

© Коллектив авторов, 2000
УДК 618.19-006.6-036:577.171.6

Е.С. Герштейн, Л.А. Андросова, В.П. Лetyagin, Н.Е. Кушлинский

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЦЕПТОРОВ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ 6-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

НИИ клинической онкологии

Исследование молекулярных маркеров, характеризующих биологические особенности рака молочной железы, для выбора индивидуальной тактики лечения больных привлекает в последнее время все большее внимание клиницистов [4]. Основной задачей такого исследования на ранних стадиях заболевания является отбор групп повышенного риска возникновения рецидивов и метастазов для проведения более интенсивного послеоперационного лечения, а у больных распространенным раком молочной железы цель исследования молекулярных маркеров состоит главным образом в определении чувствительности к различным видам адъювантной терапии, в частности к гормонотерапии [12].

Рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР) — продукт онкогена *c-erbB1* — осуществляет внутриклеточную передачу митогенных сигналов ряда наиболее активных ауто/паракринных регуляторов пролиферации клеток рака молочной железы (ЭФР, α -трансформирующего фактора роста, амфирегулина и др.) [9]. Возможности использования РЭФР в качестве молекулярного маркера рака молочной железы активно изучались в последние 10 лет [2, 11], однако результаты этих исследований, в особенности для больных с распространенными стадиями заболевания, остаются противоречивыми [11, 15]. Наиболее многообещающими для больных распространенным раком молочной железы являются данные о том, что экспрессия РЭФР может оказаться самостоятельным или дополнительным к рецепторам стероидных гормонов критерием гормоночувствительности опухоли [13, 14].

В своих предшествующих исследованиях [3, 5] мы показали, что экспрессия РЭФР, в особенности в опухолях, не содержащих рецепторов стероидных гормонов, является фактором повышенного риска возникновения рецидивов и/или метастазов у больных ранними стадиями рака молочной железы. Кроме того, опухоли с условно «ауто/паракринным» рецепторным фенотипом (РЭФР⁺РЭ-РП⁻) более резистентны к эндокринной терапии, чем опухоли с «эндокринным» фенотипом (РЭФР⁺РЭ⁺РП⁺). Однако эти результаты были получены либо при относительно небольших сроках наблюдения за больными с различными стадиями заболевания [5], либо для больных ранними стадиями рака молочной железы [3].

Целью настоящего исследования являлся детальный ретроспективный анализ результатов 5—6-летнего наблюдения за больными распространенным раком молочной железы, в опухолях которых было ранее определено содержание РЭФР, для оценки роли этого показателя в прогнозе течения заболевания в различных клинических группах больных.

E.S. Gerstein, L.A. Androsova, V.P. Letyagin, N.E. Kushlinsky

CLINICAL SIGNIFICANCE OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTORS IN PATIENTS WITH ADVANCED BREAST CANCER: RESULTS OF A 6-YEAR FOLLOW-UP

Institute of Clinical Oncology

Study of molecular markers characteristic of breast cancer biological particulars is of much importance for choice of individual treatment policy in breast cancer [4]. The main purpose of such study in early disease is to select patients at high risk of recurrence and metastasis to receive intense post-operative therapy, and in patients with advanced disease to evaluate potential response to various adjuvant therapies, in particular to hormone therapy [12].

Epidermal growth factor receptor (EGFR) is a product of oncogene *c-erbB1* involved in intracellular transmission of signal from most active auto/paracrine regulators of breast cancer cell proliferation (EGF, (growth factor, amphiregulin, etc.) [9]. There was a vast study of EGFR as a molecular marker of breast cancer over the last decade [2, 11], however results of this study especially in advanced disease are equivocal [11, 15]. The evidence of EGFR being an independent or supplementary (to steroid receptors) marker of tumor hormone dependence [13, 14] is the most promising finding for patients with advanced breast cancer. We demonstrated previously [3, 5] that in patients with early disease EGFR expression, especially in steroid receptor-negative tumors, is a factor of increased risk of recurrence and/or metastasis. Besides, the tumors with «auto/paracrine» receptor phenotype (EGFR⁺ER⁻PR⁻) are more resistant to endocrine therapy than those with «endocrine» phenotype (EGFR⁻ER⁺PR⁺). However, these findings were obtained either in patients at different disease stages for a rather short follow-up [5] or in patients with early stage of breast cancer [3].

The purpose of this study was to make a detailed retrospective analysis of 5 to 6-year follow-up of patients having advanced breast cancer with known EGFR positivity in order to evaluate the role of this factor in disease prognosis for various clinical categories of patients.

Materials and Methods. The study was performed in 85 patients with advanced breast cancer managed at the N.N. Blokhin Memorial Cancer Research Center RAMS during November 1990 through July 1994. The patients' age varied from 28 to 76 years (median 50 years). 51 patients were premenopausal, 6 patients were perimenopausal and 28 women had a menopause more than 5 years. Case distribution with respect to disease stage was as follows: 40 patients had T1N2M0, T2N2M0, T3N1-2M0; 30 patients had T4N0-3M0, T0-4N3M0 and 15 had T0-4N0-3M1. Morphological or cytological verification of diagnosis was made in all the cases. 67 patients underwent surgery as radical mastectomy with preservation of the great breast muscle

Материалы и методы. В исследование были включены 85 больных распространенным раком молочной железы, лечившихся в РОНЦ РАМН в период с ноября 1990 г. по июль 1994 г. Возраст больных — от 28 до 76 лет (медиана 50 лет). У 51 больной была сохранена менструальная функция, 6 больных находились в состоянии перименопаузы и у 28 больных была менопауза длительностью более 5 лет. Больные распределялись по стадиям заболевания следующим образом: T1N2M0, T2N2M0, T3N1—2M0 — 40 больных, T4N0—3M0, T0—4N3M0 — 30 больных, T0—4N0—3M1 — 15 больных. Морфологическое или цитологическое подтверждение диагноза было получено у всех больных. 67 больным были выполнены операции. Радикальная мастэктомия с сохранением большой грудной мышцы (операция Пейти) выполнена 1 больной, радикальная мастэктомия с сохранением большой и малой грудных мышц — 48 больным, радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц в радиохирургическом варианте выполнена 7 больным, радикальная резекция молочной железы — 9 больным, 2 больным произведена простая мастэктомия с санационной целью. 18 больным с местнораспространенным и метастатическим раком молочной железы проведено консервативное лечение (без оперативного вмешательства) с применением различных комбинаций полихимиотерапии, лучевой терапии и гормонотерапии. Определение рецепторов у этих больных проводилось в трепанобиопсиях, взятых до начала лечения.

