

*О.И. Кит, Ю.С. Шатова, Е.М. Франциянц, И.А. Новикова, Е.Ю. Златник,
Л.Н. Ващенко, Л.Ю. Владимирова, Е.А. Никипелова, Н.В. Николаева*

Путь к персонифицированной тактике лечения больных раком молочной железы

ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону

Исследованы факторы риска, экспрессия p53, bcl-2, Торо2а, Е-кадгерина, рецепторов андрогенов в опухоли, уровень эстрадиола, эстрогена, тестостерона, прогестерона, пролактина, метаболитов эстрогенов, секс-стероид-связывающего глобулина, факторов роста: VEGF, EGF, TGFβ1, IGF1, IGF2, плазмина, плазминогена, u-PA, t-PA, PAI-1 в опухоли и перифокальной зоне, популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови, ткани опухоли и перифокальной зоны, оценка плоидности и фаз клеточного цикла у 850 больных различными биологическими подтипами рака молочной железы. Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ «Statistica 7.0» и MedCalc (версия 9.3.5.0). Полученные результаты показывают, что РМЖ нельзя рассматривать только с позиции биологического подтипа, определенно по стандартной ИГХ-панели. Необходимо учитывать и другие внешние и внутренние факторы, определяющие биологическое поведение опухоли в сочетании с состоянием менструальной функции женщины. Именно такой подход позволит разработать меры профилактики с учетом биологических характеристик опухоли и индивидуальных параметров женщины и перейти к действительно персонифицированной тактике лечения этой категории больных и, соответственно, улучшить его результаты.

Ключевые слова: рак молочной железы, персонифицированная терапия

По сути, при одной локализации злокачественного процесса в молочной железе имеются несколько заболеваний, которые различаются причинами возникновения злокачественного роста, клиническим течением, разным прогнозом болезни и различными биологическими свойствами опухоли [6, 10, 11]. В литературе имеется большое число проведенных исследований по изучению гетерогенности биологических подти-

пов РМЖ [2]. Однако, не все представленные результаты сопоставимы друг с другом, так как критерии распределения опухолей по подтипам менялись с течением времени. Понимание механизмов возникновения опухолей позволит осуществить переход от усредненных стандартных схем лечения к персонализированной медицине, т.е. назначению его в соответствии с индивидуальными особенностями больного и биологическими характеристиками опухоли. Однако, на настоящий момент в этой области существует больше вопросов, чем ответов. Поэтому и возникла необходимость проведения данного исследования.

Цель. Выявить особенности развития биотипов РМЖ и их биологических свойств у женщин в разные репродуктивные периоды жизни.

Материалы и методы

В целом в группу исследования вошли 850 больных РМЖ. Первоначально на основании рекомендаций Панели экспертов St.Gallen (2013) все больные были разделены на 4 основные группы: люминальный А (n=140), люминальный В (n=509), 3 группа — HER2neu+ РМЖ (n=63), 4 группа — ТНР (n=138), а в дальнейшем каждая из групп была разделена еще и по состоянию менструальной функции на 3 подгруппы: больные репродуктивного возраста, перименопауза и постменопауза [7]. Средний возраст больных люминальным А РМЖ был 56,1±2,5 лет, люминальным В — 53,5±2, HER2neu+ РМЖ и ТНР — 52,1±1,9 год. В исследование вошли пациентки с различными гистологическими формами РМЖ. Учитывая, что неоднородность люминального В РМЖ определяется не только HER2neu статусом, но и другими немаловажными параметрами, а критерии его оценки постоянно пересматриваются, в данной работе мы решили рассматривать данный подтип в целом, не деля его на HER2neu+ и HER2neu- варианты [3]. Информация о факторах риска была получена путем обследования, анкетирования больных, изучении историй болезни. Экспрессия p53, bcl-2, Торо2а, Е-кадгерина и рецепторов андрогенов (РА) в опухоли определялась ИГХ-методом (n=285). ДНК-цитометрия проводилась с оценкой плоидности и фаз клеточного цикла (n=351) на проточном цитофлюориметре BD Canto II. Уровень эстрадиола, эстрогена, тестостерона, прогестерона, пролактина, метаболитов эстрогенов, секс-стероид-связывающего глобулина, факторов роста: VEGF, EGF, TGFβ1, IGF1, IGF2, плазмина, плазминогена, u-PA, t-PA, PAI-1 исследовались в опухоли и

