

Ершова М.М.<sup>1</sup>, Петкау В.В.<sup>1</sup>, Замятин А.В.<sup>1</sup>, Токарева М.В.<sup>1</sup>,  
Коньшев К.В.<sup>2</sup>

УДК 618.19-006  
DOI 10.25694/URMJ.2020.02.06

## Частота встречаемости и влияние на общую выживаемость молекулярно-биологических подтипов у больных метастатическим раком молочной железы в Свердловской области

<sup>1</sup> ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург. <sup>2</sup> ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург

Ershova M.M., Petkau V.V., Zamyatin A.V., Tokareva M.V., Konyshov K.V.

### The frequency and influence on common survivability of molecular and biological subtypes in patients with metastatic breast cancer in the Sverdlovsk region

#### Резюме

Рак молочной железы является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием у женщин. Молекулярно-биологический подтип рака молочной железы является одним из наиболее важных прогностических факторов, влияющих на эффективность терапии и выживаемость больных. Основным методом, позволяющим установить молекулярно-биологический подтип опухоли, является иммуногистохимическое исследование. Наиболее часто выявляемым молекулярно-биологическим подтипом опухоли является люминальный В Her2 отрицательный.

**Ключевые слова:** Рак молочной железы, иммуногистохимическое исследование. Общая выживаемость. Рецепторы к эстрогену. Показатель экспрессии

#### Summary

The breast cancer is the most common malignant neoplasm in women. Molecular and biological subtype of breast cancer is one of the most important prognostic factor that influences on the effectiveness of therapy and survivability of patients. The main method to reveal the molecular and biological subtype of tumor is immunohistochemical study. The luminal type of tumor is the most frequently diagnosed molecular and biological subtype with negative Her2.

**Key word:** breast cancer, immunohistochemical research, overall survival, estrogen receptors, the rate of expression

#### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием у женщин [1]. Ежегодно в мире регистрируют более 2 млн новых случаев РМЖ, из них примерно 66000 - в России [2,3]. Около 8,2 % пациентов имеют отдаленные метастазы на момент установления диагноза [4], пятилетняя раково-специфическая выживаемость для данной группы в среднем составляет 24-39% [5].

Молекулярно-биологический подтип РМЖ является одним из наиболее важных прогностических факторов, влияющих на эффективность терапии и выживаемость больных. Основным методом, позволяющим установить молекулярно-биологический подтип опухоли, является иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, дополненное, при необходимости, флю-

оресцентной гибридизацией in situ (FISH). На основании определения в опухоли экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, Her2neu, Ki67 выделяют 4 молекулярно-биологических подтипа РМЖ, характеризующихся различными эпидемиологическими факторами риска, клиническим течением и ответом на системную и локальную терапию: люминальный А, люминальный В, HER2-экспрессирующий и тройной негативный [6].

Люминальный А подтип является наименее агрессивным и имеет наилучший прогноз. Он составляет 40-55% от всех подтипов РМЖ, характеризуется высокой гормональной позитивностью рецепторов ER/PR (эстрогена/прогестерона), негативным HER2/neu статусом и низким индексом пролиферации клеток (Ki-67 менее 20%).

Люминальный В подтип характеризуется низкой экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона, высоким уровнем пролиферативной активности и может быть Her2/neu положительным или отрицательным. Согласно консенсусу St Gallen 2013 года Люминальный В подтип составляет около 40% от всех случаев РМЖ, часто встречается в молодом, перименопаузальном и раннем постменопаузальном возрасте и имеет неблагоприятный прогноз [7,8].

HER-2/neu позитивный подтип составляет около 12-30% от всех форм инвазивного РМЖ и является ER/PR отрицательным [9]. Данный подтип связан с увеличением клеточной пролиферации, ангиогенеза и инвазивности опухоли, наиболее часто встречается у молодых пациентов, имеет неблагоприятный прогноз [10].

«Тройной негативный» РМЖ составляет 13-25% среди всех молекулярно-биологических подтипов, является эстроген-независимым и не экспрессирует белок HER2, характеризуется агрессивным течением и имеет наихудшие показатели выживаемости [11].

