

Терапевтичний патоморфоз раку грудної залози залежно від схеми поліхіміотерапії

І.Ф. Хурані¹, О.Я. Какарькін¹, П.Я. Одарченко², І.В. Мацішевська², П.Ю. Шнайдерман², С.П. Шевня², В.І. Корчистий²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

²Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер

Дослідження лікувального патоморфозу пухлини проведено у 68 хворих на рак грудної залози II–III стадії після проведення їм 6 курсів неoad'ювантної хіміотерапії (НАХТ) за схемами FAC та TAC. Мікроскопічно патоморфоз проявлявся дистрофічними і некротичними змінами в паренхімі пухлини, поліморфізмом пухлинних клітин, процесами фіброзу і гіалінозу пухлинної тканини.

Виявлено, що лікування за схемою TAC більш ефективно призводить до морталізації пухлини, спричиняючи лікувальний патоморфоз III–IV ступеня у 67% хворих, коли при лікуванні за схемою FAC регресія пухлини настала лише у 35,1% хворих. Найбільш позитивну відповідь на хіміотерапію давав інфільтративний протоковий рак з гіперекспресією HER-2, а також пухлини з високим ступенем проліферації та відсутністю стероїдних рецепторів.

Ключові слова: рак грудної залози, неoad'ювантна поліхіміотерапія, патоморфоз.

Рак грудної залози (РГЗ) є найбільш частою злоякісною патологією у жінок в економічно розвинених країнах світу. Розвиток методів діагностики і розроблення більш досконалих методів лікування, використання комплексного підходу, ад'ювантної та неoad'ювантної хіміопроменевої терапії, удосконалення хірургічних методів, введення в клінічну практику нових протипухлинних препаратів суттєво поліпшили результати лікування хворих на РГЗ [6, 7].

У даний час доведено, що РГЗ є гетерогенним захворюванням. На основі генетичного та імуногістохімічного дослідження виділено декілька біологічних підтипів РГЗ, які відрізняються за етіологічними факторами, біологічним перебігом захворювання і чутливістю до системного і місцевого лікування [1]. Дані розбіжності диктують необхідність розроблення різної лікувальної тактики. Для досягнення найбільшого терапевтичного ефекту та мінімізації токсичного впливу необхідно ґрунтуватися на біологічних підтипах.

Розрізняють чотири основних біологічних підтипи РГЗ:

1. Люмінальний А підтип – це наявність позитивних естрогенових (ЕР) та прогестеронових (ПР) рецепторів, негативного рецептора епідермального фактора росту людини 2-го типу (HER2), низький рівень маркера клітинної проліферації (Ki-67) $\leq 14\%$. Вважають, що даний підтип РГЗ високочутливий до гормонотерапії, тому хворі з I–IIa стадіями не потребують ніякого лікування і лише наявність метастазів потребує доповнення хіміотерапією [8].

2. Люмінальний В підтип – позитивні ЕР та ПР, негативний або позитивний HER2 та високий Ki-67 $> 14\%$. Вважають, що Ki-67 є прогностичним маркером, а також розмежувальним критерієм між люмінальними типами А та В, відіграє важливу роль як маркер відповіді на неoad'ювантну терапію. При люмінальному В підтипі (HER2-негативному) обов'язковою є цитостатична та ендокринна терапія, при люмінальному В підтипі з позитивним HER2 обов'язковим є застосування анти-HER-терапії (трастузумаб) [2].

3. c-erb-B2 гіперекспресія (нелюмінальний підтип) – ЕР та ПР негативні, HER2-позитивні. Ефективність ендокринної терапії при цьому типі РГЗ низька, тому використовують цитостатична та анти-HER-терапія.

4. Базальноподібний або тричі негативний підтип – всі рецептори (ЕР, ПР та HER2-негативні). Даний підтип володіє високою проліферативною активністю, найбільш вираженою агресивністю, відсутністю мішеней та потенційною радіорезистентністю, тому єдиним варіантом лікування є системна хіміотерапія [3].

