

Алгоритм комплексной терапии локальных рецидивов рака молочной железы с учетом изменения иммунофенотипа первичной опухоли

О.Б. Дружков, М.О. Дружков, И.Г. Гатауллин

Кафедра онкологии и хирургии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России;
ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения
Республики Татарстан, Казань

Контакты: Максим Олегович Дружков m.a.x2002@mail.ru

Цель исследования: разработка тактики комплексного лечения локального рецидива с учетом изменения иммунофенотипов первичной опухоли и локального рецидива рака молочной железы (РМЖ). Исследовано изменение иммунофенотипа РМЖ от первичной опухоли к локальному рецидиву. В зависимости от указанных изменений, а также от клинической формы рецидивной опухоли разработан алгоритм лечения локальных рецидивов РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, локальный рецидив, иммунофенотип, иммуногистохимические показатели рака, алгоритм лечения

Algorithm of the breast cancer complex treatment consider dynamics of the primary tumor immunophenotype

O.B. Druzhkov, M.O. Druzhkov, I.G. Gataullin

Department of Oncology, Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of the Russia;
Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

The study was undertaken to elaborate combination treatment tactics for local recurrences with regard to a change in the immunophenotypes of a primary tumor and locally advanced recurrence of breast cancer (BC). The change of the immunophenotype of BC from primary tumor to local recurrence was studied. A treatment algorithm for local recurrent BC was developed in accordance with the above changes and the clinical form of a recurrent tumor.

Key words: breast cancer, local breast cancer recurrences, immunophenotype, immunohistochemical value of cancer, algorithm of treatment

В Российской Федерации рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре женских онкологических заболеваний [1]. На протяжении ряда лет ежегодно отмечается рост заболеваемости РМЖ. Так, в Республике Татарстан с 2005 по 2010 г. заболеваемость РМЖ возросла с 56 до 76,2 человек на 100 тыс. женского населения и вышла на 1-е место по заболеваемости в общей популяции. С ростом заболеваемости растет и общее количество операций на молочной железе (МЖ). Наряду со стандартными модифицированными радикальными мастэктомиями все чаще выполняются органосохраняющие операции (ОСО). В связи с этим все острее встает вопрос о диагностике и выборе тактики лечения местных рецидивов. До настоящего времени не решен вопрос как о выборе объема оперативного вмешательства по поводу местных рецидивов, так и о дальнейшей лучевой и лекарственной терапии.

Выбор метода лечения РМЖ определяется стадией заболевания, клинической формой опухоли, возрастом и общим состоянием больной, а также дополнительными данными, которые характеризуют отдельные свойства опухоли и организма (гормональные, иммунные

и другие) [2]. Для лечения РМЖ эффективны все известные в настоящее время в онкологии методы специфического воздействия на злокачественную опухоль: хирургический, лучевой и медикаментозный (химиотерапия (ХТ), гормонотерапия, таргетная терапия) [3].

Успехи лечения относятся, главным образом, к ранним стадиям заболевания, когда опухоль развивается на ограниченном участке железы и не выходит за пределы ближайшего этапа лимфогенного метастазирования [4]. Нередко наступает рецидив заболевания (возникновение локальных рецидивов (ЛР) или генерализация заболевания за счет клинического проявления гематогенного метастазирования) [5]. В отличие от доброкачественных опухолей, РМЖ, так же как и рак любой другой локализации, имеет способность как к лимфогенному или гематогенному метастазированию, так и к местному рецидивированию [6]. Локальный рецидив (ipsilateral breast cancer recurrence) — опухоль, аналогичная по морфологическому строению первичной, возникшая после радикальной операции в оставшейся части МЖ (после органосохраняющего лечения) в области послеоперационного рубца или мягких тканей вне рубца на одноименной поверхности грудной клет-

ки (после мастэктомии) и не ассоциированная с поражением регионарных лимфатических узлов (ЛУ) [7].

Известно, что раковая опухоль, являясь гетерогенной по клеточному составу, характеризуется различными по скорости роста, кариотипу, иммуногенности, экспрессии рецепторов, чувствительности к лекарственной терапии субпопуляциями клеток [8]. Опухоль, взаимодействуя с окружающими тканями и условиями среды, испытывая влияние гипоксии, диспепсии, токсическое, лекарственное, гормональное воздействие, а также множество других факторов, претерпевает генетические изменения [9, 10]. Геномная неустойчивость неизбежно затрагивает и иммунофенотип рецидивной опухоли, нередко отличающийся от такового первичной опухоли РМЖ. На протяжении жизни и в процессе лечения раковая опухоль изменяется по клеточному составу, а значит должна меняться и тактика лечения ЛР.

