели наблюдались при полной морфологической регрессии (96%). При частичной регрессии они составили 88%, стабилизации процесса – 73% и при прогрессировании заболевания – 37% ($p=0,02$), что соответствует данным мировой литературы (рисунок 5).

Поскольку достижение полных морфологических регрессий является наиболее значимым критерием у больных операбельным ТНР МЖ, в математическую модель, прогнозирующую исход заболевания, были включены те же параметры, что и для прогнозирования эффективности НАХТ.

Учитывались состояние аксиллярных лимфатических узлов, размер первичного опухолевого узла, используемая схема химиотерапии, уровень эпидермального фактора роста EGFR1, маркера клеточной пролиферации Ki-67 и рецепторов к эндотелиальному фактору роста VEGFR-2, определяемых в биопсийном материале опухоли.

Показатели чувствительности и специфичности модели составили 97% и 66% соответственно. Полученные результаты подтверждают тот факт, что достижение полных морфологических регрессий ассоциируется с благоприятным исходом заболевания.

Таким образом, в ходе проведенного исследования определены информативные клиничко-морфологические и молекулярные параметры, позволяющие с высокой степенью вероятности не только прогнозировать достижение полных морфологических регрессий при проведении неоадьювантной химиотерапии, но и определять возможный исход заболевания у больных операбельным ТНР МЖ.

ВЫВОДЫ

1. Достижение полных морфологических регрессий у больных трижды негативным раком молочной железы ассоциировано с такими клиничко-морфологическими параметрами, как сохраненная менструальная функция (70%; $p = 0,0024$), размер первичного опухолевого узла менее 30 мм (74%; $p = 0,0004$), отсутствие метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов (85%; $p = 0,0000$), I–II степень злокачественности (65%; $p = 0,04$), а также со схемой химиотерапии с включением капецитабина (82%; $p = 0,0000$).

2. У больных базальноподобным трижды негативным раком молочной железы большее количество полных морфологических регрессий наблюдается при умеренной или выраженной экспрессии эпидермального фактора роста EGFR1 (89%; $p = 0,0000$) с локализацией в цитоплазме опухолевой клетки (68%; $p = 0,02$) и уровнем $\geq 10\%$ (79%; $p = 0,0005$).

3. Умеренная или выраженная экспрессия рецепторов к эндотелиальному фактору роста VEGFR-2 (77%; $p = 0,0018$) с локализацией в цитоплазме опухолевой клетки (94%; $p = 0,0000$) и уровне $\geq 70\%$ (71%; $p = 0,0005$), высокий уровень пролиферативной активности ($\geq 20\%$; 85%; $p = 0,0000$), а также низкий уровень экспрессии фермента тимидинфосфорилазы в ядре опухолевой клетки (80%; $p = 0,07$) и высокий – в цитоплазме (69%; $p = 0,01$) ассоциированы с достижением большего количества полных морфологических регрессий при проведении неоадьювантной химиотерапии у больных трижды негативным раком молочной железы.

4. При частичных регрессиях опухоли на фоне предоперационного лечения отмечается увеличение экспрессии эпидермального фактора роста EGFR1 ($p = 0,01$), рецепторов к эндотелиальному фактору роста VEGFR-2 ($p = 0,002$), уровня тимидинфосфорилазы ($p = 0,0006$) в ядре опухолевой клетки, а также уменьшение уровня маркера клеточной пролиферации Ki-67 ($p = 0,001$).

5. Разработаны математические модели, включающие наиболее информативные предсказательные критерии и позволяющие прогнозировать достижение полных морфологических регрессий у больных трижды негативным раком молочной железы с чувствительностью 96% и специфичностью 73%, а у пациентов, получивших лечение, включающее капецитабин (CAH), с чувствительностью и специфичностью 100%.

6. Значимыми параметрами, влияющими на показатели общей двухлетней выживаемости у больных трижды негативным раком молочной железы, являются размер первичного опухолевого узла ($p = 0,01$), состояние регионарных лимфатических узлов ($p = 0,0003$), используемая схема химиотерапии ($p = 0,01$), а также достижение полных морфологических регрессий опухоли при проведении неоадьювантной химиотерапии ($p = 0,02$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Сохранная менструальная функция, размер первичного опухолевого узла менее 30 мм, отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, I–II степень злокачественности опухоли и использование схемы химиотерапии с включением капецитабина у больных трижды негативным раком молочной железы могут использоваться как дополнительные информативные клиничко-морфологические параметры, сопряженные с достижением полных морфологических регрессий при проведении НАХТ.

