

ДЕМИДОВ С. М., САЗОНОВ С. В., ДЕМИДОВ Д. А., СУНЦОВА А. Ю., ИРИХ Т. О.
DEMIDOV S. M., SAZONOV S. V., DEMIDOV D. A., SUNTSOVA A. Y., IRIKH T. O.

Оценка риска рецидивирования в органосберегательном лечении рака молочной железы в соответствии с биологическими подтипами опухоли

Evaluation of recurrence risk after organ-sparing treatment
of breast cancer depending on biological subtype of the tumor

Цитирование: Demidov S.M., Sazonov S.V., Demidov D.A., Suntsova A.Y., Irikh T.O. Evaluation of recurrence risk after organ-sparing treatment of breast cancer depending on biological subtype of the tumor. *Malignant Tumours* 2015; 3:34-38

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-3-34-38

В данном исследовании на основании результатов ИГХ исследования группы пациенток с выявленным рецидивом произведен анализ наиболее часто встречающихся молекулярных подтипов РМЖ и оценка их роли в развитии местных рецидивов. Анализ риска рецидивирования РМЖ проводился в соответствии с молекулярными особенностями опухоли, которые включают экспрессию рецепторов к эстрогену, прогестерону и экспрессию гена рецептора человеческого эпидермального фактора роста–HER2/неу и индекс пролиферативной активности Ki 67. В ходе исследования выяснилось, что большинство первичных опухолей с последующим рецидивом трипл-негативного типа (42%). Также удалось проследить изменение морфологических параметров рецидивирующей опухоли. Так, в большинстве случаев рецидива индекс пролиферативной активности возрастает в среднем на 12%, около 30% опухолей изменили свой морфологический статус.

Summary

In this study, based on the results of IHC of patients with recurrence of breast cancer, the most often found molecular subtypes were analyzed and assessed their role in the development of local recurrence. Analysis of risk of recurrence of breast cancer was conducted in accordance with the molecular features of the tumor, which include the expression of estrogen receptor, progesterone receptor gene and the expression of human epidermal growth factor–HER2 / neu and proliferation activity index Ki 67. The study found that the majority of primary tumors, followed by recurrence are triple negative type (42%). Also we found the change in morphological parameters of recurrent tumor. Thus, in most cases of recurrence proliferative activity index increases by an average of 12%, about 30% of tumors have changed their morphological status.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

локальный рецидив рака молочной железы, эпидермальный фактор роста–HER2/неу, экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону, фактор скорости пролиферации опухоли Ki 67

KEY WORDS

local recurrence of breast cancer, epidermal growth factor–HER2/neu, estrogen receptor expression and progesterone, tumor proliferation rate factor Ki 67

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Демидов Сергей Михайлович – д.м.н., профессор, руководитель городского маммологического центра, заведующий кафедрой онкологии и медицинской

CONTACT INFORMATION

Demidov Sergei Mikhailovich – doctor of medical sciences, professor, Head of Ekaterinburg Mammology Center, Chair of the Department of oncology and medical radiology in

радиологии Уральского Государственного Медицинского Университета, МАУ ГКБ № 40, г. Екатеринбург, e-mail: demidov@gkb40.ur.ru

Сазонов Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии Уральского Государственного Медицинского Университета, заведующий лабораторией патоморфологии ГБУЗ СО «Института медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, e-mail: Prof-SSazonov@yandex.ru

Демидов Денис Александрович – к.м.н., доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии Уральского Государственного Медицинского Университета, врач-хирург-онкоммаммолог высшей категории, МАУ ГКБ № 40, г. Екатеринбург, e-mail: p18193@gmail.com

Сунцова Анна Юрьевна – студентка 5 курса лечебно-профилактического факультета Уральского Государственного Медицинского Университета, Екатеринбург, e-mail: suntsova_anna@mail.ru

Ирих Тимур Османович – врач-хирург-онкоммаммолог МАУ ГКБ № 40, г. Екатеринбург, e-mail: timur-irikh@yandex.ru

Ural State Medical University, City Hospital No. 40 in Ekaterinburg; e-mail: demidov@gkb40.ur.ru.