Для выбора тактики комплексного лечения ЛР РМЖ недостаточно одного гистологического исследования, необходимо проводить иммуногистохимическое (ИГХ) исследование экспрессии рецепторов стероидных гормонов, а также онкобелка HER2.

Цель исследования: разработка тактики комплексного лечения ЛР с учетом изменения иммунофенотипов первичной опухоли и ЛР РМЖ.

Материалы и методы

По данным Республиканского клинического онкологического диспансера Республики Татарстан, за период с 2000 по 2011 г. прооперировано 5808 пациентов с диагнозом РМЖ, среди них 108 пациентов с ЛР, что составляет 1,85 % общего числа пациентов, получавших хирургическое лечение по поводу первичного РМЖ.

Все пациенты с резектабельными формами ЛР подвергались оперативному лечению. Объем хирургического вмешательства зависел от размеров рецидивной опухоли и был представлен несколькими вариантами: иссечение рецидива в области послеоперационного рубца или на передней грудной стенке (55,2 %), ампутирование резецированной МЖ (простая мастэктомия) после ОСО (30,5 %), повторная ОСО (в сочетании с пластической коррекцией и без) (11,4 %), иссечение локорегионарного рецидива (2,9 %).

Все препараты подвергались гистологическому и ИГХ-исследованию, проводимому с использованием моноклональных антител к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам, белку онкогена HER2. Полученные результаты подлежали сравнению с соответствующими показателями первичных опухолей у данных пациентов.

Результаты и обсуждение

Изменения иммунофенотипов ЛР РМЖ произошли как за счет увеличения или уменьшения экспрессии рецепторов стероидных гормонов, так и за счет изменения экспрессии онкогена HER2 (рис. 1).

Таким образом, установлено, что фенотипические признаки первичной опухоли и локального рецидива по основным ИГХ-показателям отличаются в 57,69 % случаев. Согласно нашим наблюдениям, изменение от гормононегативных опухолей к гормонопозитивным было в 46,7 % случаев. Фенотип гормононегативных опухолей поменялся в 40 % наблюдений. Изменения экспрессии онкогена HER2 наблюдали в 13,3 % случаев. Опухоли с фенотипом Эр-, Пр-, neu+++ (HER2-тип) не изменили своих молекулярно-генетических свойств. Третьи негативные опухоли поменяли молекулярно-генетические свойства у 1/3 пациентов. У подавляющего большинства опухолей с иммунофенотипом Эр+, Пр-, neu- (75 %) снизилась экспрессия рецепторов стероидных гормонов, в результате чего они стали трижды негативными. То же произошло и с опухолями с более выраженной экспрессией рецепторов стероидных гормонов (фенотип Эр+, Пр+, neu-). Но только небольшое количество таких опухолей (25 %), ввиду высокой экспрессии, успели поменять свой статус в процессе лечения. У опухолей с люминальным молекулярно-генетическим подтипом В (Эр+, Эр-, neu+++ и Эр+, Пр+, neu+++) изменился фенотип не только за счет снижения или увеличения экспрессии рецепторов стероидных гормонов, но и за счет снижения экспрессии белка онкогена HER2.

Российские исследователи классифицировали ЛР РМЖ по клинко-морфологическим данным. Осложненная форма характеризуется возникновением рецидивов в ранние сроки, они имеют большие размеры, чаще возникают после ОСО или располагаются на грудной стенке вне рубца. К основным клинко-морфологическим признакам относятся: инфильтрация окружающих тканей вокруг опухолевого узла, изъязвление опухоли, наличие кисты с разрастанием опухоли в стенке, наличие свища и сочетание вышеперечисленного. ЛР неосложненной формы, как правило, возникают в более поздние сроки и имеют сравнитель-