Мета дослідження: оцінити ефективність різних режимів неoad'ювантної поліхіміотерапії залежно від біологічного підтипу РГЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Виходячи з мети дослідження, було вирішено вивчити результати лікувального патоморфозу залежно від схем неoad'ювантної хіміотерапії (НАХТ) у хворих на РГЗ.

Усього були обстежені 68 пацієнток репродуктивного віку ($47,6 \pm 7,3$ року) з II–IIIa стадіями раку грудної залози, які пройшли лікування у Вінницькому обласному клінічному онкологічному диспансері протягом 2013 року. У всіх хворих діагноз був верифікований гістологічним методом та імуногістохімічним дослідженням.

Хворих розподілили таким чином: I група (n=32) – пацієнтки, які отримували комбінацію: таксотер (доцетаксел) – 75 мг/м², доксорубіцин – 50 мг/м², циклофосфамід (ендоксан) – 500 мг/м² (схема TAC); II група (n=36) – пацієнтки, які лікувались із застосуванням комбінації: циклофосфамід (ендоксан) – 500 мг/м², доксорубіцин – 50 мг/м², флуорацил – 500 мг/м² (схема FAC). Обидві групи хворих в якості протекторної терапії отримували філґрастим в дозі 5 мкг/кг 1 раз на день. Усі хворі отримали 6 циклів НАХТ з інтервалом 3 тиж.

Визначення рівнів експресії рецепторів естрогену і прогестерону проводили за методом D.C. Allred. Рівень експресії c-erb B2 (HER2/neu) оцінювали за інтенсивністю мембранної реакції і пропорцією імунопозитивних клітин відповідно до критерію Dako g1 Hercept Test. Ki-67 Antigen, Clone MIB-1 підраховували після виявлення на малому збільшенні $\times 100$ в зоні найбільш активної проліферації периферійної частини пухлини – при збільшенні $\times 400$ напівкількісним методом за візуальною шкалою відповідно до рекомендацій CAP за протоколом пухлин грудної залози [10].

Оцінювання терапевтичного патоморфозу проводили у видаленій пухлині за допомогою світлової мікроскопії. Матеріал фіксували в 10% забуференому формаліні. Препарати виготовлялися з парафінових блоків. Мікроскоп ERMA INC, Tokyo, Japan. Збільшення мале $\times 100$, велике $\times 400$. Для імуногістохімічного дослідження використовували систему візуалізації EnVisin FLEX + Mouse, High ph (Dako Autostainer / Autostainer Plus) Code K8012.

Аналіз матеріалу виконували з використанням статистичного пакета MedStat [4]. Результати розрахунків аналізованих

Таблиця 1

Розподіл хворих на РГЗ за стадіям (M±m)

| Стадія | I група, n=32 | | II група, n=36 | | Усього | |
|--------|---------------|----------|----------------|----------|------------|----------|
| | Абс. число | % ± m% | Абс. число | % ± m% | Абс. число | % ± m% |
| IIВ | 25 | 78,1±3,9 | 27 | 75,0±3,8 | 52 | 76,5±2,7 |
| IIIA | 7 | 21,9±3,9 | 9 | 25,0±3,8 | 16 | 23,5±2,5 |
| Усього | 32 | 100,0 | 36 | 100,0 | 68 | 100,0 |

Таблиця 2

Розподіл хворих на РГЗ залежно від гістологічної форми (M±m)

| Гістологічна форма | Хворі на рак грудної залози | | | | | |
|--|-----------------------------|----------|----------------|----------|------------|----------|
| | I група, n=32 | | II група, n=36 | | Усього | |
| | Абс. число | % ± m% | Абс. число | % ± m% | Абс. число | % ± m% |
| Інфільтрувальний частково-протоковий рак | 20 | 62,5±2,1 | 21 | 58,3±2,2 | 41 | 60,3±1,5 |
| Інфільтрувальний протоковий рак | 8 | 25,0±4,0 | 9 | 25,0±4,0 | 17 | 25,0±2,8 |
| Медулярна карцинома | 2 | 6,25±2,3 | 3 | 8,35±3,2 | 5 | 7,35±2,8 |
| Слизова карцинома | 2 | 6,25±3,0 | 3 | 8,35±3,2 | 5 | 7,35±2,1 |
| Усього | 32 | 100,0 | 36 | 100,0 | 68 | 100,0 |

