

ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РМЖ НА ОСНОВЕ ИНТЕГРАЛЬНОГО МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИНДЕКСА (СБЗ) И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ОПУХОЛИ

¹Родионов В.В., Торосян М.Х., Кометова В.В., Идрисова С.Р., Богдасаров А.Ю.

¹ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия (432017, Ульяновск, ул. Архитектора Ливчака, д.1), e-mail: mf@ulsu.ru

Интегральный морфологический индекс СБЗ имеет доказанную прогностическую значимость и может применяться в клинической практике онколога в сочетании с другими морфологическими критериями при планировании лечения больных РМЖ. Аджьювантное лекарственное лечение больных люминальным первично-операбельным HER2/neu (-) РМЖ с хорошим и умеренным прогнозом по СБЗ и значением Ki-67 менее 16% может быть ограничено гормонотерапией по стандартным схемам без применения цитостатиков без ущерба для качества жизни в первые 5 лет с момента установки диагноза. Установлено, что прогностическая ценность индекса пролиферации Ki-67 не тождественна степени злокачественности опухоли (G), и для точности результата эти параметры должны определяться совместно.

Ключевые слова: рак молочной железы, индекс пролиферации Ki-67, адьювантная терапия, прогностические и предсказывающие факторы

PERSONIFICATION OF DRUG THERAPY FOR PATIENTS WITH BREAST CANCER BASED ON INTEGRATED MORPHOLOGICAL INDEX AND IMMUNOGYSTOCHEMICAL TUMOR CHARACTERISTICS

¹Rodionov V.V., Torosyan M.K., Kometova V.V., Idrisova S.R., Bogdasarov A.U.

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia (432017, Ulyanovsk, street Arc. Livchaka, 1), e-mail: mf@ulsu.ru

Integrated morphological index SBZ has a proven prognostic value and may be used in clinical oncology practice for planning treatment strategy for patients with breast cancer in combination with other morphological prognostic factors. Adjuvant treatment of patients with early luminal HER2 / neu (-) breast cancer with good and middle prognosis by integrated morphological index (SBZ) and Ki-67 less than 16% may be limited by standard hormone therapy excluding chemotherapy without loss of quality of life in the first 5 years the time of diagnosis. It was found that the predictive value of proliferation index Ki-67 is not the same as tumor grade (G), and for the accuracy of the result these two parameters should be determined jointly.

Keywords: breast cancer, proliferation index Ki-67, adjuvant therapy, prognostic and predictive factors

Рак молочной железы (далее РМЖ) – одно из самых частых онкологических заболеваний среди женского населения во всем мире. В России за 2013 год зарегистрирован 60701 случай заболевания РМЖ, среди них с начальными стадиями (I, II) около 70% заболевших [6].

РМЖ, диагностированный на ранних стадиях, характеризуется благоприятным прогнозом и высокими показателями безрецидивной и общей выживаемости: при I стадии показатель 5-летней выживаемости составляет 95-100%, при IV – 10-22% [5].

Так же к общепризнанным критериям благоприятного прогноза относят следующие морфологические характеристики опухоли: наличие рецепторов к гормонам эстрогену и/или прогестерону, отсутствие гиперэкспрессии и амплификации гена HER 2 neu, низкий уровень маркера клеточной пролиферации Ki-67, что соответствует люминальному типу А рака

молочной железы (классификация принята международными профессиональными обществами ASCO, ESMO, NCCN, St.Gallen) [3,7,8]. Стандартом адъювантного системного лечения данной группы больных является назначение гормонотерапии без применения цитостатиков (Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под редакцией: В.М. Моисеенко. – М.: Общество онкологов-химиотерапевтов, 2014.).

Однако среди групп ожидаемо благоприятного прогноза в ряде случаев имеет место возникновение рецидива или прогрессирования онкологического заболевания в первые 5 лет с момента постановки диагноза РМЖ. Это отчасти можно объяснить морфологической гетерогенностью опухолей даже в рамках одного биологического подтипа[1,4].