Sazonov Sergei Vladimirovich – doctor of medical sciences, professor, Chair of the Department of histology in Ural State Medical University, head of pathomorphological laboratory in Institute of medical cellular technologies in Ekaterinburg; Prof-SSazonov@yandex.ru

Demidov Denis Alexandrovich – candidate of medical sciences, associate professor of Department of oncology and medical radiology in Ural State Medical University, surgeon in City Hospital No. 40 in Ekaterinburg; e-mail: p18193@gmail.com

Suntsova Anna Yurievna – 5th year student of Ural State Medical University; e-mail: suntsova_anna@mail.ru

Irikh Timur Osmanovich – surgeon in City Hospital No. 40 in Ekaterinburg; e-mail: timur-irikh@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации рак молочной железы (РМЖ) составляет в настоящее время 18,1% от общей заболеваемости злокачественными новообразованиями и занимает первое место в её структуре [4]. РМЖ является основной причиной смертности женщин репродуктивного возраста, представляя огромную медицинскую и социальную проблему. Сейчас весьма актуальна проблема рецидивов рака молочной железы, по различным данным частота возникновения локальных рецидивов колеблется от 4 до 22% [8]. Решение о тактике лечения и прогнозирование рецидивов зависят от таких клинко-патоморфологических факторов, как стадирование по системе TNM, статус хирургического края резекции, гистологическая степень злокачественности опухоли, возраст и гормональный статус пациентки. В настоящее время очевидно, что оптимальный терапевтический подход и оценка риска рецидива могут быть различными для разных молекулярных подтипов опухолей. РМЖ – одно из первых злокачественных новообразований, для которых молекулярные особенности, такие как экспрессия рецепторов к эстрогену (РЭ) и прогестерону (РП), а также рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа

(HER2), и индекс пролиферативной активности Ki 67 были введены в рутинную клиническую практику, поскольку эти факторы имеют значимую прогностическую и предсказательную ценность, в том числе при оценке риска развития рецидивов. Однако в клинической практике для оценки риска рецидивирования данные факторы используют не всегда. Для исследования морфологических параметров опухоли широко используется иммуногистохимический анализ (ИГХ), степень достоверности которого, по данным литературы, колеблется между 75% и 91,8% [1].

Цель исследования – оценить риск развития рецидивов РМЖ в соответствии с молекулярным фенотипом опухоли и проследить динамику изменений иммунофенотипа первичной опухоли в случаях рецидива.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе МАУ «Городская клиническая больница № 40», ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий г. Екатеринбурга. В исследовании участвовало 9259 пациенток с впервые выявленным РМЖ, направ-

ленных на ИГХ исследование после операции в период с августа 2008 г. по октябрь 2014 г. ИГХ исследование проводилось в одной лаборатории, сертифицированной Nordic, одним методом на автостейнере. Всем пациентам было проведено лечение согласно стадии заболевания, первым этапом хирургическое лечение в объеме радикальной резекции или мастэктомии по мадден. Радикальная резекция выполнялась с широкими краями резекции по одной методике с гистологически интактной линией резекции. Отступ от края опухоли 0.5–1 см. Из общего количества было отобрано 144 пациентки с последующим рецидивом РМЖ, исключая синхронный и метасинхронный рак, из них 89 было проведено полное ИГХ исследование. Полное повторное ИГХ исследование в случаях рецидива РМЖ было проведено 29 пациенткам, на основании которого оценена динамика изменения морфологических параметров опухоли.

На основании первично проведенного ИГХ исследования группы больных с последующим рецидивом РМЖ, включающего степень экспрессии РЭ и РП, HER2 и маркера пролиферативной активности опухоли Ki 67, произведен анализ наиболее часто встречающихся молекулярных подтипов РМЖ и оценка их роли в развитии местных рецидивов.

