

Н. А. Огнерубов¹, Е. С. Герштейн², В. Д. Ермилова², А. И. Казьмин¹, Н. Е. Кушлинский²

ВЛИЯНИЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА РЕЦЕПТОРНЫЙ СТАТУС ОПУХОЛИ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, Воронеж

²НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

У 93 больных местнораспространенным раком молочной железы радиолигандным методом определены рецепторы эстрогенов и рецепторы прогестерона в трепанобиоптатах опухоли до начала лечения и в операционном материале после сочетанной неоадьювантной химиолучевой терапии. После проведенного лечения наблюдалось статистически значимое увеличение процента опухолей, отрицательных по обоим видам рецепторов. Из 46 опухолей, характеризовавшихся до лечения как положительные по рецепторам эстрогенов, 27 (59%) стали рецепторотрицательными. Для рецепторов прогестерона такое изменение статуса произошло в 79% случаев. Переход рецепторотрицательных опухолей в рецепторположительные произошел в 32 и 15% случаев для рецепторов эстрогенов и прогестерона соответственно. Таким образом, под влиянием комбинированной неоадьювантной терапии рецепторный статус опухолей молочной железы может существенно и разнонаправленно меняться, что следует учитывать при назначении адьювантной гормонотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, неоадьювантная химиолучевая терапия, гормонотерапия.

Estrogen and progesterone receptor radioligand testing was performed before treatment on punch biopsy specimens and after neoadjuvant chemoradiotherapy on surgical specimens from 93 patients with locally advanced breast cancer. There was a statistically significant rise in the rate of receptor-negative tumors following treatment. 27 (59%) of 46 previously estrogen receptor-positive tumors became estrogen receptor-negative. A similar shift in the receptor status was detected in 79% of cases with progesterone receptor-positive tumors at baseline. A shift from receptor-negative to positive status was seen in 32 and 15% of cases for estrogen and progesterone receptors, respectively. Combination neoadjuvant therapy can therefore cause significant and differently directed shifts in breast cancer receptor status, and this fact should be considered when giving adjuvant hormone therapy.

Key words: breast cancer, estrogen receptors, progesterone receptors, neoadjuvant chemoradiotherapy, hormone therapy.

Рак молочной железы (РМЖ) считается одной из основных проблем онкологии и ведущей причиной смерти женщин в экономически развитых странах мира. На протяжении последних десятилетий отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности от РМЖ. Социальное значение этой формы рака настолько велико, что исследования по данной проблеме занимают одно из ведущих мест в современной онкологии [6].

Для лечения РМЖ в настоящее время предложены различные методы, однако их результаты в целом нельзя признать

удовлетворительными. В числе основных причин этого следует считать несвоевременную диагностику заболевания, а также недостаточную эффективность используемых методов терапии, тем более что в 55–60% случаев к моменту лечения уже наблюдается местнораспространенный опухолевый процесс [1; 2]. Тем не менее прогноз у этих больных может быть разным, что, вероятно, связано с биологическими особенностями РМЖ.

Одной из важнейших биологических характеристик РМЖ является экспрессия в опухоли рецепторов стероидных гормонов (РСГ) — рецепторов эстрогенов (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП). Некоторые исследователи полагают, что решающую роль в возникновении патологического процесса в молочных железах играет не уровень стероидных гормонов в плазме, а функциональное состояние их рецепторов

в ткани этого органа [13]. Экспрессия рецепторов в неизменной ткани молочной железы достаточно низка [11], однако РЭ и РП чаще и в большем количестве обнаруживаются в высокодифференцированном РМЖ, чем в умеренно- и низкодифференцированном [9; 14; 15].

Степень реакции на эндокринную терапию существенно зависит от наличия рецепторов в опухоли [2]. Эффективность гормонального лечения составляет около 10% при РЭ-положительных опухолях, примерно 50% — при РЭ-отрицательных опухолях и 75% — при опухолях, содержащих одновременно РЭ и РП [10; 12]. Таким образом, определение рецепторного статуса РМЖ является весьма полезным для планирования дальнейшего лечения и в настоящее время широко используется наряду с известными клиническими и морфологическими показателями. Известно, однако, что большинство опухолей гетерогенны с точки зрения содержания рецепторов стероидных гормонов и клеточный состав опухоли может существенно меняться после проведения предоперационной терапии.

Применяемое в настоящее время комплексное лечение местнораспространенного РМЖ предусматривает на предоперационном этапе лекарственное воздействие или лучевое лечение в самостоятельном варианте либо в их сочетании [4], что оказывает значительное влияние на биологические свойства опухоли и может частично или полностью изменять ее рецепторный статус. В связи с этим определение рецепторов стероидных гормонов в операционном материале после комплексного лечения не всегда адекватно характеризует исходные биологические свойства опухоли.