Таблиця 3

Залежність режиму НАХТ від біологічного підтипу РГЗ

| Біологічний підтип РГЗ | Імуногістохімія | Кількість хворих | | Режим НАХТ |
|--|---------------------------------------|------------------|----------|------------|
| | | Абс. число | % | |
| Люмінальний А | PE +++, РП +++, HER-2, Ki-67 <14% | 16 | 23,6±1,6 | FAC |
| Люмінальний В (HER-2-негативний) | PE +++, РП ++, HER-2 -, Ki-67 >14% | 17 | 25,0±1,8 | TAC |
| Люмінальний В (HER-2-позитивний) | PE +++, РП +++, HER-2 +++, Ki-67 >14% | 9 | 13,2±1,4 | FAC |
| c-erb-2 гіперекспресія (нелюмінальний) | PE -, РП -, HER-2 +++) | 7 | 10,3±1,2 | FAC |
| Базальноподібний (тричі негативний) | PE -, РП -, HER-2 - | 19 | 27,9±1,9 | TAC |
| Усього | | 68 | 100,0 | |

даних представлені в таблицях у вигляді $\bar{X} \pm s$ (\bar{X} – середнє значення показника, s – його стандартне відхилення), якщо нас цікавила варіабельність ознаки, або $\bar{X} \pm m$ (\bar{X} – середнє значення показника, m – його стандартна похибка), якщо нас цікавила точність оцінки середнього значення ознаки [5, 11]. Частота прояву для якісних ознак представлена її частотою, вираженою у відсотках, та оцінкою стандартної похибки (m%).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для оцінювання поширеності пухлинного процесу визначали стадію відповідно до міжнародної клінічної класифікації TNM. У дослідження були включені пацієнтки з T₂₋₃N₁₋₂M₀ (табл. 1).

Основну частину склали хворі з ІВ стадією захворювання – 52 особи (76,5±2,7%). З них у І групі 25 хворих (78,1±3,9%) і у ІІ 27 пацієнток (75,0±3,8%). ІІІ А стадія захворювання зустрічалась відповідно у 21,9±3,9% хворих І і у 25,0±3,8% хворих ІІ групи.

Хворі з І, ІІ А та ІV стадією процесу в дослідження не включали через варіабельність хіміопроменевого лікування, що могло вплинути на вірогідність отриманих результатів.

Статистично значущої відмінності між групами в розподілі хворих за стадією захворювання і віком не виявлено (p=0,98 за критерієм χ^2).

Серед гістологічних форм переважала інфільтрувальна карцинома, яка зустрічалась у 58 пацієнток (85,3±2,1%) (табл. 2).

Інфільтрувальний частково-протоковий рак виявлено у 20 пацієнток І та у 21 – ІІ групи, що склало відповідно 62,5±2,1 та 58,3±2,2%. Інфільтрувальний протоковий рак спостерігали у 8 (25,0±4,0%) хворих І групи і у 9 (25,0±4,0%) хворих ІІ групи. Медулярна та слизова карцинома зустрічались у 2 (6,25±2,3%) хворих І групи і у 3 (8,35±3,2%) хворих ІІ групи.

Імуногістохімічне дослідження включало виявлення експресії естрогену, прогестерону, c-erb B2 (HER 2/new) та Ki-67.

Схема НАХТ призначалась залежно від біологічного підтипу РГЗ (табл. 3).

Люмінальний А підтип РГЗ зустрічався у 16 пацієнток, що склало 23,6±1,6%, люмінальний В підтип HER-2 позитивний – у 9 пацієнток – 13,2±1,4%. Хворі обох цих підгруп отримували НАХТ за схемою FAC. За цією самою схемою отримували хіміотерапію і хворі з c-erb-B2 гіперекспресією або нелюмінальним підтипом РГЗ. Таких пацієнток було 7 (10,3±1,2%). Таким чином, лікування за схемою FAC отримали 32 пацієнтки.