перифокальной зоне (n=220). Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови, ткани опухоли и перифокальной зоны оценивали с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD19, CD16+56, CD45 (n=285). Для определения ЦОК мы применяли технологию анализа в системе CellSearch System™ (Janssen Diagnostics, LLC) (n=36). Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ «Statistica 7.0» и MedCalc (версия 9.3.5.0). Использовался дисперсионный анализ, критерий χ^2 , многофакторный регрессионный анализ с определением β -стандартизированного коэффициента регрессии.

Результаты

Изученные закономерности показали, что в пери- и постменопаузе люминальный А РМЖ является в большей степени «гормонально-метаболическим» раком. При нем достоверно чаще отмечены гипергликемия (F=3,68103, p=0,012648), гиперхолестеринемия (F=2,10306, p=0,030929), сахарный диабет II типа (F=2,83759, p=0,039285), артериальная гипертензия (F=3,18476, p=0,021598), первичное бесплодие (F=2,378073, p=0,040178), самоаборт, как результат первой беременности (F=1,804980 p=0,046555), большее количество беременностей

(F=3,039890, p=0,029483) и медицинских аборт (F=4,045787, p=0,007757). Для люминального В РМЖ не удалось выявить значимых факторов риска вне зависимости от репродуктивного статуса. HER2neu+ РМЖ и ТНР ассоциированы в основном с социальными факторами (медаборт, как результат первой беременности (F=4,948040, p=0,006861), вторичное бесплодие (F=2,44147, p=0,0423531), большее количество медаборт (F=4,045787, p=0,007757)).

По нашим данным экспрессия рецепторов белков bcl-2 и p53, а также экспрессия E-кадгерина и Торо2а при РМЖ зависит и от биотипа опухоли, и от репродуктивного статуса больных [4, 8]. При этом гиперэкспрессия p53 ассоциирована с HER2neu+ статусом (рис. 1).

Экспрессия PA была максимальна при люминальных подтипах: 100% при люминальном А РМЖ и 90,09% при люминальном В и увеличивалась с возрастом при всех подтипах, кроме ТНР (рис. 2).

У больных в репродуктивной группе и в перименопаузе вне зависимости от биотипа локальный гормональный фон опухоли молочной железы характеризовался превалированием

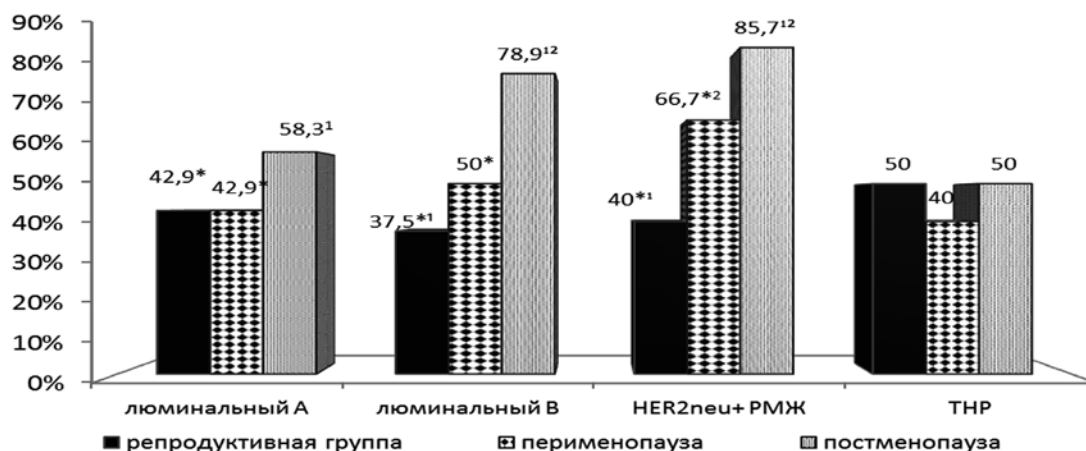


Рис. 1. Частота гиперэкспрессии p53 при различных биотипах РМЖ и репродуктивном статусе