Среди оперированных больных 32 пациентки получали только адъювантное лечение: из них 17 больных в плане комплексного и комбинированного лечения получали гормонотерапию в виде приема тамоксифена, у 1 больной с предшествующей овариэктомией и у 4 больных — с лучевым подавлением функции яичников, 10 больных получали только химиотерапию (главным образом, по схеме CMF), 2 больных — только лучевую терапию на оставшуюся часть молочной железы после радикальной резекции, комбинированная химиолучевая терапия проведена 3 больным. 35 больных получали различные виды предоперационной химио- или лучевой терапии. В этой группе больных в послеоперационном периоде только химиотерапию получали 10 больных, лучевую терапию — 1 больная, химиолучевую терапию — 4 пациентки и гормонотерапию в сочетании с лучевой и химиотерапией — 19 больных. 1 пациентке из этой группы адъювантное лечение не проведено.

Больные были прослежены в течение 4—77 мес (медиана 40,5 мес). За время наблюдения рецидивы и/или метастазы возникли у 34 из них, от прогрессирования заболевания умерли 28 больных.

Определение РЭФР в мембранной фракции опухолей проводили модифицированным радиолигандным методом с использованием разделения на гидроксилатапите [7], как описано ранее [3, 5].

Содержание рецепторов эстрогенов (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП) определяли стандартным радиолигандным методом с использованием разделения на угле, покрытом декстраном [6].

Опухоли считали рецепторположительными при содержании соответствующих рецепторов (РЭФР, РЭ или РП) 10 фмоль/мг белка и более.

Построение кривых выживаемости проводилось по методу Kaplan и Meyer [10]; достоверность отличия кривых оценивали по критерию Gehan — Wilcoxon. Во всех случаях различия считали достоверными при $p < 0,05$. Проводился также однофакторный и многофакторный регрессионный анализ безрецидивной выживаемости с использованием модели пропорционального риска Cox [8]. Расчеты производили на персональном компьютере TOK с помощью пакета программ «Статистика для Windows» (StatSoft Inc., 1996, Version 5.0).

Результаты и обсуждение. Исследовав опухоли 85 первичных больных распространенным раком молочной железы IIIa, IIIb и IV стадий, мы обнаружили РЭФР в количестве 5—1082 фмоль/мг белка (средний уровень $234,1 \pm 61,5$ фмоль/мг) в 29 (34%) образцах. Ранее нами было показано [1], что частота выявления РЭФР в опухолях этой группы больных раком молочной железы достоверно не зависит от возраста и менопаузного статуса, а также от размера первичной опухоли и наличия или отсутствия метастазов в регионарных лимфоузлах, но достоверно возрастает по мере увеличения степени злокачественности опухолей. Предоперационное лечение достоверно не влияло на частоту выявления РЭФР в опухолях больных раком молочной железы, поэтому (а также в связи с малым размером групп) мы не учитывали характер предоперационного лечения при анализе выживаемости больных.

(Patey's operation) (1), radical mastectomy with preservation of the great and small breast muscles (48), radical mastectomy with preservation of both breast muscles using radio-surgical procedures (7), radical resection of the breast (9), simple sanation mastectomy (2). 18 patients with locally advanced and metastatic breast cancers received conservative treatment (without surgery) and various combinations of polychemo-, radio- and hormonotherapy. Receptor determination was performed by punch biopsy prior to treatment.

Of the patients undergoing surgery 32 women received adjuvant therapy consisting mainly of tamoxifen hormonotherapy in 17 cases including 1 with previous ovariectomy and 4 with radiation suppression of ovarian function, chemotherapy (mainly CMF) in 10, radiation therapy after radical resection in 2, chemoradiotherapy in 3 cases. The remaining 35 patients received various schedules of preoperative chemo- or radiotherapy. Postoperative treatment in this group consisted of chemotherapy alone in 10, radiotherapy in 1, chemoradiotherapy in 4 and hormonotherapy in combination with chemoradiotherapy in 19 patients. No adjuvant treatment was given to 1 patient.

The patients were followed-up for 4 to 77 months (median 40.5 months). During the follow-up 34 patients developed recurrence and/or metastases, 28 patients died from disease progression.

Determination of tumor membrane fraction EGFR was performed by modified radioligand technique involving separation on hydroxylapatite [7] as described elsewhere [3, 5].

Estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PR) measurement was performed by standard radioligand methodology using separation on dextran-coated charcoal [6].

Tumors were considered receptor-positive if receptor (EGFR, ER, PR) content was 10 or more fmol per mg protein.

Survival curves were plotted by the Kaplan-Meyer method [10]; significance of difference was evaluated by Gehan-Wilcoxon test. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Single-factor and multifactor regression analysis of disease-free survival was performed using the Cox proportional risk model [8]. Calculations were made using a TOK computer and Statistics for Windows programs (StatSoft Inc., 1996, Version 5.0).