Опубликованные сведения о влиянии неоадьювантного лечения на рецепторный статус опухолей молочной железы не дают полного представления о характере происходящих изменений [3; 7; 8]. Однако такие данные, по всей видимости, имеют большое значение для выработки дальнейшей тактики лечения больных. Так, в работе Шомовой М. В. [8] рецепторный статус опухоли по обоим видам рецепторов до и после лечения был определен у 516 пациенток с местнораспространенным РМЖ. При этом однофакторный анализ показал достоверную прогностическую значимость уровня РЭ как до лечения, так и после проведенного предоперационного лечения для общей и безрецидивной выживаемости. Это, согласно мнению автора, отражает роль статуса рецепторов эстрогенов в прогнозировании эффективности гормональной терапии.

В связи с этим целью настоящего исследования было изучение влияния неоадьювантной химиолучевой терапии на рецепторный статус опухоли при местнораспространенном РМЖ. Особенность проведенных исследований заключается в том, что рецепторный статус опухоли изучался у каждой больной до и после окончания лечения.

Материалы и методы

В исследование были включены 93 больные местнораспространенным РМЖ в возрасте от 28 до 72 лет (медиана — 49 лет), проходившие лечение в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 1989 по 1991 г. У всех пациенток диагноз подтвержден данными гистологического исследования

Таблица 1

Распределение по стадиям больных РМЖ, получавших неоадьювантное химиолучевое лечение

Стадия		Число больных			
		абс.		%	
IIIA	T2N2M0	19	5	20,4	5,4
	T3N1M0		5		5,4
	T3N2M0		9		9,6
IIIB	T4N1M0	74	18	79,6	19,4
	T4N2M0		49		52,7
	T4N3M0		7		7,5
Всего		93		100	

опухоли. Наиболее часто (79,6%) встречались больные с IIIB стадией (T4N0—3M0). Диагноз у всех больных был установлен впервые, и до проведения настоящего исследования пациенты специфического лечения не получали. Распределение больных по стадиям заболевания представлено в табл. 1.

Исследование рецепторного статуса проводили всем больным в трепанобиоптатах опухоли до начала лечения, после чего они получали сочетанную неоадьювантную химиолучевую терапию: облучение в режиме классического фракционирования дозы до СОД 40—42 Гр или по радикальной программе с расщеплением дозы до СОД 60—62 Гр и полихимиотерапию по схеме VAM (винкристин — 1 мг/м² внутривенно — 1-й день, доксорубин — 40 мг/м² внутривенно — 2-й день, метотрексат — 40 мг/м² внутривенно — 3-й день) или CMF (циклофосфамид — 150 мг/м² внутрь — 1—14-й дни, метотрексат — 40 мг/м² внутривенно — 1-й, 8-й дни, фторурацил — 600 мг/м² внутривенно — 1-й, 8-й дни). Через 3—4 нед по завершении лечения выполняли оперативное вмешательство в объеме радикальной мастэктомии по Пейти или Маддену и после этого повторно определяли РЭ и РП в операционном материале.

Рецепторы стероидных гормонов в опухолях определяли стандартизованным радиолитандным методом, как описано ранее [3]. Опухоли считали рецепторположительными при концентрации рецепторов 10 фмоль/мг белка и более.

При сравнении показателей использовали t-критерий Стьюдента, парный критерий Вилкоксона и тест корреляции рангов Спирмена (R) [5]. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного пакета «Statistica для Windows» (StatSoft Inc., Версия 6.0).

Результаты и обсуждение

Данные о рецепторном статусе опухолей молочной железы до и после неоадьювантной химиолучевой терапии представлены в табл. 2. По результатам исследования трепанобиоптатов до начала лечения РЭ-положительными были 46 из 93 (49%) опухолей, средний уровень РЭ в них составил $35,4 \pm 5,7$ фмоль/мг белка. РП-положительными со средним

Таблица 2

Рецепторный статус опухолей 93 больных РМЖ до и после неoadъювантного химиолучевого лечения

Время исследования	РЭ-положительные		РП-положительные		Содержание РЭ и РП, %	Не содержащие РЭ и РП, %
	%	уровень, фмоль/мг белка ¹	%	уровень, фмоль/мг белка ¹		
До лечения	49	28,5 (10—261)	35	23,0 (10—316)	22	34
После лечения	36	20,6 (10—333)	23	21,5 (11—202)	12	52

¹ Представлена медиана, в скобках — разброс значений.