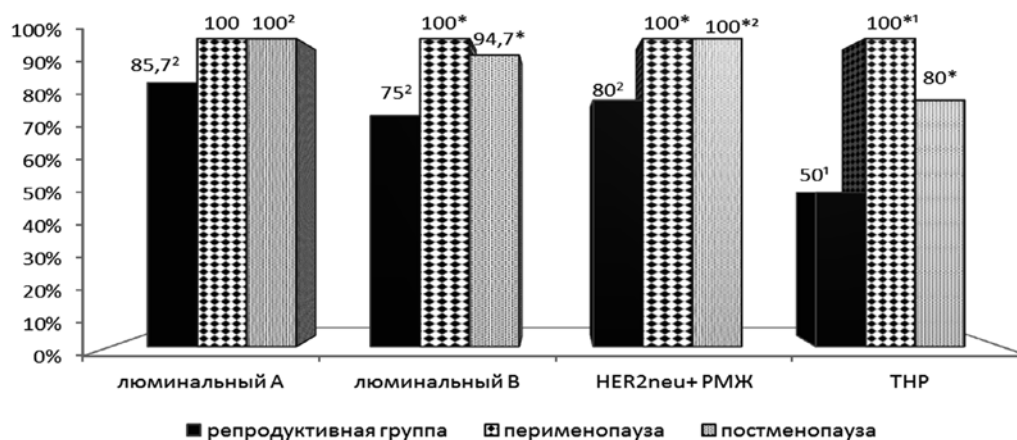


Рис. 2. Экспрессия PA в опухолях различных биологических подтипов РМЖ у больных с разным репродуктивным статусом

андрогенов над эстрогенами — в 1,3–2 раза ($p < 0,05$). У пациенток в постменопаузе эстрогеново-андрогеновое равновесие зависело от биологического подтипа РМЖ: в случае люминальных подтипов и HER2neu+ РМЖ в тканях преобладали эстрогены — в 1,5–2,5 раза, а в случае ТНР — андрогены — в 2 раза ($p < 0,05$). При этом во всех тканях молочной железы локальный прогестероновый дефицит присутствовал вне зависимости от биологического подтипа РМЖ и репродуктивного статуса пациентки — снижение в 2,7–4,8 раз по сравнению с интактной тканью ($p < 0,05$). Только у больных люминальным А РМЖ в постменопаузе ведущим фактором в формировании локального эндокринного фона являлся эстрадиол. В остальных случаях у женщин в постменопаузе и всех биологических подтипах у больных в репродуктивной группе и в перименопаузе для эстрогенового фона характерно преобладание эстронов — в 1,3–5,3 раза и 16гидроксиметаболитов — в 1,3–2,3 раз ($p < 0,05$). Интересным, на наш взгляд, явился тот факт, что только в репродуктивном периоде локальная гиперандрогения вне зависимости от биологического подтипа опухоли сочеталась с низким уровнем экспрессии РА [9]. По мере угасания репродуктивной функции уровень экспрессии РА возрастал и уже в перименопаузе относительная гиперандрогения в опухоли сочеталась с их высоким уровнем экспрессии (рис. 2).

В ткани всех исследованных подтипов РМЖ наблюдался выраженный дисбаланс компонентов фибринолитической системы, максимально — при люминальном В РМЖ. Нарушения взаимодействия урокиназного активатора плазминогена и его ингибитора, уровни плазмина ($103,5 \pm 5,4$) и плазминогена ($2,496 \pm 0,2$) при люминальном В подтипе отличались от люминального А — $832,7 \pm 49,1$ и $1,738 \pm 0,2$, HER2neu+ — $579,5 \pm 36,2$ и $1,481 \pm 0,06$ и ТНР — $419,7 \pm 26,2$ и $1,420 \pm 0,07$ ($p < 0,05$).

Были установлены статистически значимые различия пролиферативных характеристик опухолевой ткани при исследованных биологических подтипах РМЖ: частота анеуплоидии — 44,0% и количество клеток в S-фазе клеточного цикла — 15,0% были минимальны при люминальном А РМЖ и максимальны при ТНР — 62,0 и 18,0% соответственно ($p < 0,05$), что сопоставимо с Ki67 [5].