Results and Discussion. EGFR at 5 to 1082 fmol per mg protein (mean 234.1 ± 61.5 fmol per mg protein) was discovered in 29 (34%) of the 85 primary breast cancers of stages IIIa, IIIb and IV. As demonstrated previously [1] EGFR rate in this category of breast cancers did not depend in a statistically significant manner upon age, menstrual status, primary size or regional lymph node status, though the significance increased with disease stage. Preoperative treatment had no significant effect on the rate of EGFR in breast cancers, therefore (as well as due to very few cases studied) we did not take into account type of the preoperative treatment when analyzing the patients' survival.

During the follow-up (median 40.5 months) 34 (40%) patients developed recurrence and/or metastases. Of them local recurrence was detected in 1, involvement of the liver in 3, bones in 2, lung in 1, pleura in 1 and lymph nodes in 7 cases. 19 women had disease generalization with predominant involvement of the liver, bones, lymph nodes, pleura and lungs. 28 (33%) patients died from disease progression.

За время наблюдения (медиана 40,5 мес) рецидивы и/или метастазы возникли у 34 (40%) больных. При этом местный рецидив изолированно наблюдался у 1 больной, поражение печени было у 3 больных, метастазы в кости — у 2 больных, в легкие — у 1, поражение плевры — у 1 больной и у 7 больных — метастазы в лимфоузлы. У 19 больных произошла генерализация процесса, в которой чаще всего поражались печень, кости, лимфоузлы, плевра и легкие. От прогрессирования заболевания умерли 28 (33%) больных.

Для более полной оценки роли РЭФР в прогнозе возникновения рецидивов и метастазов и общей выживаемости, а также чувствительности рака молочной железы к различным видам лечения мы проанализировали в рассматриваемой группе больных значение таких общепринятых биохимических маркеров прогноза и гормона чувствительности, как РЭ и РП.

В общей группе больных прогностическое значение ни одного из исследовавшихся рецепторных показателей не выявлено. При распределении больных на группы в зависимости от состояния менструальной функции, размера опухоли, состояния регионарных лимфоузлов и наличия отдаленных метастазов прогностическое значение РЭФР, РП и РЭ в отдельных группах также не проявляется (данные не представлены).

При анализе группы из 67 больных, подвергнутых оперативному вмешательству (без учета вида пред- и послеоперационного лечения) достоверных отличий кривых общей выживаемости в зависимости от рецепторного статуса не было обнаружено ни для РЭФР, ни для РЭ, ни для РП. Безрецидивная выживаемость больных также не зависела от статуса РЭФР (рис. 1, а), в то же время наличие РЭ и РП достоверно улучшало безрецидивную выживаемость оперированных больных распространенным раком молочной железы (рис. 1, б, с; в обоих случаях $p < 0,05$).

В небольшой группе неоперированных больных (18 человек; 13 прогрессирования заболевания на фоне лечения и 13 умерших от основного заболевания) безрецидивная и общая выживаемость не зависела от статуса рецепторов стероидных гормонов (рис. 2, б, с; рис. 3, б, с). В то же время и безрецидивная, и общая выживаемость была достоверно лучше у больных с РЭФР⁺-опухолями (рис. 2, а и 3, а)

To evaluate more fully the contribution of EGFR test in prognosis of disease progression and survival as well as breast cancer response to various treatments we analyzed conventional markers of disease prognosis and tumor hormonal sensitivity such as ER and PR.

None of the test markers had significant prognostic value in the total group of patients. Analysis of the prognostic significance with respect to menstrual function, tumor size, node status and the presence of distant metastases also failed to discover the impact of EGFR, ER or PR (data not shown).

The test parameters had no statistical significance as to overall survival of the 67 patients undergoing surgery (type of pre- or postoperative treatment was not taken into account) either. Disease-free survival did not depend upon the EGFR status (fig.1,a) while the presence of ER and PR increased significantly disease-free survival in patients with advanced breast cancer undergoing surgery (fig.1, a,c; $p < 0.05$ in both).

In the small group of patients who had no surgery (18 cases; 13 with progressive disease and 13 deaths from the principal disease) disease-free and overall survivals demonstrated no dependence upon steroid receptor status (figs.2,b,c; 3,b,c). However, both the disease-free and overall survivals were better in EGFR⁺ patients (figs.2,a; 3,a) than in EGFR⁻ ones ($p < 0.05$ for both parameters).

EGFR had no prognostic significance in analysis of the patients undergoing surgery with respect to disease stage. PR was not prognostically significant either, while ER-positivity increased significantly disease-free survival in T1N2M0, T2N2M0 and T3N1-2M0 ($p < 0.05$). The analysis with respect to menstrual function of the patients undergoing surgery discovered that ER⁺ cases had a significantly ($p = 0.015$) better disease-free survival, while PR or EGFR had no effect on this parameter. The patients with preserved menstruation function and EGFR⁺ tumors demonstrated a marked trend to a poorer 3- and 5-year survivals (42% vs 78% for EGFR⁻ cases; $p = 0.058$).