Для определения биологических подтипов были использованы критерии RUSSCO: люминальный тип А: РЭ, РП положительные, HER2 отрицательный, Ki 67 < 20%; люминальный тип В HER2 отрицательный: HER2 отрицательный, РЭ положительный и наличие, по крайней мере, одного из следующих факторов: Ki 67 ≥ 20%, РП низ-

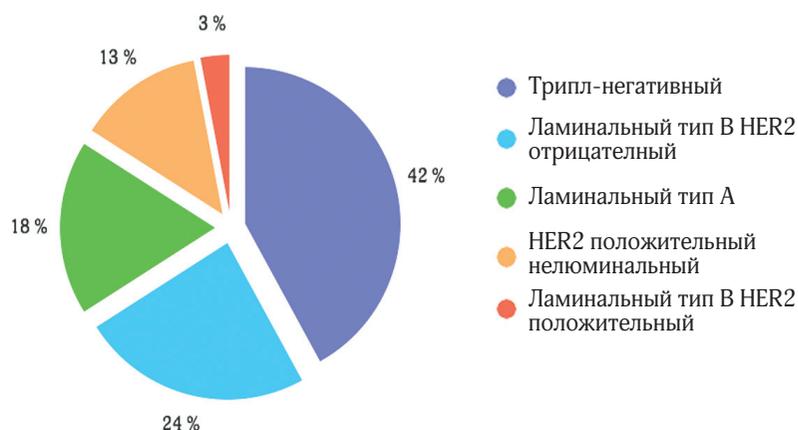


Рис. 1. Выявленные молекулярные подтипы РМЖ среди случаев рецидивирования



Рис. 2. Динамика изменений иммунофенотипа первичной опухоли РМЖ

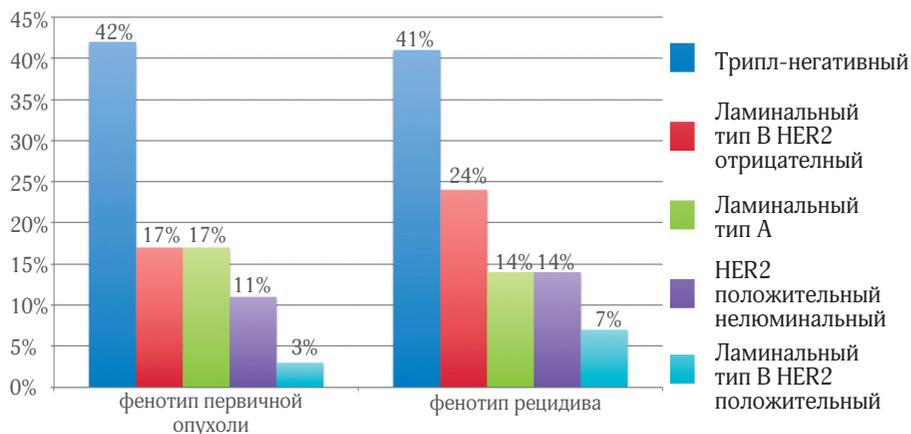


Рис. 3. Распределение пациентов с первичной опухолью и рецидивами по молекулярно-генетическим подтипам