Это, в свою очередь, диктует необходимость поиска новых морфологических критериев индивидуального подхода к выбору лечебной тактики у данных больных и интенсификации адъювантной терапии у определенной группы пациенток[2].

Системная химиотерапия является высокотоксичным лечением, имеющим ряд побочных эффектов, в т.ч. и опасных для жизни.

В настоящее время не существует строгих протоколов, позволяющих в ряде случаев однозначно решить вопрос о назначении адъювантной химиотерапии, что затрудняет работу врача-онколога и отражается на качестве и продолжительности жизни пациенток [6].

В связи с вышеизложенным, поиск новых доступных критериев прогноза для РМЖ имеет большое значение для практического здравоохранения и определяет цель представленного исследования.

Собственное исследование

Целью нашего исследования была персонализация лекарственной терапии больных РМЖ на основе интегрального морфологического индекса (СБЗ) в сочетании с иммуногистохимическими параметрами ткани опухоли.

Материал и методы исследования

Для выполнения поставленной цели, нами на базе кафедры Онкологии и лучевой диагностики ОБГОУ ВПО Ульяновского государственного университета (клиническая база – Ульяновский областной клинический онкологический диспансер) было проведено исследование биоптатов злокачественных опухолей молочных желез 78 пациенток, находившихся на лечении в Ульяновском областном клиническом онкодиспансере г. Ульяновска с 2006 по 2008 гг. В анализ так же были включены анамнестические данные, взятые из историй болезни (ф. N003/у) и амбулаторных карт (ф. 025-04/у) этих пациенток. Возраст больных колебался от 45 до 70 лет, средний возраст составил $54,6 \pm 2,4$ года. Все пациентки находились в постменопаузе. Все больные, вошедшие в когорту, были

распределены на 2 группы, в зависимости от рецидива опухолевого процесса, развившегося в течение последующих 5 лет с момента постановки диагноза РМЖ. Женщины с рецидивом опухоли 18 чел. составили основную группу, пациентки с безрецидивным течением 60 чел. – группу сравнения. В исследование вошли пациентки с первично-операбельным (I-II ст.), люминальным А и В HER2-негативным РМЖ. Стадия процесса была подтверждена патоморфологически после выполнения оперативного лечения и определялась согласно международной классификации TNM в 7 редакции от 2010г. (табл.1).

Таблица 1

Распределение пациенток выделенных групп по стадии опухолевого процесса

(абс. число - %)

Группы женщин	Число обследованных - %		
	I(T1N0M0)	IIA (T0-1N1M0, T2N0M0)	IIIB (T2N1M0, T3N0M0)
Основная группа (n=18)	4 22,2±10,1	7 38,9±11,8	7 38,9±11,8
Группа сравнения (n=60)	36 60±6,4	9 15,0±4,6	15 25,0±5,6
p	<0,05	>0,05	>0,05

Примечание: p – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Макроскопически оценивалась общая локализация опухоли и ее локализация по квадрантам молочной железы, границы опухолевого узла, длина узла (максимальный размер в мм), ширина узла (минимальный размер в мм) и условная площадь узла как произведение его длины и ширины.

Микроскопические препараты исследовали методом обзорной микроскопии на световом микроскопе LeicaDME (Германия).

При обзорной микроскопии определяли гистологический вариант рака (инфильтративный дольковый, инфильтративный протоковый, инфильтративный смешанный, особые формы), степень злокачественности (GI, II, III), митотическую активность раковых клеток по наличию типичных и атипичных митозов (слабая 0-11, умеренная 12-23, выраженная – более 24 митозов с градациями), структуру инфильтративного компонента.

Так же рассчитывался интегральный морфологический индекс СБЗ как сумма баллов следующих параметров: степень дифференцировки первичной опухоли (1-3 балла),

клеточный полиморфизм (1-3 балла), митотическая активность (1-3 балла), характер инвазивного роста (1-5 баллов), опухолевые эмболы в сосудах стромы (0-3 балла) и клеточная реакция в строме опухоли (0-3 балла).