Postoperative treatment consisted of chemotherapy or chemoradiotherapy without hormonotherapy in 30 (45%) patients, and 37 (55%) cases received hormone therapy (mainly with tamoxifen) alone or in combination with other treatments. RP⁺ cases receiving hormone-containing postoperative treatment had a better disease prognosis than PR⁻ cases ($p < 0.05$). ER

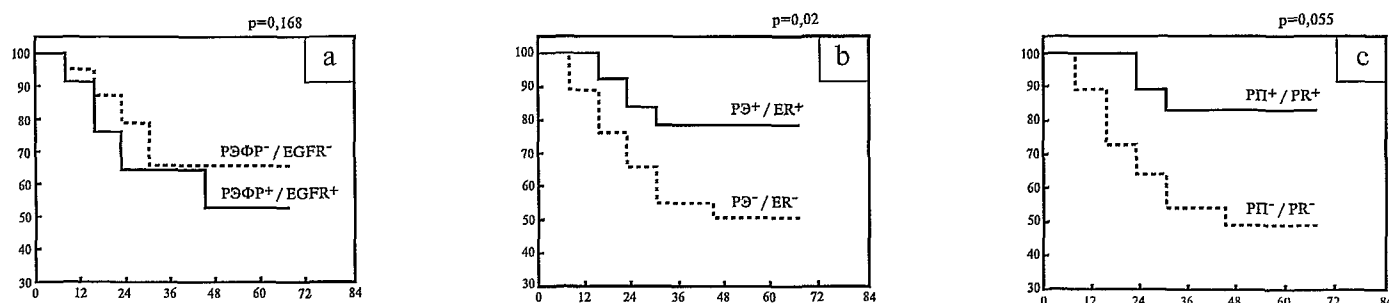


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость 67 оперированных больных распространенным раком молочной железы в зависимости от статуса РЭФР (а), РЭ (б) и РП (с).

Здесь и на рис. 4, 6 по оси абсцисс — время после операции, мес; на рис. 2, 4—7 по оси ординат — безрецидивная выживаемость, %.

Fig.1. Disease-free survival of 67 patients with advanced breast cancer undergoing surgery with respect to EGFR (a), ER (b) and PR (c) status.

Here and in figs.4,6 numbers on the x axis are months following surgery; in figs. 2, 4-7 numbers on the y axis are years of disease-free survival.

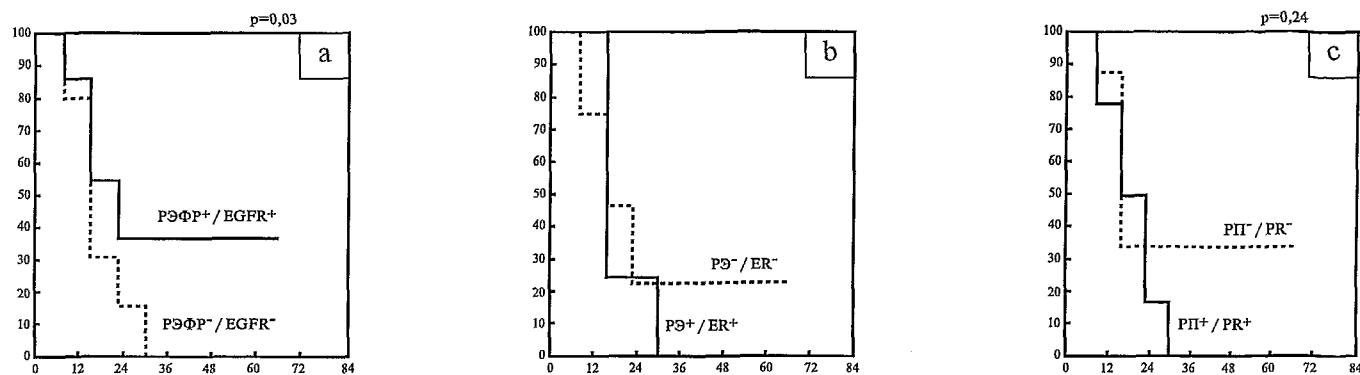


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость 18 больных распространенным раком молочной железы, получивших только консервативное лечение, в зависимости от статуса РЭФР (а), РЭ (b) и РП (c).

Здесь и рис. 3, 5, 7 по оси абсцисс — время от начала лечения, мес.

Fig. 2. Disease-free survival of 18 patients with advanced breast cancer receiving conservative treatment with respect to EGFR (a), ER (b) and PR (c) status.

Here and in figs. 3, 5, 7 numbers on the x axis are months from treatment start, numbers on the y axis are percentages.

по сравнению с больными с РЭФР⁻-опухолями ($p < 0,05$ в обоих случаях).

При разделении оперированных больных на группы в зависимости от стадии заболевания прогностическое значение РЭФР не проявлялось. Показатель РП также не являлся прогностически значимым, и только наличие РЭ достоверно улучшало безрецидивную выживаемость больных со стадией, соответствующей T1N2M0 T2N2M0, или T3N1—2M0 ($p < 0,05$). При учете состояния менструальной функции оперированных больных оказалось, что в менопаузе безрецидивная выживаемость достоверно лучше у больных с РЭ⁺-опухолями ($p = 0,015$), хотя ни РП, ни РЭФР не имели прогностического значения в этой группе больных. В группе больных с сохраненной менструальной функцией обнаружена выраженная тенденция к ухудшению 3-5-летней безрецидивной выживаемости при РЭФР⁺-опухолях (42% по сравнению с 78% при РЭФР⁻-опухолях; $p = 0,058$).

В зависимости от вида послеоперационного лечения больные распределились следующим образом: химио- и химиолучевую терапию без эндокринного компонента

and EGFR failed to demonstrate such dependence. In the group of patients receiving conservative treatment as hormone therapy plus other therapy types disease-free survival did not depend on ER or EGFR expression, though PR⁺ cases demonstrated an improving trend in disease-free survival ($p = 0,085$).

Thus, the conclusion may be made that EGFR positivity of breast cancer in patients with advanced disease has effect on disease-free and overall survival only in cases receiving conservative treatment without surgery. In this category of patients EGFR⁺ cases had a significantly better disease-free and overall survivals than EGFR⁻ ones. This seemingly paradoxical observation may be due to a greater sensitivity of relatively autonomous and proliferatively active EGFR⁺ tumors to aggressive chemotherapy applied in advanced breast cancer.

We also compared patients with different combinations of ER, PR and EGFR as to disease-free survival. The resultant subgroups were too small to apply the Kaplan-Meier technique to evaluate disease-free and overall survivals therefore the results below were obtained by multifactor analysis basing on the Cox proportional risk model.