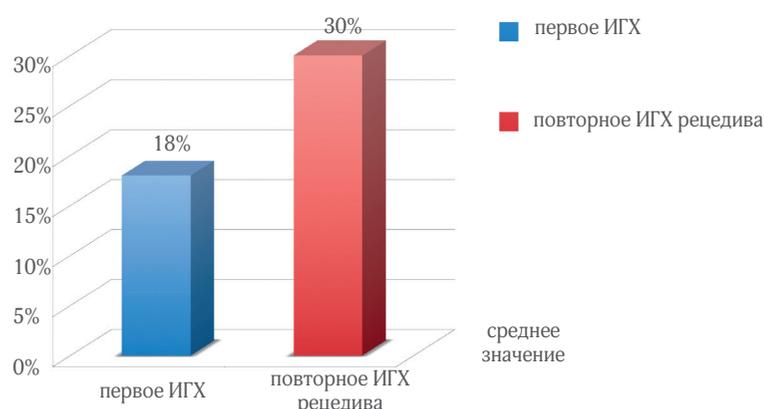


Рис. 4. Увеличение пролиферативной активности опухоли по значению Ki 67

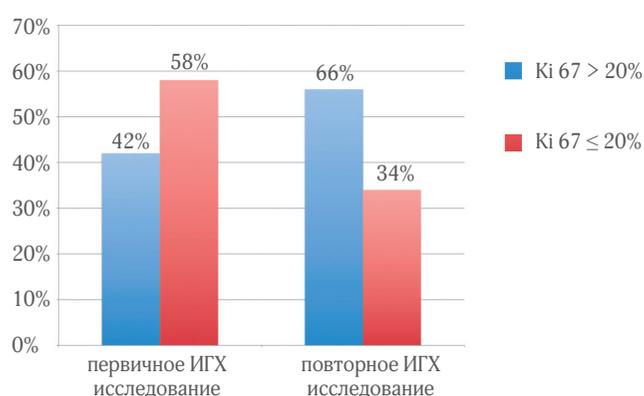


Рис. 5. Динамика изменения пролиферативной активности опухоли

кий или отрицательный; люминальный тип В HER2 положительный: HER2 и PЭ положительные, любой Ki 67 и любые РП; HER2 положительный нелюминальный: гиперэкспрессия HER2 или амплификация гена HER2, PЭ и РП отрицательные; базальноподобный (трипл-негативный): HER2, PЭ и РП отрицательные [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди выявленных случаев рецидивирования преобладает трипл-негативный тип – 37 случаев, на втором месте люминальный тип В HER2 отрицательный – 21 случай, за ним люминальный тип А – 16 случаев, на четвертом месте HER2 положительный нелюминальный – 12 случаев, на последнем месте люминальный тип В HER2 положительный – 3 случая (рис. 1).

При изучении результатов повторного ИГХ исследования, проведенного при выявлении рецидивов, обнаружилось принципиальное изменение статуса молекулярных параметров опухоли: PЭ – в 34,5% случаев, РП в 24,1% случаев, HER2 – в 27,5% случаев, Ki 67 в 31% случаев (рис. 2). Распределение

пациентов с первичной опухолью и рецидивом по молекулярно-генетическим подтипам представлено на диаграмме (рис. 3).

При ИГХ исследовании первичных опухолей индекс пролиферативной активности Ki 67 < 20% в 58% случаев, Ki 67 ≥ 20% в 42% случаев (рис. 4). При повторном ИГХ исследовании, проведенном при выявлении рецидива, отмечается увеличение пролиферативной активности опухоли в среднем на 12% (рис. 5). Так, Ki 67 < 20% наблюдается в 34% случаев, а Ki 67 ≥ 20% – в 66%.

ВЫВОДЫ

По полученным данным за пятилетний промежуток времени рецидив рака молочной железы встречается в 1,6% случаев.

Рецидивы РМЖ чаще встречались у пациентов с трипл-негативным раком, выявленным в 42%

случаев, на втором месте люминальный тип В HER2 отрицательный, составляющий 24% случаев, за ним люминальный тип А – 18% случаев, на четвертом месте HER2 положительный нелюминальный – 13% случаев, на последнем месте люминальный тип В HER2 положительный – 3% всех случаев рецидивирования.

В результате ИГХ исследования рецидивов опухолей удалось выявить тенденцию к изменению таких молекулярных параметров опухоли как: PЭ – в 34,5% случаев, РП в 24,1% случаев, HER2 – в 27,5% случаев, Ki 67 в 31% случаев.

В 65,6% случаев повторное ИГХ исследование показывает увеличение пролиферативной активности опухоли в среднем на 12%.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Ермилова В. Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы. Журнал Практическая онкология, Т. 3, № 1–2002.