Помимо стандартного патоморфологического исследования все опухолевые образцы подвергались иммуногистохимическому исследованию (ИГХ), с помощью которого определялись наличие и уровень экспрессии рецепторов эстрогена (ЭР) и прогестерона (ПР) в первичной опухоли, значение индекса пролиферации Ki-67 и экспрессия HER-2/neu (метод D.C.Allred). При спорном (++) результате ИГХ анализа на HER-2/neu проводилось определение амплификации гена HER2 методом *insitu* гибридизации (FISH/CISH).

Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере с использованием стандартных программ Microsoft Office (Word, Excel) и Statistica 6 for Windows.

Результаты исследования и обсуждение

При изучении вариантов локализации опухоли в правой и левой молочных железах, а так же в различных квадрантах молочной железы, значимых различий по частоте встречаемости у основной и контрольной группы выявлено не было. Имело место поражение как правой (46,3% случаев), так и левой (53,7% случаев) молочных желез. Что касается распределения по квадрантам молочной железы, наиболее часто опухоль располагалась в верхне-латеральном квадранте (32,3% случаев).

Анализируя размер опухолей молочных желез пациенток, вошедших в исследование, укажем, что он колебался от 0,8 см до 4 см в наибольшем измерении.

Подмышечные лимфатические узлы либо не были поражены метастазами, либо наблюдалось от 1 до 9 пораженных смещаемых лимфатических узлов на стороне поражения. Другие группы регионарных лимфоузлов у исследуемой когорты не были вовлечены в процесс метастазирования. В контрольной безрецидивной группе максимальное число метастазов в подмышечных л/узлах на стороне поражения составляло 6 (абсолютное значение) и встречалось у 1 (1,7±1,7%) пациентки из 60. У остальных женщин наблюдалось от 0 до 3 пораженных подмышечных л/узлов на стороне поражения. В основной группе наблюдения было зафиксировано от 1 до 8 метастазов в подмышечных л/узлах на стороне поражения.

При анализе полученных данных было выявлено присутствие различных гистологических вариантов инфильтративных опухолей РМЖ в обеих группах сравнения, а именно инфильтрирующего протокового рака (ИПР), инфильтрирующего долькового рака (ИДР) и инфильтрирующего протоково-долькового/смешанного рака (ИСП) (табл.2)

Распределение случаев наблюдения по варианту инфильтрирующего РМЖ

(абс. число - %)

Вариант РМЖ	Основная группа (n=18)		Группа сравнения (n=60)		p ₁₋₂
	Абсолютное число наблюдений	Относительное число наблюдений	Абсолютное число наблюдений	Относительное число наблюдений	
ИДР	3	16,7±9,0	24	40,0±6,4	<0,05
ИПР	12	66,6±11,4	24	40,0±6,4	<0,05
ИСП	3	16,7±9,0	12	20,0±6,4	<0,05

Примечание: p – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Как видно по результатам исследования в основной группе с рецидивом заболевания наблюдалась большая частота встречаемости ИПР, который характеризовался значимо выраженной степенью злокачественности, высокой митотической активностью опухолевых клеток и выраженной воспалительной инфильтрацией в строме опухоли.

В зависимости от значения СБЗ все больные были разделены на три прогностические группы:

1. Группа хорошего прогноза (СБЗ от 4 до 13 баллов).
2. Группа умеренного (сомнительного) прогноза (СБЗ 14-15 баллов).
3. Группа плохого прогноза (СБЗ от 16 до 20 баллов).

Таблица 3

Распределение больных по прогностическим группам на основе СБЗ

Вариант РМЖ	Основная группа (n=18)		Группа сравнения (n=60)		p ₁₋₂
	Абсолютное число наблюдений	Относительное число наблюдений	Абсолютное число наблюдений	Относительное число наблюдений	
Хороший прогноз	4	22,2±10,0	43	71,7±5,9	<0,05
Умеренный прогноз	6	33,4±11,4	7	11,6±4,2	>0,05
Плохой прогноз	8	44,4±12,0	10	16,7±4,9	<0,05

Примечание: p – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

При оценке взаимосвязей СБЗ и 5-летней БРВ установлено, что в основной группе достоверно чаще встречались опухоли с плохим прогнозом по СБЗ, чем в безрецидивной группе сравнения.