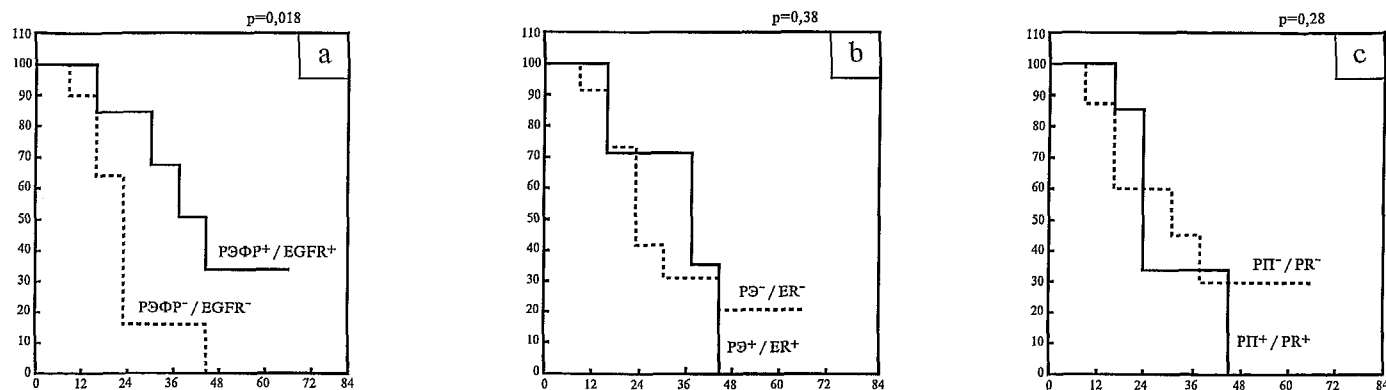


Рис. 3. Общая выживаемость (по оси ординат, %) 18 больных распространенным раком молочной железы, получивших только консервативное лечение, в зависимости от статуса РЭФР (а), РЭ (b) и РП (c).

Fig. 3. Overall survival of 18 patients with advanced breast cancer receiving conservative treatment with respect to EGFR (a), ER (b) and PR (c) status.

получали 30 (45%) больных, 37 (55%) больных — гормонотерапию (преимущественно тамоксифен) отдельно или в комбинации с другими видами лечения. При наличии РП в опухолях оперированных больных, получавших после операции комбинированное или комплексное лечение с гормональным компонентом, прогноз лечения был более благоприятен, чем при отсутствии этих рецепторов ($p < 0,05$). Для РЭ и РЭФР такой зависимости не выявлено. У больных, получавших только консервативную терапию в виде гормонотерапии в комбинации с другими видами лечения, безрецидивная выживаемость также не зависела от экспрессии РЭ и РЭФР и только при наличии РП в опухоли имела место тенденция к улучшению безрецидивной выживаемости ($p = 0,085$).

Таким образом, можно заключить, что у больных распространенным раком молочной железы наличие в опухоли РЭФР влияет только на прогноз безрецидивной и общей выживаемости при проведении консервативной терапии без оперативного вмешательства. В этой группе больных безрецидивная и общая выживаемость при РЭФР⁺-опухолях достоверно лучше, чем при РЭФР⁻. Это, на первый взгляд, парадоксальное наблюдение может быть связано с большей чувствительностью относительно автономных и пролиферативно активных РЭФР⁺-опухолей к агрессивным схемам химиотерапии, применяемым у больных распространенным раком молочной железы.

Далее мы сопоставили безрецидивную выживаемость в группах больных с различными сочетаниями РЭ, РП и РЭФР в опухолях. В связи с тем что при такой стратификации анализируемые группы больных (а также количество возвратов болезни и летальных исходов в этих группах) оказались весьма небольшими, провести анализ безрецидивной и общей выживаемости методом Kaplan и Meyer оказалось невозможным. Данные, представленные в этом разделе, были получены методом многофакторного анализа на основе модели пропорционального риска Cox.

В группе оперированных больных наименьшая безрецидивная выживаемость наблюдалась у больных с условно «ауто/паракринным» рецепторным фенотипом опухоли (РЭФР⁺РЭ⁻РП⁻; 15 больных, 8 рецидивов; рис 4; 1), а самая высокая — у больных с «эндокринным» рецепторным фенотипом (РЭФР⁻РЭ⁺РП⁺; 16 больных, 3 рецидива; рис 4; 4) ($p = 0,03$). Однако наблюдалось также достоверное улучшение безрецидивной выживаемости больных с РЭФР⁺-опухолями в том случае, если в опухоли одновременно имеются и рецепторы стероидных гормонов (рис. 4; 1 и 3). Следовательно, статус рецепторов стероидных гормонов имеет большее значение для прогноза безрецидивной выживаемости после операции у больных распространенным раком молочной железы, чем статус РЭФР.

В группе больных, получавших только консервативное лечение, отмечена противоположная тенденция: безрецидивная выживаемость (период до начала прогрессирования заболевания на фоне лечения) была лучше у больных с рецепторным фенотипом РЭФР⁺РЭ⁻РП⁻, чем у больных с опухолями РЭФР⁻РЭ⁺РП⁺, хотя различия кривых не достигали уровня статистической достоверности. Однако в отличие от группы оперированных больных при консервативном

В группе undergoing surgery disease-free survival was the lowest in cases with «auto/paracrine» tumor receptor phenotype (EGFR⁺ER⁻PR⁻; 15 cases, 8 relapses; fig.4,1) and the highest in «endocrine» receptor phenotype (EGFR⁻ER⁺PR⁺; 16 cases, 3 relapses; fig.4,4) ($p = 0,03$). There was a statistically significant increase in disease-free survival in EGFR⁺ cases also positive for steroid hormone receptors (fig.4,1 and 3). Thus, steroid receptor status plays a greater role in prognosis of disease-free survival in patients with advanced breast cancer undergoing surgery than EGFR status.