2. Молекулярные маркеры, такие как эпидермальный фактор роста, рецепторы к сосудистому фактору роста, пролиферативная активность и тимидинфосфорилаза, могут рассматриваться в качестве информативных предсказательных критериев, сопряженных с достижением полных морфологических регрессий у больных трижды негативным раком молочной железы.

3. Увеличение экспрессии эпидермального фактора роста EGFR1, рецепторов к сосудистому фактору роста VEGFR-2, фермента тимидинфосфорилазы в ядре опухолевой клетки, а также уменьшение уровня маркера клеточной пролиферации Ki-67 являются информативными параметрами в отношении достижения частичных регрессий опухоли при проведении неoadьювантной химиотерапии и могут определяться при выполнении этапных биопсий.

4. У больных трижды негативным раком молочной железы вероятность достижения полных морфологических регрессий следует рассчитывать по формуле $Y = 7,0 - 4,1X_1 - 0,15X_2 + 1,8X_3 - 4,8X_4 + 1,78X_5 + 0,56X_6$, где Y – значение уравнения регрессии; 7,0 – значение коэффициента регрессии свободного члена; X_1 – размер первичного опухолевого узла (1 – менее 30 мм, 2 – 30 мм и более), 4,1 – значение коэффициента регрессии этого признака; X_2 – состояние регионарного лимфатического аппарата (0 – отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов, 1 – поражение до 4 лимфатических узлов, 2 – поражение 4–9 лимфатических узлов, 3 – поражение 10 и более лимфатических узлов), 0,15 – значение коэффициента регрессии этого признака; X_3 – схема химиотерапии (1 – FAC, 2 – CAH), 1,8 – значение коэффициента регрессии этого признака; X_4 – уровень экспрессии EGFR1 в биопсийном материале опухолевой ткани (1 – менее 10 %, 2 – 10 % и более), 4,8 – значение коэффициента регрессии этого признака; X_5 – уровень экспрессии Ki-67 в биопсийном материале опухолевой ткани (1 – менее 20%, 2 – 20% и более), 1,78 – значение коэффициента регрессии этого признака; X_6 – уровень экспрессии VEGFR-2 в биопсийном материале опухолевой ткани (1 – менее 70%, 2 – 70% и более), 0,56 – значение коэффициента регрессии этого признака.

Значение вероятности достижения ПМР определяется по формуле $p = e^Y / (1 + e^Y)$, где p – значение вероятности развития признака; Y – значение уравнения регрессии; e – математическая константа, равная 2,72. При $p \geq 0,5$ прогнозируют высокую вероятность достижения ПМР, что требует проведения курсов НАХТ. При $p < 0,5$ вероятность достижения ПМР низкая, в этом случае нет оснований для проведения курсов химиотерапии, а лечение следует начинать с оперативного вмешательства.

5. У больных трижды негативным раком молочной железы, получающих лечение по схеме CAH, вероятность достижения полных морфологических регрессий можно рассчитывать по следующей формуле: $Y = 5,38 - 16,2X_1 - 11,2X_2 + 5,98X_3 + 12,4X_4 - 5,39X_5$, где Y – значение уравнения регрессии; 5,38 – значение коэффициента регрессии свободного члена; X_1 – состояние регионарного лимфатического аппарата

(0 – отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов, 1 – поражение до 4 лимфатических узлов, 2 – поражение 4–9 лимфатических узлов, 3 – поражение 10 и более лимфатических узлов), 16,2 – значение коэффициента регрессии этого признака; X_2 – уровень экспрессии EGFR1 в биопсийном материале опухолевой ткани (1 – менее 10%, 2 – 10% и более), 11,2 – значение коэффициента регрессии этого признака; X_3 – уровень экспрессии тимидинфосфорилазы в цитоплазме опухолевой клетки в биопсийном материале (1 – менее 20%, 2 – 20% и более), 5,98 – значение коэффициента регрессии этого признака; X_4 – уровень экспрессии Ki-67 в биопсийном материале опухолевой ткани (1 – менее 20%, 2 – 20% и более), 12,4 – значение коэффициента регрессии этого признака; X_5 – уровень экспрессии VEGFR-2 в биопсийном материале опухолевой ткани (1 – менее 70%, 2 – 70% и более), 5,39 – значение коэффициента регрессии этого признака.