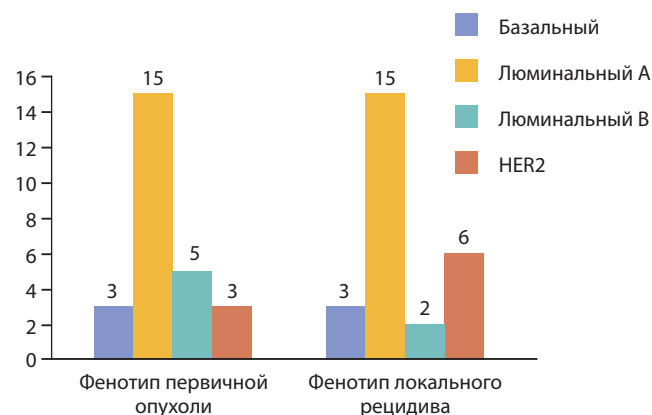


Рис. 1. Распределение пациентов с первичной опухолью и ЛР по молекулярно-генетическим подтипам

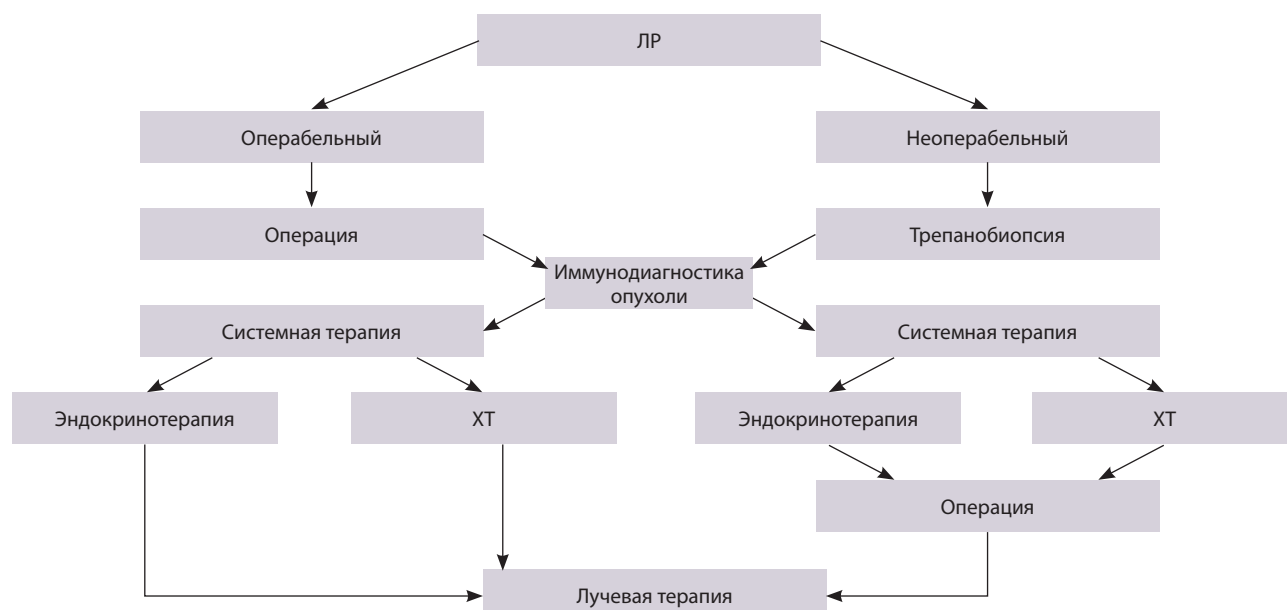


Рис. 2. Алгоритм комплексной терапии ЛР РМЖ

но менее агрессивное течение. К основным клинимо-морфологическим признакам относятся: подвижность опухолевого узла, отсутствие инфильтрации окружающих тканей и признаков распада опухоли.

Нами разработан алгоритм комплексной терапии ЛР РМЖ. В основе алгоритма – деление ЛР на местно-операбельные и первично неоперабельные формы (рис. 2).

Комплексное лечение пациентов с операбельной формой ЛР начинают с хирургического удаления рецидивной опухоли. Объем хирургического вмешательства зависит от размеров рецидивной опухоли, предшествующей операции и представлен несколькими вариантами. После радикальных мастэктомий проводится иссечение рецидива в области послеоперационного рубца или на передней грудной стенке. После предшествующей ОСО проводится ампутация остатка МЖ (простая мастэктомия), если размер рецидивной опухоли в наибольшем измерении > 2 см. В случае, когда размер рецидивной опухоли не превышает 2 см, проводится повторная ОСО (в сочетании с пластической коррекцией и без), с отступом от краев опухоли ≥ 2 см и гистологическим исследованием резекционных линий на степень их чистоты. Все удаленные опухоли подвергаются гистологическому и ИГХ-исследованию. В зависимости от результатов назначается лекарственная терапия. Если опухоль оказывается гормонозависимой с высокой экспрессией рецепторов стероидных гормонов (7–8 баллов), то целесообразнее всего проведение гормонотерапии 1–3-й линии. В случае низкой экспрессии стероидных гормонов в рецидивной опухоли или ее отсутствия проводится полихимиотерапия с последующей эндокринотерапией.