Ermilova V. D. The role of modern pathomorphology in breast cancer characteristics. Practical Oncology, vol.3, № 1–2002.
2. Иванцов А. О., Мацко Д. Е. Возможности иммуногистохимического исследования в диагностике опухолей. Журнал Практическая онкология, Т. 12, № 4–2011 г.

Ivantsov A. O., Matsko D. E. Capabilities of immunohistochemical investigation in tumors diagnostics. Practical Oncology, vol.12, № 4–2011.
3. Иммуногистохимические методы, руководство (пер. с англ. под ред. Г. А. Франка и П. Г. Малькова) // М., 2011–224 с.

Immunohistochemical methods. The guideline. M., 2011–p224.
4. Петрова Г. В., Старинский В. И., Чиссов В. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 г.: М.: Изд-во ФИАН, 2014 г.

Petrova G. V., Starinskiy V. I., Chissov V. V. Current status of oncologic healthcare in Russia in 2013. M.–2014.
5. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии, 2014 г.

Practical recommendations in treatment of malignant tumors. Russian Society of Clinical Oncology. 2014.
6. Almasri N. M., Al Hamad M. Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma//Breast Cancer Res.–2005.–Vol.7 (5).– P. 598–604.
7. Jones R. L., Salter J., A'Hern R. et al. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer // Breast Cancer Res Treat. 2009. Vol. 116 (1). P. 53–68.
8. Katz A., Strom E., Bucholz T. et.al. Locoregional Recurrence Patterns After Mastectomy and Doxorubicin-based Chemotherapy: Implications for Postoperative Irradiation. // J. Clin. Oncol.– 2000, 18:2817–2827.
9. Dendukuri N., PhD, Research Scientist, Technology Assessment Unit, Brophy J., Divisions of Cardiology and Clinical Epidemiology, Department of Medicine, MUHC Testing for HER2 positive breast cancer: a cost effectiveness analysys, report 23, 2006.
10. Penault-Llorca F., Cayre A., Bouchet Mishellany F. et al. Induction chemotherapy for breast carcinoma: predictive markers and relation with outcome. Int J Oncol 2003; 22 (6): 1319–25.
11. <http://netoncology.ru/press/articles/561/630/>

ГИОТРИФ® афатиниб

Новый уровень эффективности терапии
1-й линии местнораспространенного или
метастатического НМРЛ с мутациями EGFR^{1,2}

- 1-й необратимый ингибитор рецепторов семейства ErbB³
- Терапия местнораспространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутациями рецептора эпидермального фактора роста (EGFR M+)³
- 1-й ингибитор тирозинкиназы, достоверно увеличивающий общую выживаемость (OS) в группе частых мутаций EGFR (del19/L858R) по сравнению со стандартной химиотерапией⁴
- Беспрецедентное увеличение общей выживаемости более чем на 1 год по сравнению с химиотерапией пеметрексед/цисплатин у пациентов с частой мутацией del19⁴



PFS (progression-free survival) – выживаемость без прогрессирования;
OS (overall survival) – общая выживаемость.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (в сокращении)