Значение вероятности достижения ПМР определяется по формуле $p = e^Y / (1 + e^Y)$, где p – значение вероятности развития признака; Y – значение уравнения регрессии; e – математическая константа, равная 2,72. При $p \geq 50\%$ предполагается высокая вероятность достижения ПМР при использовании схемы САХ, что требует проведения лечения в полном объеме. При $p < 50\%$ прогнозируют низкую вероятность достижения ПМР при проведении НАХТ с включением капецитабина, что требует начала лечения с хирургического этапа или смены схемы химиотерапии

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Брагина О.Д. Клинико-морфологические особенности трипл-негативного рака молочной железы [Текст] / О.Д. Брагина // Материалы V региональной конференции молодых ученых-онкологов им. академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии», 23 апреля 2010 г. // Сибирский онкологический журнал: научно-практическое издание (Приложение 1). – 2010. – С. 26.
2. Брагина О.Д. Значение молекулярно-генетических маркеров в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы [Текст] / О.Д. Брагина // Материалы VI региональной конференции молодых ученых-онкологов им. академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии», 28 апреля 2011 г. // Сибирский онкологический журнал: научно-практическое издание (Приложение 1). – 2011. – С. 21–22.
3. Брагина О.Д. Влияние уровня экспрессии эпидермального и эндотелиального факторов роста на эффективность неoadъювантной химиотерапии у больных трипл-негативным раком молочной железы [Текст] / О.Д. Брагина // Материалы VII региональной конференции молодых ученых-онкологов им. академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии», 28 апреля 2012 г. // Сибирский онкологический журнал: научно-практическое издание (Приложение 1). – 2012. – С. 27–28.
4. Брагина О.Д. Предсказательное значение маркера клеточной пролиферации Ki-67 у больных трипл-негативным раком молочной железы [Текст] / О.Д. Брагина, Е.М. Слонимская, М.В. Завьялова, Е.Ю. Гарбуков, А.В. Дорошенко // Высокие технологии в онкологии: материалы Российской научно-практической конференции с международным участием, 26–27 июня 2012 г. / РАМН РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Алтайский филиал, Администрация

Алтайского края, Главное Управление по здравоохранению и фармацевтической деятельности, Алтайский краевой онкологический диспансер, Алтайский государственный медицинский университет. – Барнаул: Азбука, 2012. – С. 47–49.

5. Брагина О.Д. Опыт применения капецитабина в неоадьювантной химиотерапии у больных раком молочной железы [Текст] / Е.М. Слонимская, Н.А. Тарабановская, О.Д. Брагина, Е.Ю. Гарбуков, А.В. Дорошенко, Ю.Л. Кокорина, М.В. Завьялова // Современная онкология: журнал кафедры онкологии РМАПО для непрерывного последипломного образования. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 22–25.
6. Брагина О.Д. Значение эпидермального фактора роста EGFR1 в оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных трипл-негативным раком молочной железы [Текст] / О.Д. Брагина // Материалы VIII региональной конференции молодых ученых-онкологов им. академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии», 26 апреля 2013 г. // Сибирский онкологический журнал: научно-практическое издание (Приложение 1). – 2013. – С. 19–20.
7. Брагина О.Д. Влияние исходного уровня маркера клеточной пролиферации Ki-67 в опухоли на эффективность НАХТ у больных трипл-негативным раком молочной железы [Текст] / О.Д. Брагина, Е.М. Слонимская, М.В. Завьялова // Онкология XXI века: от научных исследований – в клиническую практику: материалы 8-го всероссийского съезда онкологов // Вопросы онкологии: научно-практический журнал. – 2013. – Т. 59, Прил. к № 3, т. 1. – С. 260–261.
8. Брагина О.Д. Связь гематогенной диссеминации с лимфогенным метастазированием при различных молекулярно-генетических вариантах рака молочной железы [Текст] / Н.С. Телегина, О.Д. Брагина, К.Ю. Христенко, М.В. Завьялова, С.В. Вторушин, В.М. Перельмутер, Е.М. Слонимская, Е.В. Денисов, Н.В. Чердынцева // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 72–79.
9. Брагина О.Д. Предсказательное значение молекулярных маркеров у больных трипл-негативным раком молочной железы [Текст] / О.Д. Брагина, Е.М. Слонимская, М.В. Завьялова // Онкология. Журнал имени П.А. Герцена. – 2014. – № 1. – С. 73–74.
10. Брагина О.Д. Предсказательное значение ряда молекулярных параметров у больных трипл-негативным раком молочной железы [Текст] / О.Д. Брагина, М.В. Завьялова // Материалы IX региональной конференции молодых ученых-онкологов им. академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии», 25 апреля 2014 г. // Сибирский онкологический журнал: научно-практическое издание (Приложение 1). – 2014. – С. 25–26.
11. Брагина О.Д. Предсказательное значение ряда молекулярных параметров у больных базальноподобным трипл-негативным раком молочной железы [Текст] / О.Д. Брагина, Е.М. Слонимская, М.В. Завьялова, Н.С. Телегина, В.М. Перельмутер, Н.А. Тарабановская, А.В. Дорошенко // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 5–10.
12. Bragina O. Neoadjuvant chemotherapy for different molecular breast cancer subtypes: a retrospective study in Russian population [Text] / N. Babishkina, E. Malinovskaya, S. Patalyak, O. Bragina, N. Tarabanovskaya, A. Doroshenko,