содержанием рецепторов $57,8 \pm 13,8$ фмоль/мг белка были 33 (35%) из 93 опухолей. При исследовании операционного материала РЭ в количестве $39,5 \pm 10,3$ фмоль/мг белка обнаружены в 34 (36%) образцах, РП в количестве $44,7 \pm 11,3$ фмоль/мг белка — в 22 (23%) опухолях. Опухоли, содержащие одновременно РЭ и РП, выявлены до лечения у 21 (22%) больной, после лечения — у 12 (13%) больных.

Таким образом, после проведения комплексной неoadъювантной терапии как процент рецепторположительных опухолей, так и средние уровни рецепторов в них снижались, однако приведенные выше различия не достигали уровня статистической значимости ($p = 0,07$). При этом наблюдалось статистически значимое увеличение процента опухолей, отрицательных по обоим рецепторам: с 34 до 52% ($p < 0,05$).

При более детальном статистическом анализе обнаружено, что изменения рецепторного статуса имели разнонаправленный характер, при этом мы считали значимыми изменения уровня РСГ не менее чем на 10 фмоль/мг белка. Уровень РЭ в опухоли после проведенного лечения достоверно снизился на 10—81 фмоль/мг белка (медиана — 26,1 фмоль/мг) у 37 (39%) больных, а у 17 (18%) — содержание РЭ увеличилось на 12,5—163 фмоль/мг белка (медиана — 25,4 фмоль/мг). При этом уровни РЭ до и после лечения не коррелировали между собой. Из 46 опухолей, характеризовавшихся до лечения как РЭ-положительные, 27 (59%) стали РЭ-отрицательными.

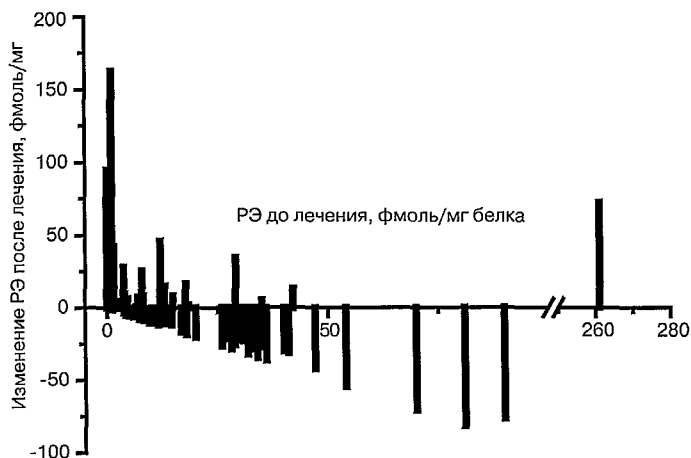


Рисунок 1. Влияние неoadъювантной сочетанной химиолучевой терапии на содержание РЭ в ткани РМЖ в зависимости от исходного уровня РЭ в опухоли.

С другой стороны, 15 (32%) из 47 рецепторотрицательных до лечения опухолей стали РЭ-положительными.

Уровень РП снизился после лечения на 11,0—228 фмоль/мг белка (медиана — 28,7 фмоль/мг) у 23 (24%) больных, а увеличился на 10,5—135 фмоль/мг белка (медиана — 6,4 фмоль/мг) у 13 (14%) больных. Из 33 опухолей, РП-положительных до лечения, 26 (79%) стали после лечения РП-отрицательными. Противоположные изменения РП-статуса произошли в 15 (25%) РП-отрицательных опухолях.

Наблюдалась достоверная отрицательная взаимосвязь между исходным уровнем РЭ в опухоли и направлением и степенью изменения этого показателя после неoadъювантного лечения ($R = -0,66$, $p < 0,0001$; рис. 1): то есть уровень РЭ в наибольшей степени снижался в опухолях с исходно высоким содержанием рецепторов. Аналогичная закономерность была обнаружена и для РП ($R = -0,78$, $p < 0,0001$; рис. 2).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что под влиянием комбинированной неoadъювантной терапии рецепторный статус опухолей молочной железы может существенно изменяться. При этом возможны как снижение содержания рецепторов вплоть до превращения рецепторположительных опухолей в рецепторотрицательные, так и обратный процесс — увеличение концентрации рецепторов и превращение рецепторотрицательных опухолей в рецепторположительные. Интересно, что в наибольшей