The patients undergoing conservative treatment demonstrated an opposite tendency: the disease-free survival (time to disease progression) was better in EGFR⁺ER⁻PR⁻ cases than in EGFR⁻ER⁺PR⁺ ones, though the differences were not statistically significant. However, unlike the patients undergoing surgery, estrogen and progesterone receptor status of the patients receiving conservative treatment had no significant effect on disease-free survival (fig.5).

There were no significant differences in disease-free survival with respect to EGFR and steroid receptor status among patients receiving surgery and hormone-containing therapy (fig.6,a). Although as seen in the figure, EGFR⁻ER⁺PR⁺ cases had the highest and EGFR⁺ER⁻PR⁻ ones had the poorest disease-free survivals. Disease-free survival in the other two categories of the patients also depended upon steroid hormone receptor status rather than upon EGFR: this rate was higher in EGFR⁺ER⁺PR⁺ than in EGFR⁻ER⁺PR⁺ cases. The differences in disease-free survival among patients

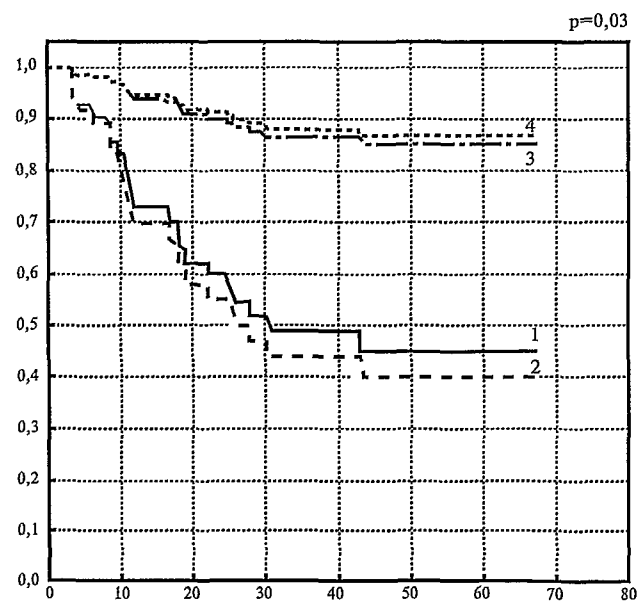


Рис. 4. Зависимость безрецидивной выживаемости оперированных больных распространенным раком молочной железы от рецепторного состава опухоли.

1 — РЭФР⁺РЭ⁻РП⁻, 2 — РЭФР⁻РЭ⁻РП⁻, 3 — РЭФР⁺РЭ⁺РП⁺, 4 — РЭФР⁻РЭ⁺РП⁺.

Fig.4. Disease-free survival of patients with advanced breast cancer undergoing surgery with respect to tumor receptor status:

1, EGFR⁺ER⁻PR⁻; 2, EGFR⁻ER⁻PR⁻; 3, EGFR⁺ER⁺PR⁺; 4, EGFR⁻ER⁺PR⁺.

лечении статус рецепторов эстрогенов и прогестерона не имеет практически никакого значения для безрецидивной выживаемости больных (рис. 5).

При лечении, включающем гормональный компонент, в группе оперированных больных достоверных различий кривых безрецидивной выживаемости при различных сочетаниях рецепторов ЭФР и стероидных гормонов не получено (рис. 6, а). Но как видно на этом рисунке, наилучшая безрецидивная выживаемость проявляется у больных с РЭФР⁺РЭ⁺РП⁺, а наихудшая — у больных с РЭФР⁺РЭ⁻РП⁻. Безрецидивная выживаемость двух других групп больных определяется также скорее статусом рецепторов стероидных гормонов, чем статусом РЭФР: безрецидивная выживаемость больных с РЭФР⁺РЭ⁺РП⁺-опухолями лучше, чем у больных с РЭФР⁺РЭ⁻РП⁻-опухолями. Тем не менее различия в безрецидивной выживаемости на фоне эндокринной терапии при учете трех видов рецепторов более выражены, чем при оценке одного только статуса рецепторов стероидных гормонов (рис. 6, b).

В группе больных, получавших консервативное лечение с гормональным компонентом, безрецидивная выживаемость была лучше у больных с РЭФР⁺РЭ⁺РП⁺- и РЭФР⁺РЭ⁺РП⁺-опухолями, чем у больных с РЭФР⁺РЭ⁻РП⁻ и РЭФР⁺РЭ⁻РП⁻-опухолями. Эта разница была наиболее выражена в первые 17 мес лечения и полностью исчезла к концу 2-го года лечения (рис. 7).

Таким образом, у подвергающихся оперативному лечению больных распространенным раком молочной железы сочетание РЭФР с одним или обоими видами рецепторов стероидных гормонов увеличивает прогностическую значимость классического сочетания РЭ и РП при прогнозе безрецидивной выживаемости. В этой группе больных наименьшей безрецидивной выживаемости следует ожидать у больных с РЭФР⁺РЭ⁻РП⁻ (в течение 43 мес после операции возврат заболевания был у 60% больных этой группы), а наибольшей — у больных с РЭФР⁺РЭ⁺РП⁺-опухолями (88% безрецидивная выживаемость вплоть до 68 мес после операции). Аналогичная закономерность сохраняется у этих больных и при использовании послеоперационной гормоно- или химиогормонотерапии. В отличие от группы оперированных больных при консервативном лечении статус РЭ и РП не имеет практически никакого значения для прогноза безрецидивной выживаемости всей группы в целом, однако он приобретает определенное значение при включении гормонального компонента в схему комбинированного лечения.