Хирургическое лечение ЛР осложненной формы в большинстве случаев затруднительно ввиду врастания в переднюю грудную стенку или близлежащие крупные сосудисто-нервные пучки, либо ввиду больших размеров рецидивной опухоли, отсутствия ее четких границ и отсутствия возможности закрытия кожного дефекта операционной раны. Поэтому комплексное лечение неоперабельных ЛР целесообразно начинать с системного лечения, основной целью которого является уменьшение размеров рецидивной опухоли для возможности дальнейшего ее удаления. В первую очередь должна проводиться системная терапия осложненной (неоперабельной) формы ЛР РМЖ, включающая ХТ и эндокринотерапию. Пациентам, ранее получавшим полихимиотерапию 1-й линии с антрациклинсодержащими схемами (FAC, CAF, AC), целесообразнее проводить более агрессивные таксано- и платиносодержащие схемы ХТ и т. п.

В случае, если неоперабельная форма ЛР сопровождается отдаленным метастазированием, рецидивная опухоль на фоне системного лечения будет являться своеобразным маркером прогрессирования заболевания и показателем ее эффективности. Данным пациентам дальнейшее оперативное лечение целесообразнее всего проводить только в случае стабилизации заболевания и его длительной ремиссии. Местное воздействие является следующим этапом комплексной терапии осложненных (неоперабельных) форм ЛР. К оперативному лечению рецидивной опухоли следует приступать только в случае регресса опухоли под воздействием системной терапии. В том случае, если достигнуть положительного эффекта от лекарственного лечения не удалось и опухоль по-прежнему хирургически неуда-

сообразно проведение лучевой терапии. Необходимо учитывать срок с момента проведения лучевого лечения ≥ 3 лет.

Выводы

В результате многочисленных международных многоцентровых рандомизированных исследований разработаны единые стандарты лечения пациентов с первичным РМЖ, которых должны придерживаться онкологи, планируя тактику лечения. Что касается ЛР РМЖ, тактика лечения должна быть строго индивидуальна для каждого пациента, необходим комплексный подход

к лечению, включающий в себя ХТ, эндокринотерапию, хирургическое и лучевое лечение. Перед началом системного лечения требуется обязательная верификация рецидивной опухоли.

Резектабельные опухоли должны быть исследованы после повторного оперативного вмешательства, нерезектабельные должны подвергаться трепанобиопсии или эксцизионной биопсии с последующим гистологическим, а также ИГХ-исследованием рецидивной опухоли.

Внедрение в клиническую практику разработанного алгоритма позволит улучшить отдаленные результаты комплексного лечения ЛР РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 г. (заболеваемость и смертность). М.: 2011. 260 с.
2. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). Алматы, 2001. 344 с.
3. Чебнэр Б.Э., Линч Т.Дж., Лонго Д.Л. Руководство по онкологии. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 656 с.
4. Аничков Н.М. Биологические и клинимо-морфологические аспекты учения о метастазировании злокачественных опухолей. Мед академ журн 2003;1:5–10.
5. Bhandari T., Dizon D.S., Taneja C. Clinical characteristics of women presenting with skin only recurrence of breast cancer. Am J Surg 2007;194(4):494–6.
6. Yamashita S., Masuda Y., Kurizaki T. et al. Survivin expression predicts early recurrence in early-stage breast cancer. Anticancer Res 2007;27(4):2803–8.
7. Колядина И.В., Поддубная И.В., Комов Д.В. и др. Срок наступления ЛР у больных первично-операбельным раком молочной железы при различной лечебной тактике. Сибирск онкол журн 2008;6:17–20.
8. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб.: Издат. дом СПбМАПО, 2007. 212 с.
9. St. Croix B., Rago C., Vélculescu V. et al. Genes expressed in human tumor endothelium. Science 2000;289(5482):1197–202.
10. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98(19):10869–74.