Локальный иммунный статус также определялся биологическим подтипом опухоли и репродуктивным статусом больных, что согласуется с данными и других исследователей [1]. ТНР отличался максимальной концентрацией CD3+ — $92,2 \pm 1,4\%$, а опухоли люминального А РМЖ — максимальной концентрацией NK-клеток — $10,6 \pm 1,73\%$ в сравнении с опухо-

лями других подтипов ($p < 0,05$). У больных с сохранной репродуктивной функцией в опухоли содержалось больше CD3+CD8+ и меньше CD3+CD4+ клеток по сравнению с пери- и постменопаузальными периодами. При различном репродуктивном статусе больных в пределах одного подтипа факторы локального клеточного иммунитета как опухоли, так и ее перифокальной зоны, имели сходные характеристики.

Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) на сегодняшний момент рассматриваются как один из самых перспективных и независимых предикторов течения РМЖ [12; 13]. Они определялись в крови первичных больных без клинико-рентгенологических признаков генерализации РМЖ в $22,2 \pm 3,2\%$, при этом максимально при ТНР — $28,6 \pm 2,5\%$, что еще раз свидетельствует об агрессивности данного подтипа.

Обсуждение

Изученные морфологические, ИГХ, пролиферативные, гормонально-метаболические особенности опухолей различных биологических подтипов, иммунологические характеристики их микроокружения, с учетом состояния менструальной функции женщины показывают, что на сегодняшний день РМЖ нельзя рассматривать только с позиции биологического подтипа, определенного по стандартной ИГХ-панели. Необходимо учитывать и другие внешние и внутренние факторы, определяющие биологическое поведение опухоли в сочетании с состоянием менструальной функции женщины. Именно такой подход позволит разработать меры профилактики с учетом биологических характеристик опухоли и индивидуальных параметров женщины, а также перейти к действительно персонализированной тактике лечения этой категории больных и, соответственно, улучшить его результаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безнос О.А., Буров Д.А., Сельчук В.Ю. и др. Взаимосвязь субпопуляций интратуморальных лимфоцитов с клиническими и патоморфологическими особенностями рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2016. — Т. 12. — № 2. — С. 13-17.
2. Берштейн Л.М. Эндокринология рака молочной железы как гетерогенного заболевания: десятилетие после миллениума // Вопросы онкологии. — 2013. — Т. 59. — № 3. — С. 292–298.
3. Кит О.И., Шатова Ю.С., Тодоров С.С. и др. Гетерогенность люминального рака молочной железы у женщин с различным репродуктивным статусом // Российский онкологический журнал. — 2014. — Т. 9. — № 6. — С. 14–17.
4. Кит О.И., Шатова Ю.С., Новикова И.А. и др. Экспрессия p53 и BCL2 при различных подтипах рака молоч-

- ной железы // *Фундаментальные исследования*. — 2014. — Т. 10. — С. 85–88.
5. Новикова, И.А. Шатова Ю.С., Златник Е.Ю. и др. Пролиферативные и иммунологические характеристики молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2014. — Т. 11. — С. 116–119.
 6. Семиглазов В.Ф. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы // *Вопросы онкологии*. — 2012. — Т. 58. — № 2. — С. 148–152.
 7. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. — СПб.: Сотис, 1995. — 221 с.
 8. Шатова Ю.С., Ващенко Л.Н., Новикова И.А. и др. Экспрессия топоизомеразы-2 α и E-кадгерина при различных подтипах рака молочной железы и репродуктивном статусе больных // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — № 3. — С. 156.
 9. Шатова Ю.С., Франциянц Е.М., Новикова И.А. и др. Локальный гормональный фон опухоли и перифокальной зоны у больных раком молочной железы: данные и перспективы их применения // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2016. — Т. 12. — № 3. — С. 30–35.
 10. Chen C., Yuan J.P., Wei W. et al. Subtype classification for prediction of prognosis of breast cancer from a biomarker panel: correlations and indications // *Int. J. Nanomedicine*. — 2014. — Vol. 9. — P. 1039–1048.
 11. Iorio M.V., Croce C.M. MicroRNAs in cancer: small molecules with a huge impact // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 5848–5856.
 12. Janni W.J., Rack B., Terstappen Leon W.M.M. et al. Pooled Analysis of the Prognostic Relevance of Circulating Tumor Cells in Primary Breast Cancer // *Clin. Cancer Res.* — 2016. — Vol. 22. — P. 2583–2593.
 13. Pierga J., Petit T., Lévy C. et al. Pathological Response and Circulating Tumor Cell Count Identifies Treated HER2+Inflammatory Breast Cancer Patients with Excellent Prognosis: BEVERLY-2 Survival Data // *Clin. Cancer Res.* — 2015. — Vol. 21. — P. 1298–1304.

