

21. Wilkinson J. D. et al. The Pediatric Cardiomyopathy Registry: 1995-2007 // Prog. Pediatr. Cardiol. — 2008. — Vol. 25. — № 1. — P. 31–36.

РЕЗЮМЕ

А. А. Полякова, Е. Н. Семернин, А. Я. Гудкова

Особенности клинического течения гипертрофической кардиомиопатии и роль полиморфных вариантов в интронной и промоторной областях гена альфа-галактозидазы А

Отражена важность своевременной диагностики саркомерной и несаркомерной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Приведены результаты фенотипического и генотипического скринингов, направленных на выявление фенокопий ГКМП и, в частности, болезни Фабри в структуре, гипертрофии левого желудочка неясного генеза у пациентов Северо-Западного региона России. Проанализировано влияние полиморфных вариантов в интронных и промоторных регионах гена GLA на особенности клинического течения и наличие экстракардиальных проявлений.

Ключевые слова: гипертрофический фенотип, саркомерная ГКМП, несаркомерная ГКМП, болезнь Фабри, полиморфизмы.

SUMMARY

A. A. Poliakova, E. N. Semernin, A. Ya. Gudkova

The clinical course of hypertrophic cardiomyopathy and the role of polymorphisms in the intronic and promoter regions of the gene alpha-galactosidase A

The article reflects the importance of timely diagnosis sarcomeric and non sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy (HCM). The results of the phenotypic and genotypic screenings aimed at identifying HCM phenocopies and, in particular Fabry disease, in the structure of left ventricular hypertrophy of unknown origin in patients of the North-West region of Russia. We analyzed the influence of polymorphisms in the intronic and promoter regions of the GLA gene on clinical course and the presence of extracardiac manifestations.

Key words: hypertrophic phenotype, sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy, non sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy, Fabry disease, polymorphisms.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 618.19-006.6-08-073.756.8

А. В. Комяхов, А. В. Мищенко,
А. С. Петрова, В. В. Семиглазов,
Т. Ю. Семиглазова, Ван Шу

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время неоадьювантную химиотерапию (НХТ) все чаще используют не только при местно-распространенных (неоперабельных), но и операбельных формах рака молочной железы (РМЖ) [3, 5]. При сравнительном анализе эффективности адьювантной и неоадьювантной химиотерапии не выявлено существенных отличий в отношении показателей безрецидивной и общей выживаемости [6]. Тем не менее НХТ имеет свои преимущества. В частности, неоадьювантный режим позволяет перевести неоперабельные опухоли в операбельные, а также способствует увеличению числа органосохраняющих операций [2, 4]. Кроме того, неоадьювантный режим позволяет оценить эффективность того или иного вида систем-

ного лечения локальных форм РМЖ, а также получить информацию о факторах прогноза и биологии опухоли значительно быстрее, чем адьювантный.

Единственным надежным методом оценки эффективности НХТ является определение степени лекарственного патоморфоза (регресса) при исследовании послеоперационного препарата. На предоперационном этапе для мониторинга раннего ответа опухоли на лечение и оценки остаточной опухоли после лечения используют физикальное исследование (пальпацию), маммографию, КТ и УЗИ. Последние годы все чаще применяют магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Основной целью исследования явилось улучшение качества и точности оценки эффективности неоадьювантного системного лечения рака молочной железы с помощью МРТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 64 больных с морфологически подтвержденным местно-распространенным раком молочной железы (Т 1-4 – N1-3-M0), проходивших лечение в отделении опухолей молочной железы НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова в 2012 – 2015 гг.

Перед началом лечения всем больным выполнена трепан-биопсия. При морфологическом (иммуногистохимическом) исследовании определен гистологический тип опухоли, степень злокачественности по Ellis-Elston, экспрессия рецепторов стероидных гормонов (ЭР и/или ПР), Ki67 и Her 2-статус.