Лікування за схемою TAC отримували пацієнтки з люмінальним В HER-2-негативним підтипом РГЗ, яких було 17 осіб (25,0±1,8%) та хворі з тричі негативним (базальноподібним) підтипом, яких було 19 осіб, що склало 27,9±1,9%. Таким чином, режим TAC отримали 36 пацієнток.

Через 3 тиж після останнього курсу НАХТ проводили фізикальне та ультразвукове дослідження (УЗД) грудної залози та регіональних лімфовузлів з метою аналізу результатів лікування хворих обох груп, після чого проводили радикальне оперативне втручання та подальше

Результати лікувального патоморфозу залежно від схем лікування

| Лікувальний патоморфоз (ступінь) | ТАС | | FAC | |
|----------------------------------|------------|----------|------------|----------|
| | Абс. число | % | Абс. число | % |
| I | - | - | 5 | 13,9±1,5 |
| II | 11 | 34,4±2,1 | 18 | 50,0±2,3 |
| III | 8 | 25,0±1,7 | 9 | 25,0±1,8 |
| IV | 13 | 40,6±2,3 | 4 | 11,1±1,4 |
| Усього | 32 | 100,0 | 36 | 100,0 |

ад'ювантне лікування (згідно зі стандартами лікування МОЗ України).

Для оцінювання ефективності проведеної передопераційної хіміотерапії застосовували вивчення терапевтичного патоморфозу в пухлинній тканині. До сьогодні не існує єдиних специфічних критеріїв зміни тканини РГЗ, що виникає під впливом лікування. Проте прийнято вважати, що найбільш повно дію цитостатиків відображають такі ознаки, як дистрофічні, некротичні зміни, поліморфізм пухлинних клітин, мітотична активність, вираженість фіброзу і гіалінозу пухлинної тканини.

Вивчення лікувального патоморфозу дає об'єктивну оцінку смертальності пухлини, видаленої після специфічного протипухлинного лікування. Така оцінка має суттєве значення для оптимізації схем подальшого ад'ювантного лікування. Ефективність НАХТ при місцево-поширеному РГЗ оцінювали шляхом вивчення післяопераційного матеріалу та визначення ступеня патоморфозу пухлинної тканини за класифікацією С.Ф. Лужникова [9], згідно з якою виділяють 4 ступеня лікувального патоморфозу з такими ознаками:

I ступінь (мінімальний) – дистрофічні зміни окремих пухлинних клітин;

II ступінь (помірний) – поява вогнищ некрозу та дистрофічні зміни пухлинних клітин;

III ступінь (значний) – поширені поля некрозу, різко виражені дистрофічні зміни пухлинних клітин, зберігають життєздатність поодинокі пухлинні клітини;

IV ступінь (повна морфологічна відповідь) – відсутність пухлинних елементів, заміна їх сполучною тканиною.

Під дією НАХТ у структурі пухлин відбувався терапевтичний патоморфоз. Всюди виражений склеротичний процес масивного або сітчастого характеру. У тяжках сполучної тканини гірлянди і ланцюги фіброblastів та фіброцитів. Зустрічались ділянки, які слід вважати передстадією гіалінозу. На цьому фоні клітини пухлини не контрастні, часто неправильної форми, з залишковою базофілією зернистої цитоплазми та гіпохромним спотвореним ядром. Зустрічались голі ядра та їхні фрагменти. Подекуди була присутність нечисленних багатоядерних клітин-велетнів, що лежать групами навкруги залишків ракових клітин.