Так же была выявлена корреляционная связь между СБЗ и уровнем индекса пролиферации Ki-67. Было установлено, что сочетание высокого индекса пролиферативной активности (в нашем случае пороговое значение составило 16%) со значением СБЗ,

соответствующим плохому или умеренному прогнозу, позволяет с большой вероятностью прогнозировать рецидив в первые 5-лет наблюдения.

При анализе степени злокачественности биоптатов (G) в основной группе не было зафиксировано опухолей с низкой степенью злокачественности (GI). В контрольной группе такие опухоли имели место в 35,3% случаев. Что касается опухолей высокой (GIII) степенью злокачественности, была установлена примерно одинаковая частота их встречаемости в основной и контрольной группах. Она составила 23,5% до 29% случаев. Опухоли с умеренной степенью злокачественности (GII) достоверно чаще встречались в основной группе с рецидивом заболевания (более 70% случаев). При оценке корреляционных связей между степенью злокачественности и индексом пролиферации (Ki-67) не было выявлено статистически значимой зависимости, что не позволяет говорить о взаимозаменяемости этих параметров в оценке прогноза заболевания.

Изучая адъювантное лечение исследуемой когорты, было установлено, что гормонотерапию тамоксифеном получали все пациентки. Что касается химиотерапии, все женщины основной группы в адъювантном режиме получили 6 курсов антрациклин-содержащей полихимиотерапии (ПХТ) по стандартным схемам. В контрольной группе гормонотерапию получили 35 человек (58,3±6,4%), тамоксифен+ПХТ – 25 человек (41,7±6,4%). При этом показатель 5-летней БРВ в контрольной группе независимо от вида адъювантной терапии составил 100%. Таким образом, почти половина пациентов контрольной группы могла избежать высокотоксичного лечения цитостатиками без повышения риска развития рецидива онкологического процесса.

Заключение

Адъювантное лекарственное лечение больных люминальным первично-операбельным HER2/neu (-) РМЖ с хорошим и умеренным прогнозом по СБЗ и низким значением Ki-67 (в нашем случае менее 16%) может быть ограничено гормонотерапией по стандартным схемам без применения цитостатиков без ущерба для качества жизни в первые 5 лет с момента постановки диагноза.

Установлено, что прогностическая ценность индекса пролиферации Ki-67 не тождественна степени злокачественности опухоли (G), и для точности результата эти параметры должны определяться совместно.

Список литературы

1. Волченко, Н.Н. Морфологические факторы прогноза при раке молочной железы/Н.Н. Волченко// Дис. докт. мед. наук. М.,1998. - 343 с.

2. Жукова, Л.Г. Современные возможности и перспективы таргетной терапии при раке молочной железы/ Л.Г. Жукова // Практическая онкология. – 2010. – т.11. – №3 – С.24-28.
3. Завалишина, Л.Э. Морфологическое тестирование HER2-статуса при раке молочной железы/ Л.Э. Завалишина, Г.А. Франк // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 24. – С. 1737-1739.
4. Иванов, В.Г. Эпидемиологические факторы риска, ранняя диагностика рака молочной железы/ В.Г.Жуков// Практическая онкология. Т. 3.- № 1,- 2002.- с. 15.
5. Семиглазов, В.Ф. Опухоли репродуктивной системы. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы/ В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, Т.Ю. Семиглазова, В.В. Семиглазов, Г.А. Дашян, А.Г. Манихас// Санкт – Петербург. 2013. 234 с.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2014. - 184 с.
7. Scaltriti M, Rojo F, Ocana A Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer//J Natl Cancer Inst – 2007 – Т.99 Р.628–38.
8. Slamon, D.J. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene / D.J. Slamon, G.M. Clark, S.G. Wong // Science. – 1987 - Т 235 - Р. 177-182

Рецензенты:

Антонеева И.И., д.м.н., заведующая гинекологическим отделением МУЗ «Ульяновский областной клинический онкологический диспансер», г.Ульяновск;

Слесарева Е.В., д.м.н., заведующая кафедрой морфологии ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г.Ульяновск.