Неоадьювантное системное лечение включало химиотерапию (ХТ) и таргетную терапию. В схемах

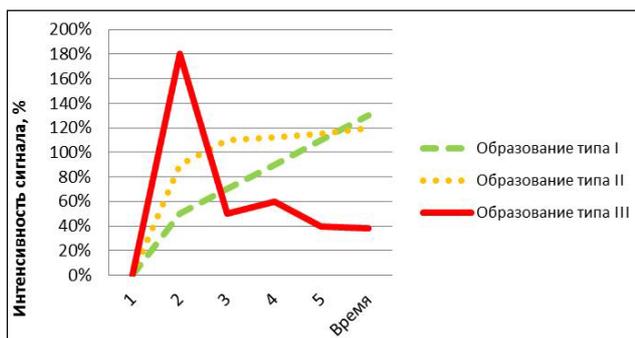


Рис. 1. Кривые «интенсивность сигнал – время» (по С. К. Kuhl, 2000): 1-й тип – постепенное линейное нарастание интенсивности сигнала в течение длительного времени (до 7–10 мин); 2-й тип – линейное нарастание интенсивности сигнала в течение 2–3 мин, после введения контрастное вещество с последующей фазой плато; 3-й тип – пик интенсивности сигнала приходится в первые минуты, затем быстрое последующее снижение интенсивности

химиотерапии применялись препараты таксанового, антрациклинового ряда, циклофосфамид, в случае HER2-позитивного РМЖ к химиотерапии добавлялась таргетная терапия трастузумабом. На предоперационном этапе проводилось как минимум 4–6 циклов химиотерапии. Для мониторинга эффективности лечения, помимо физикального исследования, маммографии и ультрасонографии, выполнялась магнитно-резонансная томография. Во всех случаях исследование проводилось трижды: перед началом лечения, после 2–3 циклов ХТ и перед операцией. При МРТ оценивался ряд параметров: размер образования, характеристика ткани молочной железы, изменение кинетических кривых, критерии по системе BI-RADS. МРТ осуществлялась на установке GE Signa Excite HD с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Эффективность лечения оценивалась по системе Recist 1.1.

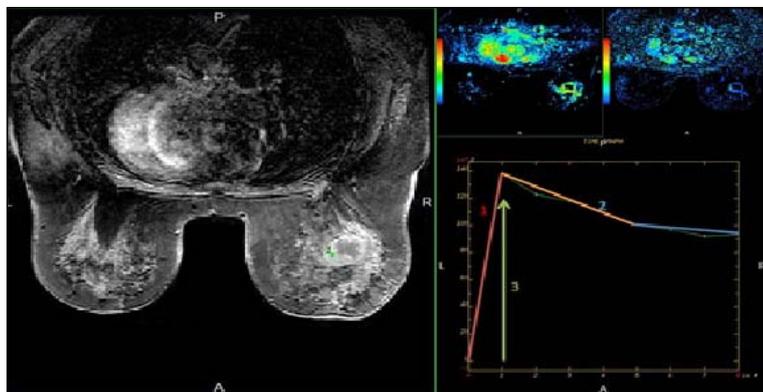


Рис. 2. МРТ молочной железы больной Л., 47 лет: в верхне-наружном квадранте правой молочной железы определяется образование неоднородной структуры с четким, неровными контуром, размерами 28×25×19 мм

Данные, полученные при МРТ, сопоставлялись с результатами патоморфологического заключения после операции. Патоморфологическая классификация ответов опухоли на проводимое лекарственное воздействие проводилась в соответствии с критериями, предложенными I. D. Miller и S. Payne (1999, 2001). В классификации выделено 5 степеней лечебного патоморфоза.

Помимо описания стандартных МРТ-характеристик опухоли, у всех больных с патологическим накоплением контрастного вещества в МЖ строился график накопления контрастного вещества. Каждое графическое изображение соответствовало одному из 3 основных типов кривых по С. К. Kuhl (2000) [1]. Изменение типа кривых в процессе химиотерапии является дополнительным критерием оценки эффективности неoadъювантного лечения (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценены результаты неoadъювантного системного лечения 64 больных РМЖ. На первом этапе исследования проанализированы сведения о характере изменения МРТ характеристик РМЖ в процессе противоопухолевой терапии. Данные, полученные при первичном МРТ, явились отправной точкой для сравнительного анализа последующих исследований. На изображении (рис. 2) представлены результаты МРТ, отражающие типичные лучевые характеристики РМЖ.