E. Slonimskaya, V. Perelmuter, N. Cherdynseva // Medical oncology. – 2014. – Vol. 31, № 165. – С. 1–12.

13. Брагина О.Д. Влияние ряда молекулярных параметров на достижение полных морфологических регрессий у больных операбельным трижды негативным раком [Текст]/ О.Д. Брагина, Е.М. Слонимская, М.В. Завьялова //Материалы I ежегодного конгресса Российского общества онкомаммологов, Сочи, 4–6 сентября 2014 г. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – Спецвыпуск. – С. 81–82.
14. Брагина О.Д. Предсказательное значение молекулярных параметров у больных трипл-негативным раком молочной железы [Текст]/ О.Д. Брагина, Е.М. Слонимская, М.В. Завьялова // Материалы VIII съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Казань, 16–18 сентября 2014 г. // Евразийский онкологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 248.
15. Брагина О.Д. Предсказательное значение молекулярных параметров у больных трипл-негативным раком молочной железы [Текст]/ О.Д. Брагина // Материалы VIII съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Казань, 16–18 сентября 2014 г. // Евразийский онкологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 984.

Патенты

1. Брагина О.Д. База данных больных операбельным трипл-негативным раком молочной железы, получавших курсы неoadьювантной химиотерапии: пат. на полезную модель № 2014620306 от 19.02.14 / Е.М. Слонимская, О.Д. Брагина, М.В. Завьялова, В.М. Перельмутер, Е.Ю. Гарбуков, А.В. Дорошенко, Н.А. Тарабановская, Ю.Л. Кокорина, Р.А. Шагиахметова.
2. Брагина О.Д. База данных клинико-патологических параметров больных с различными молекулярно-генетическими типами рака молочной железы: пат. на полезную модель № 2014620384 от 20.08.2014 / М.В. Завьялова, Е.М. Слонимская, В.М. Перельмутер, С.В. Вторушин, Н.С. Телегина, О.Д. Брагина, Н.В. Крахмаль.
3. Брагина О.Д. Способ прогнозирования эффективности неoadьювантной химиотерапии у больных операбельным базальноподобным трипл-негативным раком молочной железы: пат. на полезную модель № 2013151982 от 23.09.14 / Е.М. Слонимская, И.Б. Щепотин, О.Д. Брагина, М.В. Завьялова, И.А. Крячок, В.М. Перельмутер, С.В. Вторушин, А.В. Дорошенко, Н.А. Тарабановская.

Список сокращений

Абс. ч. – абсолютное число
АХТ – адьювантная химиотерапия
БРВ – безрецидивная выживаемость
НАХТ – неoadьювантная химиотерапия
ОВ – общая выживаемость
ПМР – полная морфологическая регрессия
РМЖ – рак молочной железы
РП – рецепторы прогестерона
РЭ – рецепторы эстрогена
ТНР – трижды негативный рак
ТС – тимидилатсинтетаза

ТФ – тимидинфосфорилаза

ХТ – химиотерапия

ЧР – частичная регрессия

EGFR1 – эпидермальный фактор роста

VEGFR-2 – рецепторы к сосудистому фактору роста

Тираж 100 экз. Заказ 831.
Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники.
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40.
Тел. (3822) 533018.