Поступила в редакцию 15.03.2017 г.

*O.I. Kit, Yu.S. Shatova, E.M. Frantsiyants,
I.A. Novikova, E.Yu. Zlatnik, L.N. Vashchenko,
L.Yu. Vladimirova, E.A. Nikipelova, N.V. Nikolaeva*

The path to personalized treatment of breast cancer patients

Rostov Research Institute of Oncology
Rostov-on-Don

Risk factors, p53, bcl-2, Topo2 α , E-cadherin, androgen receptor's expression, estradiol, estron, testosterone, progesterone, prolactin, estrogen methabolitis, sex-steroid connecting globulin, growth factors: VEGF, EGF, TGF β 1, IGF1, IGF2, plasmin, plasminogen, u-PA, t-PA, PAI-1 levels in the tumor and perifocal tissue, population and subpopulation structure of the lymphocytes in peripheral blood, tumor and perifocal tissue, ploidy and cell cycle estimating among the 850 patients with different biologic breast cancer subtypes were tested. «Statistica 7.0» and MedCalc (version 9.3.5.0) were used for the statistical analysis. The results showed that it was impossible to analyze breast cancer only as a biological subtype according to the typical IGC. It was needed to use and other external and internal factors, determine biologic tumor behavior in complex with menstrual state of a woman. Only such way allowed developing the preventive services according tumor biological characteristics and patient's individual parameters and going to really personalized treatment and improving its results.

Key words: breast cancer, personalized treatment

ОПДИВО® (ниволумаб)

Ожидая многого,
достигай большего

ОПДИВО – первый PD-1 ингибитор^{1,*}

- Зарегистрирован в России для терапии:^{1,**}
 - немелкоклеточного рака лёгкого
 - почечно-клеточного рака
 - меланомы
- Значительное увеличение выживаемости при трёх видах опухолей^{2-6,†}

Краткая информация о препарате ОПДИВО®***

ОПДИВО® Рег. номер: ЛП-004026. **Торговое наименование:** ОПДИВО®. **МНН:** ниволумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Состав:** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **Механизм действия:** ниволумаб – человеческое моноклональное антитело, блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **Показания:** в качестве монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы; в качестве монотерапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) после предшествующей химиотерапии; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) после предшествующей системной терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью:** тяжёлые аутоиммунные заболевания;

нарушение функции печени и почек. **Способ применения и режим дозирования:** 3 мг/кг массы тела в виде 60-минутной в/в инфузии с введением каждые 2 недели. **Побочные действия:** чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. **Особые указания:** исследований у беременных женщин не проводилось. Препарат может вызывать тяжёлые, в том числе с летальным исходом, побочные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия (см. Инструкцию). **Форма выпуска:** концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 10 мл или 4 мл во флакон. **Срок годности:** 2 года. **Владелец РУ:** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США.

Информацию о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристол-Майерс Сквибб по тел.: +7 495 755 92 67, +7 800 555 00 23, факс +7 495 755 92 67, safety_russia@bms.com

* Зарегистрированный в мире.

** Зарегистрирован для монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых, местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых после предшествующей химиотерапии, распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии.

*** Подробная информация изложена в Инструкции по применению лекарственного препарата.

† По сравнению со стандартной химиотерапией или эверолимусом.

1. Инструкция по применению препарата Опдиво®. 2. Brahmer J. et al. N Engl J Med 2015;373(2):123-35. 3. Borghaei H. et al. N Engl J Med 2015;373(17):1627-39. 4. Motzer RJ. et al. N Engl J Med 2015;373:1803-1813. 5. Robert C. et al. N Engl J Med 2015;372(4):320-30. 6. Weber JS. et al. Lancet Oncol 2015;16:375-84.