Из данных рис. 1 видна динамика интенсивности сигнала: 1 – накопление контрастного вещества в патологическом новообразовании; 2 – вымывание контрастного вещества из патологического участка; 3 – пик интенсивности сигнала (при злокачественном новообразовании – в течение 1–2 мин). В данном случае отмечается активный, ранний характер накопления контрастного препарата опухолью по сравнению с окружающими тканями

железы, с последующим быстрым вымыванием парамагнетика (III тип кривой «интенсивность сигнал – время»). Как правило, при злокачественном процессе вымывание контраста идет быстрее, чем при доброкачественном. При выполнении очередных исследований в процессе химиотерапии или по ее окончании мы наблюдали изменение МРТ-характеристик опухоли, в том числе изменение характера кинетических кривых.

На рис. 3 представлены данные МРТ молочных желез и кинетические кривые до и после неoadъювантного лечения. На снимках МРТ после лечения видны лишь участки железистой ткани, а кинетическая кривая указывает на отсутствие вы-

мывания контраста из области первичного расположения опухоли. Эти данные свидетельствуют о полном клиническом регрессе опухоли.

На рис. 4 представлены данные МРТ молочных желез и кинетические кривые до и после неoadъювантного лечения. На снимках МРТ после лечения отмечается явное увеличение патологических очагов. Кинетическая кривая указывает на ускорение вымывания контраста из опухоли, что свидетельствует о злокачественном характере роста очагов и явном прогрессировании процесса.

Кинетические кривые позволяют оценить степень ангиогенеза в опухоли. Злокачественные опухоли характеризуются наиболее активным ангиогенезом. Изменение размера опухоли по данным МРТ не всегда является объективным признаком эффективности лечения. Например, уменьшение опухоли при сохранении ее васкуляризации предсказывает отсутствие или недостаточный ответ опухоли на системное лечение. Поэтому при оценке эффекта лечения необходимо учитывать не только размер опухоли, но и тип кинетической кривой.

На следующем этапе проанализированы данные морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований опухолей больных, подвергшихся оперативному вмешательству после неoadъювантного лечения. На основании данных ИГХ определены биологические подтипы РМЖ.

У всех больных, подвергшихся хирургическому лечению, определена степень лекарственного патоморфоза, что позволило оценить зависимость лечебного эффекта от биологического подтипа опухоли (табл. 1).

Необходимо отметить, что лучший ответ на лечение был достигнут в группе больных с трижды негативным и HER2-позитивным биологическими подтипами рака молочной железы (35 и 54 % соответственно). Кроме того, более чувствительными к лечению оказались опухоли с высокой экспрессией Ki67 (85 %). Наименьшее число случаев полного лечебного патоморфоза (pCR) зарегистрировано при люминальном А подтипе РМЖ (5 %).

Была проанализирована динамика изменения размеров опухоли на фоне проведения химиотерапии (рис. 5).

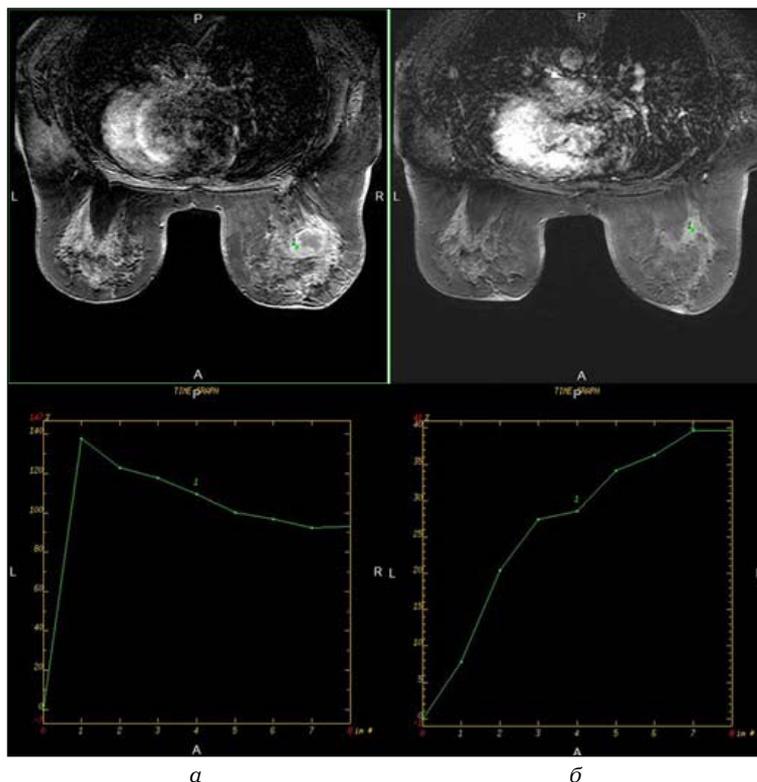


Рис. 3. МРТ молочной железы больной Л., 47 лет: а – до химиотерапии; б – после химиотерапии