В целом, подводя итоги всему проведенному анализу, можно сделать вывод, что в отличие от ранних стадий рака молочной железы, при которых определение РЭФР является важным критерием для формирования групп повышенного риска возврата заболевания, при распространенном раке статус РЭФР не дает существенной дополнительной информации для выбора тактики послеоперационного лечения больных. Лишь у больных с местнораспространенным и метастатическим раком, которым планируется проведение консервативной терапии без операции, наличие РЭФР в опухоли свидетельствует о большей вероятности успеха лечения, не включающего гормонального компонента.

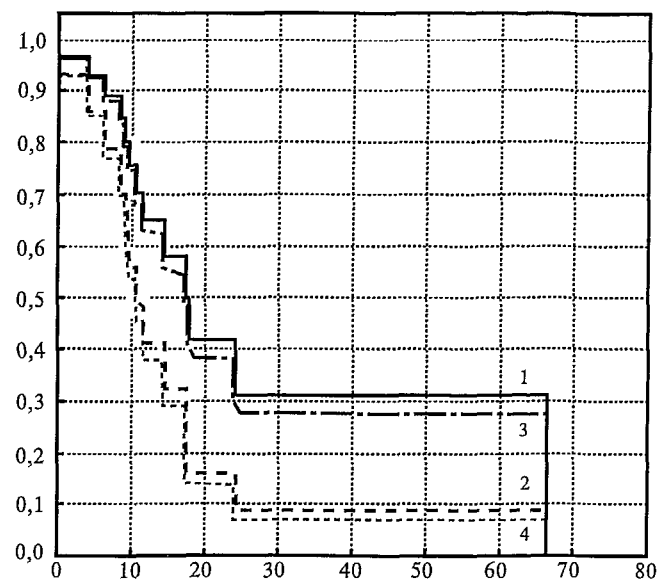


Рис. 5. Зависимость безрецидивной выживаемости больных распространенным раком молочной железы, получавших только консервативное лечение, от рецепторного состава опухоли.

1 — РЭФР⁺РЭ⁺РП⁺, 2 — РЭФР⁺РЭ⁻РП⁻, 3 — РЭФР⁺РЭ⁺РП⁻, 4 — РЭФР⁺РЭ⁺РП⁺.

Fig. 5. Disease-free survival of patients with advanced breast cancer receiving conservative treatment with respect to tumor receptor status.

1, EGFR⁺ER⁺PR⁺; 2, EGFR⁺ER⁻PR⁻; 3, EGFR⁺ER⁺PR⁻; 4, EGFR⁺ER⁺PR⁺.

receiving hormone therapy were more marked if all the three receptors were taken into account as compared to steroid receptor status taken separately (fig. 6, b).

Among the patients treated conservatively and receiving hormones disease-free survival was higher in EGFR⁺ER⁺PR⁺ and EGFR⁺ER⁺PR⁺ cases than in EGFR⁺ER⁻PR⁻ and EGFR⁺ER⁻PR⁻ patients. The difference was more marked within the first 17 months of treatment and disappeared completely by the end of the 2nd year of treatment (fig. 7).

In summary, combination of EGFR with one or both steroid hormone receptors increases the significance of the classical pair of ER and PR in prognosis of disease-free survival in patients with advanced breast cancer undergoing surgery. Within this category of patients EGFR⁺ER⁻PR⁻ cases have the lowest (60% relapses within 43 months following surgery) and EGFR⁺ER⁺PR⁺ cases have the highest (88% disease-free survival up to 68 months following surgery) disease-free survivals. A similar relationship is observed in this category if the patients received postoperative hormone- or chemotherapy. In contrast, the patients treated conservatively demonstrated no significant difference in disease-free survival with respect to ER or PR status, though the addition of hormone therapy somewhat increases the prognostic significance of steroid receptor status.

In conclusion, unlike early stages of breast cancer when EGFR status is an important test to select groups at high risk of recurrence, EGFR has no additional informative value to

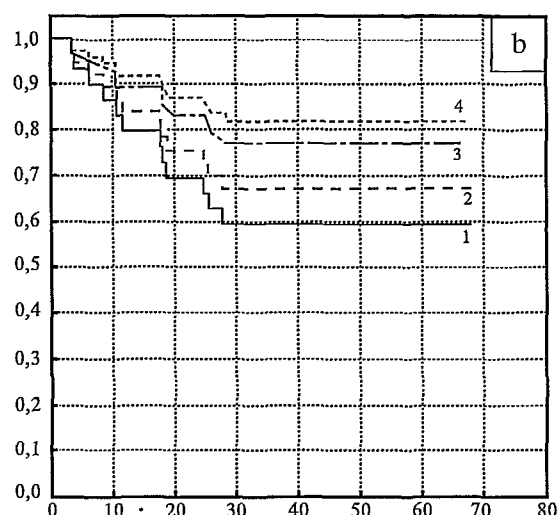
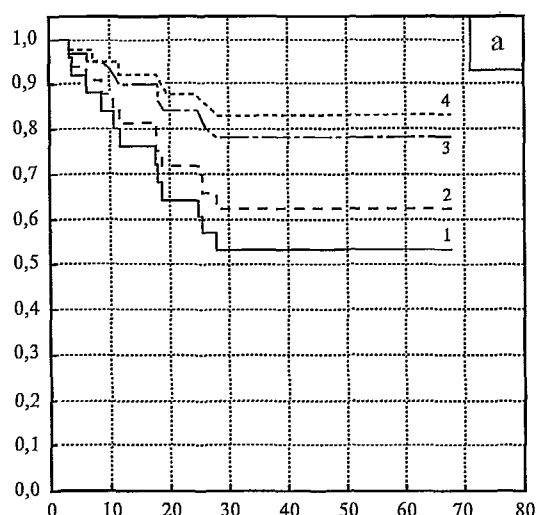


Рис. 6. Зависимость безрецидивной выживаемости оперированных больных распространенным раком молочной железы, получавших адъювантно гормона- или химиогормонотерапию, от рецепторного состава опухоли.

a) с учетом трех видов рецепторов: 1 — РЭФР⁺РЭ⁺РП⁻, 2 — РЭФР⁺РЭ⁺РП⁺, 3 — РЭФР⁺РЭ⁺РП⁺, 4 — РЭФР⁺РЭ⁺РП⁺; b) с учетом только рецепторов стероидных гормонов: 1 — РЭ⁻РП⁻, 2 — РЭ⁺РП⁻, 3 — РЭ⁻РП⁺, 4 — РЭ⁺РП⁺.