В окремих місцях виявляють некрози, які не схожі на некрози в інтактних пухлинах. Вони масивні, мають поширову будову. На межі з оточуючою тканиною вал з нейтрофільних лейкоцитів та гематоксилінових тілець, далі чистий некроз, а в центрі знову нейтрофільні гранулоцити та їхні залишки. Серед трансформованих клітин виявляють лімфоїдні скупчення. Зустрічається місця, де строма пухлини гіалінізується, однак зберігається ще порівняно багато фіброblastів. Серед збережених і дегенерованих клітин і часто в їхній цитоплазмі визначаються лімфоцити. Лімфоцитарна інфільтрація доповнюється наявністю нейтрофільних лейкоцитів. Така взаємодія лімфоцитів та нейтрофільних гранулоцитів відповідає ознакам активації пізнього імунного запалення в пухлинах.

Залежно від схеми лікування терапевтичний патоморфоз виглядав так, як наведено в табл. 4.

Патоморфоз I ступеня виявлено у 5 пацієнток (13,9%±1,5), які лікувалися за схемою FAC, і не виявлено в жодної пацієнтки, яка отримала схему ТАС.

Патоморфоз II ступеня спостерігався у 18 пацієнток (50,0%±2,3), які отримали схему САФ, та у 11 хворих (34,3±2,1%), які лікувались за схемою ТАС. III ступінь пухлинного патоморфозу після НАХТ за схемою FAC мав місце у 9 пацієнток (25,0±1,8%) і у 8 пацієнток (25,0±1,7%), які отримали режим ТАС. Найвищий ступінь патоморфозу пухлини (IV стадії) спостерігався у 13 пацієнток (40,6±2,3%), що лікувались за схемою ТАС, та лише у 4 хворих (11,1±1,4%) – за схемою FAC.

Таким чином, ефективний лікувальний патоморфоз пухлини виявлявся майже у 4 рази частіше у пацієнток, які проходили НАХТ за режимом ТАС у порівнянні з групою, яка лікувалась за схемою FAC.

Ступінь ефективності НАХТ безпосередньо впливає на результати подальшого хірургічного лікування, тривалість життя пацієнток, вибору режиму ад'ювантної терапії.

ВИСНОВКИ

Використання неoad'ювантної хіміотерапії за схемою ТАС, в порівнянні зі схемою FAC, при лікуванні місцево-поширеного раку грудної залози, значно ефективніше збільшує морфальність пухлини, спричинюючи лікувальний патоморфоз III–IV ступеня у 67% хворих.

Предикторами високої позитивної відповіді на хіміотерапію як в первинній пухлині, так і в лімфатичних вузлах, можуть служити такі біологічні характеристики, як високий ступінь проліферації, відсутність стероїдних рецепторів, гістологічний тип інфільтративного протокового раку, гіперекспресія HER-2, що корелюють з високою частотою повних морфологічних відповідей.

Терапевтический патоморфоз рака грудной железы в зависимости от схемы полихимиотерапии
И.Ф. Хурани, А.Я. Какаркин, П.А. Одарченко,
И.В. Мацишевская, П.Е. Шнайдерман,
С.П. Шевня, В.И. Корчистый

Исследование лечебного патоморфоза опухоли проведено у 68 больных раком грудной железы II–III стадии после проведения им 6 курсов неoad'ювантной химиотерапии (НАХТ) по схемам FAC и ТАС. Микроскопически патоморфоз проявлялся дистрофическими и некротическими изменениями в паренхиме опухоли, полиморфизмом опухолевых клеток, процессами фиброза и гиалиноза опухолевой ткани.

Выявлено, что лечение по схеме ТАС более эффективно приводит к мортализации опухоли, вызывая лечебный патоморфоз III–IV степени у 67% больных, а при лечении по схеме FAC регрессия опухоли наступала только у 35,1% больных. Наиболее положительный ответ на химиотерапию давал инфильтративный протоковый рак с гиперэкспрессией HER-2, а также опухоли с высокой степенью пролиферации и отсутствием стероидных рецепторов.

Ключевые слова: рак грудной железы, неoad'ювантная полихимиотерапия, патоморфоз.