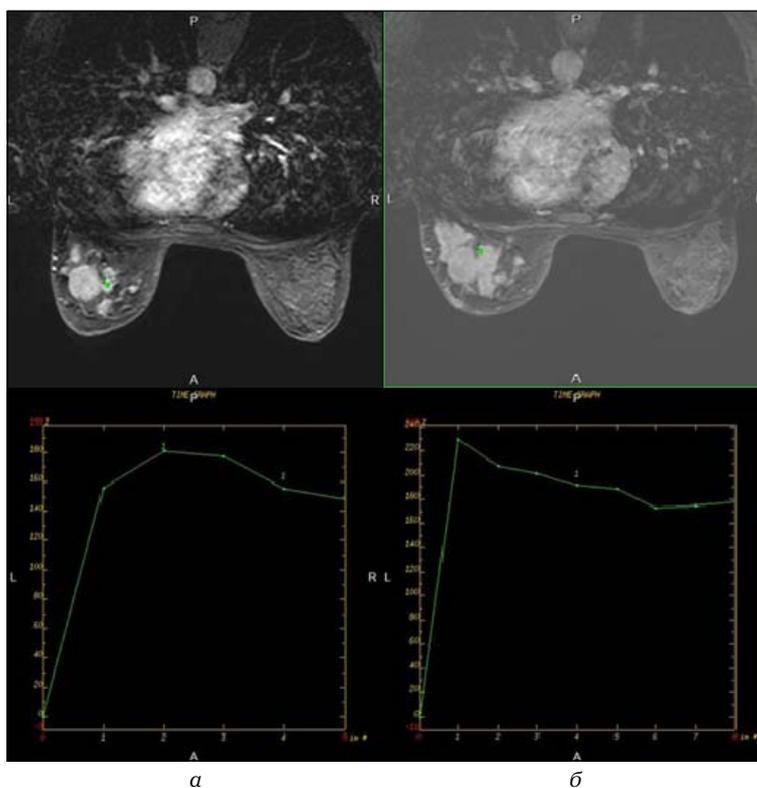


Рис. 4. МРТ молочной железы больной П., 54 года: а – до химиотерапии; б – после химиотерапии

Таблица 1

Лечебный патоморфоз в зависимости от биологического подтипа РМЖ

Параметр/ степень лечебного патоморфоза	I степень	II степень	III степень	IV степень	V степень	p
Количество больных N (%) (n=64)	12 (18 %)	13 (28 %)	11 (17 %)	9 (14 %)	20 (31 %)	0,0011
Биологический подтип:						
люминальный А (n = 17)	4 (23 %)	7 (41 %)	4 (23 %)	1 (11 %)	1 (5 %)	*
люминальный В HER-негативный (n = 18)	3 (17 %)	2 (11 %)	6 (33 %)	2 (11 %)	5 (27 %)	*
люминальный В HER-позитивный (n = 9)	2 (22 %)	3 (33 %)	0	2 (22 %)	2 (22 %)	*
трижды негативный (n = 14)	4 (28 %)	3 (22 %)	1 (7 %)	1 (7 %)	5 (35 %)	*
HER2-позитивный (n = 11)	2 (18 %)	0	1 (9 %)	2 (18 %)	6 (54 %)	*

* - p>0,005.

При оценке клинического ответа (по данным МРТ) в зависимости от биологического подтипа РМЖ отмечено, что полный клинический регресс наиболее часто встречался при триждынегативном, HER2-позитивном и люминальном В HER2-негативном подтипах опухоли (табл. 2).

Произведено сопоставление результатов МРТ и патоморфологического исследования (табл. 3).

При анализе полученных данных было отмечено, что разница между МРТ размерами и патоморфологическими размерами опухоли составила в среднем 5 ± 3 мм ($p < 0,04$).