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ГИОТРИФ®. Регистрационное удостоверение: ЛП-002275. Торговое наименование: ГИОТРИФ®. МНН: афатиниб. **Лекарственная форма и состав.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. Активное вещество: афатиниб дималеат. **Фармакотерапевтическая группа.** Противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор. **Фармакологические свойства.** Афатиниб – мощный, селективный и необратимый ингибитор протеинтирозинкиназы рецепторов семейства ErbB (рецепторы эпидермального фактора роста). Афатиниб ковалентно связывается и необратимо блокирует передачу сигналов от всех гомо- и гетеродимеров, образованных семейством ErbB (ErbB1, HER2 (ErbB2), ErbB3 и ErbB4). Особенно чувствительны к лечению афатинибом модели немелкоклеточного рака легкого, вызываемого мутациями EGFR (L858R или Del 19). Афатиниб сохраняет существенную противоопухолевую активность in vitro на клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого и in vivo на моделях опухолей (модели с использованием ксенографтрансплантатов или трансгенных моделей), которые индуцируются мутациями EGFR (например, T790M) с известной резистентностью к обратимым ингибиторам EGFR, таким как эрлотиниб и гефитиниб. **Показания к применению.** ГИОТРИФ® показан в качестве монотерапии пациентам, ранее не получавшим ингибиторы тирозинкиназы, для лечения местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к афатинибу или к любому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью.** Кератит; язвенный кератит; выраженная сухость глаз; интерстициальная болезнь легких; нарушения фракции выброса левого желудочка; сопутствующие заболевания сердца; непереносимость галактозы, синдром нарушения всасывания галактозы/глюкозы или дефицит лактазы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой. При немелкоклеточном раке легкого в качестве терапии первой линии или у пациентов, которые ранее не получали ингибиторы протеинтирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности. Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг. В случае переносимости препарата ГИОТРИФ® в дозе 40 мг/день в течение первых 3 недель лечения, т.е. в случае отсутствия диареи, кожной сыпи, стоматита и других вызываемых препаратом нежелательных явлений (степень тяжести >1 по классификации СТСАЕ1) доза препарата может быть увеличена до 50 мг/день. Доза препарата не должна повышаться в тех случаях, когда она ранее снижалась. Преодолеть нежелательные реакции организма (например, тяжелую непрекращающуюся диарею или кожную сыпь) можно путем перерыва в лечении или уменьшением дозы препарата на 10 мг. **Побочное действие:** диарея, стоматит, хейлит, диспепсия; кровотечения из носа, ринорея, интерстициальная болезнь легких; повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); сыпь, акнеформный дерматит, зуд, сухость кожи, ладонно-подошвенный синдром (эритродриэстезия); нарушение вкусовой чувствительности; конъюнктивит, сухость глаз, кератит; спазмы мышц; нарушение функции почек/почечная недостаточность, паронихия, цистит; снижение аппетита, обезвоживание, гипокалиемия; пирексия; уменьшение веса и др. **Особые указания.** Оценка статуса мутации EGFR: для оценки статуса мутации EGFR у пациента важно использовать хорошо апробированный и надежный метод, чтобы избежать ложноположительных или ложноотрицательных результатов. **Диарея:** профилактическое лечение диареей имеет важное значение, особенно в первые 6 недель терапии при появлении первых признаков. Лечение состоит в восполнении потери воды организмом и одновременном применении антидиарейных средств (лоперамид), дозу которых при необходимости следует повышать до максимально рекомендуемой. **Кожные реакции:** пациентам, которые вынуждены находиться на солнце, рекомендуется носить солнцезащитную одежду и/или использовать солнцезащитные экраны. Своевременное вмешательство при дерматологических реакциях (например, смягчающие средства, антибиотик) может позволить продолжить лечение. В случае развития у пациента серьезной буллезной сыпи, волдырей или экфолиативных изменений лечение препаратом нужно прервать или прекратить. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. По 30 таблеток во флакон из полипропилена с навинчивающейся пластиковой крышечкой с поглотителем влаги. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Условия хранения.** Хранить в плотно закупоренном флаконе в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту.

1. G10TRIF Summary of Product Characteristics 2013. 2. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-3334. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (афатиниб) ЛП-002275. 4. Yang J., Sequist L. et al. Overall Survival (OS) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring common (Del19/L858R) Epidermal Growth Factor Receptor mutations (EGFR mut): pooled analysis of two large open-label phase III studies (LUX-Lung 3 [L3] and LUX-Lung 6 [L6]) comparing afatinib with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (suppl); abstr 8004F. 5s. Abstract #8004 presented at 2014 ASCO Annual Meeting – абстракт и доклад на конгрессе.

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3
Тел +7 (495) 544 5044

ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ
ОНКОЛОГИЯ БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ

 **Boehringer
Ingelheim**

НОВИНКА
ГИОТРИФ®
(афатиниб) таблетки
БОЛЬШЕ НАДЕЖДЫ