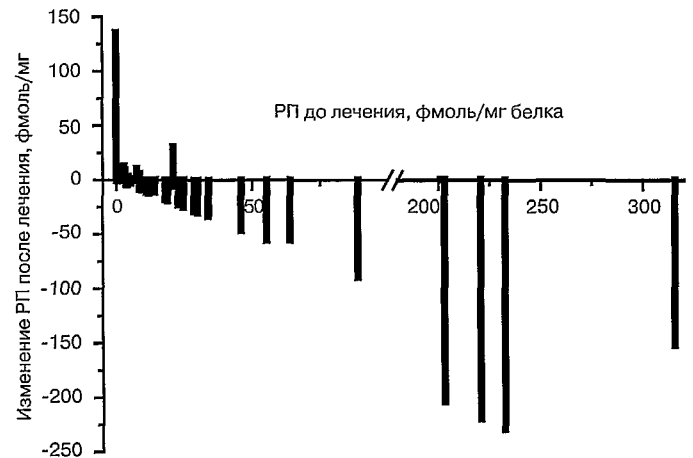


Рисунок 2. Влияние неoadъювантной сочетанной химиолучевой терапии на содержание РП в ткани РМЖ в зависимости от исходного уровня РП в опухоли.

степени повреждающему (снижающему уровень рецепторов) действию химиолучевой терапии подвержены опухоли с исходно высоким уровнем рецепторов, причем более чувствительными являются, по-видимому, РП.

Можно предположить, что в рецепторотрицательных опухолях или в опухолях с низким содержанием РСГ неоадьювантное химиолучевое лечение в первую очередь приводит к элиминации автономных агрессивных рецепторотрицательных клеток, что при определенных условиях может привести к отбору рецепторположительных клонов и соответствующему изменению рецепторного статуса. В то же время в опухолях с высоким содержанием РСГ, где преобладают рецепторположительные клетки, химиолучевое воздействие направлено именно на них. В результате этого в таких опухолях общий уровень рецепторов снижается. Как правило, при этом в ткани опухоли наблюдается выраженный лечебный патоморфоз.

Проведенное нами исследование влияния неоадьювантной химиолучевой терапии на рецепторный статус РМЖ показало, что предоперационное лечение может существенно воздействовать на этот показатель. Это необходимо учитывать при решении вопроса о целесообразности назначения адьювантной гормонотерапии. При этом прежде всего следует ориентироваться на результаты исходной трепанобиопсии, а при ее отсутствии и рецепторотрицательной опухоли необходимо следовать общепринятым клиническим рекомендациям, сложившимся на сегодняшний день. С другой стороны, если хотя бы на одном из этапов специального лечения опухоль оказалась рецепторположительной, то назначение гормонотерапии целесообразно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганцев Ш. Г., Галеев М. Г., Ханов А. М. // Тез. докл. 4 Всерос. съезда онкол., Ростов-на-Дону, 1995. — Т. 2. — С. 304—306.
2. Гершанович М. Л. // Совр. онкол. — 1999. — Т. 1, №1. — С. 16—17.
3. Копосова Т. Л., Муравьева Н. И., Смирнова К. Д. и др. // Вопр. онкол. — 1984. — №1. — С. 37—41.
4. Огнерубов Н. А., Летягин В. П., Поддубная И. В. и др. Рак молочной железы: неоадьювантная химиолучевая терапия. — Воронеж, 1996. — 112 с.
5. Платонов А. Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. — М., 2000. — 52 с.
6. Семиглазов В. Ф. // Журн. акуш. и жен. бол. — 2000. — Т. 49, №1. — С. 12—13.
7. Хотченкова Н. В. Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 1993. — 37 с.
8. Шомова М. В. Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 1999. — 45 с.
9. Gonzalez-Campora R., Galera R. M. R., Vazquez R. F. et al. // Pathol. Res. Pract. — 2000. — Vol. 196, N 3. — P. 167—174.
10. Horwitz K. B., Wei L. L., Sedlacek S. M. et al. // Recent. Prog. Horm. Res. — 1985. — Vol. 41. — P. 249—316.
11. Iwao K., Miyoshi Y., Egawa C. et al. // Int. J. Cancer. — 2000. — Vol. 88, N 5. — P. 733—736.
12. Klijn J. G., Berns E. M., Bontenbal M. et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1992. — Vol. 43. — P. 211—221.
13. Lamarque J. L. An atlas of the breast: clinical radiodiagnosis. — London, 1984.
14. Lipponen P. // Endocr. Relat. Cancer. — 1999. — Vol. 6, N 1. — P. 6—13.
15. Ruibal A., Arias J. I., Del Rico M. C. et al. // Int. J. Biol. Markers. — 2001. — Vol. 16, N 1. — P. 56—61.
16. Shao Z., Jiang M., Yu L. et al. // Clin. Med. Sci. J. — 1997. — Vol. 12, N 1. — P. 4—11.

Поступила 30.01.2003