Таблица 2

Клинический ответ по данным МРТ в зависимости от биологического подтипа РМЖ

Параметр/клинический ответ	Прогрессирование	Стабилизация	Частичный регресс	Полный регресс
Количество больных (64)	4 (6 %)	14 (21 %)	34 (53 %)	12 (18 %)
Биологический подтип:				
люминальный А (n = 17)	2 (11 %)	6 (35 %)	9 (52 %)	0
люминальный В HER-негативный (n = 18)	1 (5 %)	4 (22 %)	8 (44 %)	5 (27 %)
люминальный В HER-позитивный (n = 7)	0	1 (14 %)	5 (71 %)	1 (14 %)
трижды негативный (n = 11)	0	2 (18 %)	6 (54 %)	3 (27 %)
HER2-позитивный (n = 11)	1 (9 %)	1 (9 %)	6 (54 %)	3 (27 %)

При оценке эффективности проводимой химиотерапии в группе пациентов, получивших 2–3 курса НХТ, данные МРТ молочных желез и патоморфологического ответа совпали в 61 % случаев ($p < 0,0001$). При оценке после 4–6 курсов результаты совпадали в 81 % случаев ($p < 0,0001$).

Представляет интерес сравнить характер корреляции между патоморфологическим и клиническим ответом (т. е. вычислить так называемый коэффициент корреляции $r_{CR/cCR}$ (табл. 4)).

Эффективность лечения оценивалась по системе Recist 1.1. По данным графической кривой видно, что размер опухоли уменьшается на фоне проведения неoadьювантного лечения. Медиана размера опухоли до лечения составляла $3,4 \pm 0,18$ см, после 2–3 курсов – $2,3 \pm 0,15$ см, перед операцией – $1,5 \pm 0,14$ см. У 13 (20,3 %) пациентов из 64 конечный размер равнялся нулю, так как был зарегистрирован полный лекарственный патоморфоз опухоли.

Изменение размеров имеет прямую корреляцию с изменением типа кинетической кривой. Критерий Пирсона равен 0,6; $p < 0,0001$, т. е. при изменении типа кривой от 3-го до 1-го типа также отмечается уменьшение размера образования.

Выявлена высокая степень корреляции между полным лечебным патоморфозом и полным клиническим эффектом по данным МРТ. Индекс корреляции равнялся 0,8, что говорит о высокой информативной способности МРТ в плане оценки полного патоморфологического ответа.

ВЫВОДЫ

Результаты оценки эффективности неoadьювантной терапии определяют как объем предстоящей операции, так и тактику системного послеоперационного лечения больных РМЖ. Среди всех методов лучевой диагностики одним из наиболее точных является МРТ молочных желез. Чувствительность и специфичность данного метода при оценке эффекта лечения равнялась, по нашим данным, 80 и 88 % соответственно. Точность МРТ менялась в процессе неoadьювантного лечения. Максимально объективные результаты были получены после 4–6 циклов химиотерапии. Кроме того, выявлено, что для предсказания полного патоморфологического регресса необходимо учитывать не только наличие и размер остаточной опухолевой ткани по данным МРТ, но и тип кинетической кривой, что позволяет уменьшить частоту ложных заключений.

Таблица 3

Соотношение МРТ и патоморфологических размеров опухоли

Размер опухоли по данным предоперационного МРТ, мм	Число больных (64)	Совпадение с патоморфологическим размером, n (%)
До 0–5	15 (24 %)	13 (87 %)
6–10	4 (6,5 %)	3 (75 %)
11–20	26 (41,3 %)	20 (76 %)
21–30	11 (17,4 %)	7 (64 %)
Больше 30	7 (11,2 %)	6 (84 %)

ЛИТЕРАТУРА

1. Kaufmann M., von Minckwitz G., Smith R. et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 21. — P. 2600.

2. Heys S. D., Hutcheon A. W., Sarkar T. K. et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial // Clin. Breast Cancer. — 2002. — Vol. 21. — P. 69–74.

3. Van der Hage J. A., van de Velde C. J., Julien J. P. et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902 // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 4224–4232.

4. Mieog J. S., van der Hage J. A., van de Velde C. J. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — Vol. 18.

5. Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16. — P. 2672–2685.

6. Christiane K., Kuhl M. D., Hans H., Schild M. D. Dynamic image interpretation of MRI of the breast // J. of Magnetic Resonance Imaging. — 2000. — Vol. 12. — P. 965–974.