Therapeutic pathomorphosis of breast cancer depending on the polychemotherapy scheme
I.F. Hourani, A.Ya. Kakar'kin, P.Ya. Odarchenko, I.V. Matsishevska, P.Yu. Schneiderman, S.P. Shevnya, V.I. Korchystyy

Research of therapeutic tumor pathomorphosis was conducted in 68 stage II–III breast cancer patients, after 6 neoadjuvant polychemotherapy (NAHT) courses by CAF and TAC schemes. Microscopically pathomorphosis appeared in degenerative and

necrotic changes in the parenchyma of the of tumor cells polymorphism, fibrosis and tumor tissue hyalinosis. It was found that the treatment by the TAC scheme leads to better tumor mortalization, causing stage III–IV therapeutic pathomorphosis in 67% of patients, when during the CAF scheme treatment the tumor regression advanced in only 35.1% of patients. The most favorable response to chemotherapy was given by the infiltrative ductal carcinoma with overexpression of HER-2 as well as tumors with a high degree of proliferation and lack of steroid receptors.

Key words : breast cancer, neoadjuvant polychemotherapy, pathomorphosis.

Сведения об авторах

Хурани Ияд Фахид – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова – 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56. E-mail: drhourani@yahoo.com

Какаркин Александр Яковлевич – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова – 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Одарченко Петр Акимович – Винницкий областной клинический онкологический диспансер, 21029, г. Винница, ул.Хмельницкое шоссе, 84. E-mail: petrik66@yandex.ru

Мацисhevская Ирина Васильевна – Винницкий областной клинический онкологический диспансер, 21029, г. Винница, ул.Хмельницкое шоссе, 84. E-mail: shevnya@mail.ru

Шнайдерман Петр Ефимович – Винницкий областной клинический онкологический диспансер, 21029, г. Винница, ул.Хмельницкое шоссе, 84. E-mail: petrik66@yandex.ru

Шевня Сергей Петрович – Винницкий областной клинический онкологический диспансер, 21029, г. Винница, ул.Хмельницкое шоссе, 84. E-mail: shevnya@mail.ru

Корчистый Вячеслав Иванович – Винницкий областной клинический онкологический диспансер, 21029, г. Винница, ул.Хмельницкое шоссе, 84. E-mail: slawakorh@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бесова Н.С. Выбор адьювантной лекарственной терапии на основе молекулярной классификации рака молочной железы / Н.С. Бесова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013. – № 12. – С. 3–14.
- Вишневская Я.В. Морфологические особенности основных подтипов рака молочной железы / Я.В. Вишневская // Материалы большой конференции RUSSCO, Москва. – 2014. – С. 128–134.
- Деньгина Н.В. Персонализированная лучевая терапия в зависимости от подтипа / Н.В. Деньгина // Материалы большой конференции RUSSCO, Москва. – 2014. – С. 135–144.
- Лях Ю.Е. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 155–167.
- Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / [Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н. и др.]. – Д.: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
- Переводчикова Н.И. Практическое руководство по лекарственной терапии рака молочной железы / Н.И. Переводчикова, М.Б. Стенина. – М.: Практика, 2014. – 84 с.
- Роль и место хирургического лечения в комплексной терапии первично-метастатического рака грудной железы / И.Б. Щепотин, В.Е. Чешук, Н.Ф. Аникусько и др. // Клиническая онкология. – 2011. – № 3. – С. 32–35.
- Семиглазов В.Ф. Адьювантная химиотерапия рака молочной железы: новые идеи, старые подходы / В.Ф. Семиглазов // Материалы большой конференции RUSSCO, Москва. – 2014. – С. 81–89.
- Fisher E. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. / E. Fisher, J. Wang, J. Bryant // Cancer. – 2002. – V. 95. – P. 681–695.
- Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer / A. Goldhirsch, W. Wood, A. Coates et al. // Ann Oncol. – 2011. – V. 22. – P. 1736–1747.
- Statistics with confidence. Confidence intervals and statistical guidelines; edited by D.G. Altman, D. Machin, T.N. Bryant, M.J. Gardner [Second edition]. – Bristol: BMJ Books, 2003. – 240 p.

Статья поступила в редакцию 07.03.2014