Fig.6. Disease-free survival of patients with advanced breast cancer undergoing surgery and receiving adjuvant hormono- or chemo-hormonotherapy with respect to tumor receptor status.

a, with respect to all three receptors: 1, EGFR⁺ER⁺PR⁻; 2, EGFR⁺ER⁺PR⁺; 3, EGFR⁺ER⁺PR⁺; 4, EGFR⁺ER⁺PR⁺;

b, with respect to steroid hormone receptors only: 1, ER⁻PR⁻; 2, ER⁺PR⁻; 3, ER⁻PR⁺; 4, ER⁺PR⁺.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Андросова Л.А., Герштейн Е.С., Летагин В.П. и др. // Новое в онкологии. Сборник научн. трудов. — Вып. 3. — Воронеж, 1998. — С. 87—91.
2. Герштейн Е.С., Бассалык Л.С., Летагин В.П. // Вопр. онкол. — 1994. — Т. 40, № 7—12. — С. 266—275.
3. Герштейн Е.С., Муавия М.А., Летагин В.П., Кушлинский Н.Е. // Там же. — 1998. — Т. 44, № 4. — С. 383—389.
4. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. // Новое в терапии рака молочной железы / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М, 1998. — С. 19—24.
5. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. // Маммология. — 1996. — № 3. — С. 15—25.
6. Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека. — М., 1987.
7. Benraad T.J., Foekens J.A. // Ann. clin. Biochem. — 1990. — Vol. 27. — P. 272—273.
8. Cox D.R. // J. R. Stat. Soc. Series B. — 1972. — Vol. 34. — P. 187.
9. Dickson R.B., Lippman M.E. // The Breast. Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, Second Edition (Vol. 1) / Eds K.I. Bland, E.M. Copeland III. — 1998. — Philadelphia, 1998. — P. 518—563.
10. Kaplan E., Meier P. // J. Am. Statistical Assoc. — 1958. — Vol. 53. — P. 457—481.
11. Klijn J. G. M., Berns P. M., Schmitz P. I., Foekens J. A. // Endocr. Rev. — 1992. — Vol. 13. — P. 3—17.
12. Klijn J. G. M., Berns P. M., Bontenbal M., Foekens J. // Cancer Treat. Rev. — 1993. — Vol. 19 (Suppl. B). — P. 45—63.
13. Nicholson S., Wright C., Sainsbury J. R. C. et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1990. — Vol. 37. — P. 811—815.
14. Newby J.C., Johnston S.R., Smith I.E., Dowsett M. // Clin. Cancer Res. — 1997. — Vol. 3. — P. 1643—1651.
15. Torregrosa D., Bofuér P., Lluch A. et al. // Clin. chim. Acta. — 1997. — Vol. 262. — P. 99—119.

Поступила 18.06.99/Submitted 18.06.99

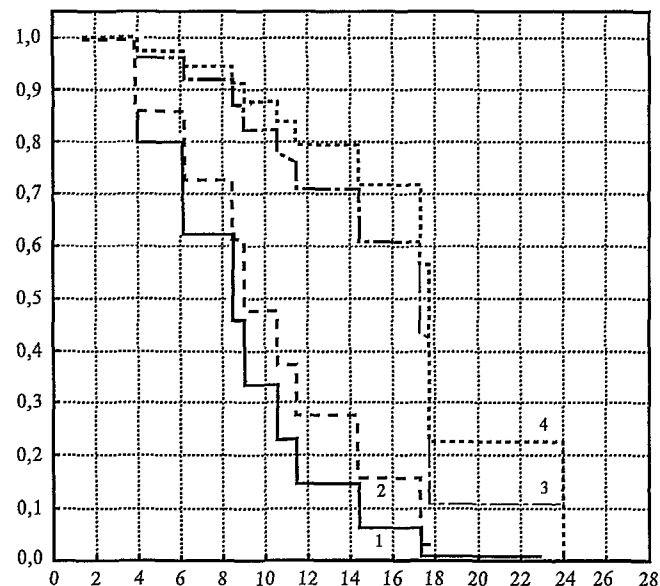


Рис. 7. Зависимость безрецидивной выживаемости больных распространенным раком молочной железы, получавших консервативное лечение с гормональным компонентом, от рецепторного состава опухоли.

1 — РЭФР⁺РЭ⁺РП⁻, 2 — РЭФР⁺РЭ⁺РП⁺, 3 — РЭФР⁺РЭ⁺РП⁺, 4 — РЭФР⁺РЭ⁺РП⁺.

Fig.7. Disease-free survival of patients with advanced breast cancer receiving conservative treatment including hormonotherapy with respect to tumor receptor status.

1, EGFR⁺ER⁺PR⁻; 2, EGFR⁺ER⁺PR⁺; 3, EGFR⁺ER⁺PR⁺; 4, EGFR⁺ER⁺PR⁺.

choose individual postoperative treatment for patients with advanced breast cancer. Only in cases with locally advanced and metastatic breast cancer selected for conservative treatment without surgery the EGFR positivity promises a better outcome of treatment containing no hormonal component.