РЕЗЮМЕ

А. В. Комяхов, А. В. Мищенко,
А. С. Петрова, В. В. Семиглазов,
Т. Ю. Семиглазова, Ван Шу

Магнитно-резонансная томография в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы

Неoadъювантная химиотерапия (НХТ) является одним из этапов комплексного лечения при раке молочной железы (РМЖ) и требует адекватной оценки ее эффективности. В исследование включены 64 пациентки с верифицированным раком молочной железы. При анализе МРТ-изображений производилась постобработка с построением динамических кривых для оценки степени васкуляризации образования до начала, во время и после окончания проведения НАХТ. При оценке эффективности проводимой химиотерапии в группе пациентов, получивших 2–3 курса НХТ, корреляция данных МРТ молочных желез и операционного патоморфологического ответа (степени лечебного патоморфоза) составила 61 % ($p < 0,0001$). При оценке после 4–6 курсов результаты совпадали в 81 % случаев ($p < 0,0001$). МРТ может рассматриваться как перспективная методика в прогнозе полного ответа опухоли на проведенное лечение, а также в выявлении остаточной опухолевой ткани. Было отмечено, что степень клинического ответа по данным МРТ коррелирует с биологическим подтипом РМЖ.

Ключевые слова: неoadъювантная химиотерапия, МРТ, рак молочной железы.

Таблица 4

Взаимосвязь между клиническим ответом и патоморфологическим полным ответом (pCR) у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению

Патоморфологический полный ответ/ клинический полный ответ по данным МРТ	N	ИК
pCR/cCR	12/15	0,8
pCR/cPR	8/31	0,25
pCR/cNR	0/17	0

Примечание: pCR – полный патоморфологический ответ; cCR – клинический полный ответ по данным МРТ молочных желез; cPR – клинический частичный ответ; cNR – нет ответа (стабилизация); ИК – индекс корреляции.

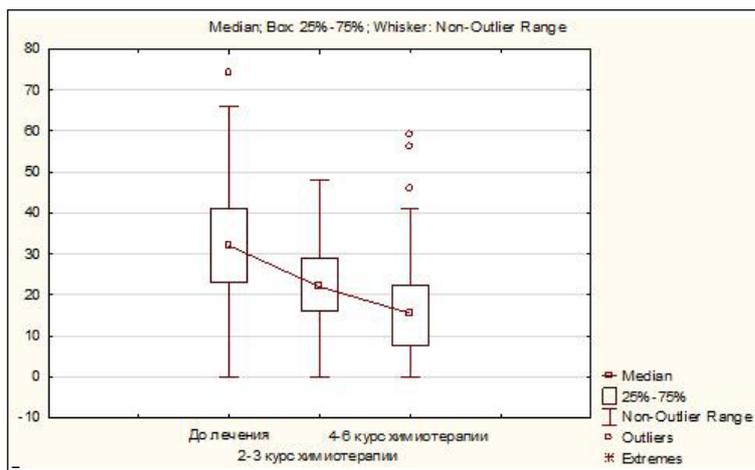


Рис. 5. Динамика изменения размера опухолевого узла на фоне проведения 4–6 курсов неoadъювантного (предоперационного) лечения по данным МРТ

SUMMARY

A. V. Komyahov, A. V. Mischenko, A. S. Petrova,
V. V. Semiglazov, T. Yu. Semiglazov, Van Shu

Magnetic resonance imaging in evaluation of efficiency of neoadjuvant chemotherapy of breast cancer

The Neoadjuvant chemotherapy (NC) is one of the stages of complex treatment of breast cancer and demands adequate assessment. Research included 64 patients with the verified breast cancer. Post processing with dynamic curve build-up to assess tumor vascularization was performed of time of MRI before treatment initiation during treatment and after end of neoadjuvant chemotherapy treatment. In assessing the effectiveness of chemotherapy in patients who received 2–3 courses of neoadjuvant chemotherapy treatment, the correlation of MRI breast and operational pathologic response (pathomorphosis) was 61 % ($p < 0,0001$). In assessing the results after 4–6 courses coincided in 81 % of cases ($p < 0,0001$). MRI can be seen as a promising method in the prediction of complete tumor response to treatment is conducted, as well as in the detection of residual tumor tissue. It was noted, that the degree of clinical response by MRI correlates with a biological subtype of breast cancer.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy, MRI, breast cancer.