Несмотря на то, что терапия РМЖ с учетом молекулярно-биологического подтипа опухоли позволяет добиться наилучших показателей выживаемости, этот подход нуждается в дальнейшем изучении в различных популяциях больных.

**Цель исследования:** оценить динамику выполнения ИГХ исследования, частоту встречаемости различных молекулярно-биологических подтипов и общую выживаемость (ОВ) у больных с впервые выявленным метастатическим РМЖ в Свердловской области за период с 2014 по 2017 год.

## Материалы и методы

Материалом исследования являлись данные регионального канцер-регистра, медицинской информационной системы ОНКОР, амбулаторные карты и протоколы ИГХ исследований.

Распределение больных по биологическим подтипам осуществлялось согласно практическим рекомендациям RUSSCO [12].

ИГХ исследование морфологического материала выполнялось в патологоанатомическом отделении ГБУЗ СО «СООД» и ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий» (г. Екатеринбург) по стандартной методике. Морфологический материал получали путем трепан-биопсии опухоли молочной железы или непосредственно после операции, если она выполнялась на первом этапе лечения. Для оценки выраженности экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону определялся процент клеток, имеющих рецепторы, и «показатель экспрессии». При оценке экспрессии рецепторов к онкопротеину c-erbB-2 учитывали мембранное окрашивание изучаемого маркера. HER2/neu-позитивными считали случаи с интенсивной (3+) мембранной экспрессией. При промежуточном окрашивании (2+) дополнительно проводился FISH-анализ, позволяющий определить количество копий (амплификацию) гена HER2/neu в ядрах клеток; при положительном результате опухоль также относили к

группе гиперэкспрессии HER2/neu (3+). Проллиферацию оценивали по относительному числу опухолевых клеток со средней и интенсивной ядерной реакцией на Ki-67, высоким считался уровень более 20 %.

На основании полученных результатов ИГХ исследования все пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от молекулярно-биологического подтипа: люминальный А, люминальный В Her2 отрицательный, люминальный В Her2 положительный, Her2 положительный, тринегативный.

Анализ и сравнение показателей общей выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Майера и Log-rank test.

## Результаты и обсуждение

По данным регионального канцер-регистра за период с 2014 по 2017 годы в ГБУЗ СО «СООД» обратилось 311 пациентов с впервые выявленным метастатическим РМЖ. ИГХ исследование выполнено у 202 (64%) из 311 пациентов. Наиболее частыми причинами невыполнения ИГХ исследования являлись общее тяжелое состояние пациента и назначение симптоматической терапии (47,9%), не явка пациента на обследование (13,8%). В 11,7 % случаев пациентам назначалась гормонотерапия без выполнения ИГХ, в данную группу вошли пациенты старше 75 лет. В 26,6 % случаев ИГХ не выполнялось по неизвестной причине.

Динамика частоты выполнения ИГХ у больных с впервые выявленным метастатическим РМЖ представлена на рис. 1. Как видно из рисунка частота выполнения ИГХ исследования увеличилась в 1,5 раза - с 52% (в 2014г.) до 79% (в 2017г.).

Частота встречаемости различных молекулярно-биологических подтипов у больных метастатическим РМЖ представлена на рис. 2.

Наиболее часто выявлялся люминальный В Her2 отрицательный подтип опухоли - 39% пациентов. Люминальный А, люминальный В Her2 положительный, Her2 положительный и тройной негативный подтип установлен в 22%, 13%, 13% и 13% больных, соответственно.

В таблице приведены результаты оценки ОВ у пациентов с впервые выявленным метастатическим РМЖ в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли.

Из таблицы видно, что медиана ОВ для всей группы пациентов составила 23 месяца, 1-годичная ОВ – 74%, 2-годичная ОВ – 48%. Наихудший показатель медианы ОВ установлены у пациентов с тринегативным подтипом - 13 месяцев, тогда как в группе люминального А подтипа медиана ОВ не достигнута. У пациентов с люминальным В Her2 отрицательным, люминальным В Her2 позитивным и Her2 позитивным подтипом опухоли медиана ОВ составила 19, 24 и 27 месяцев, соответственно.

1-годичная ОВ в группах с люминальным В, люминальным А, люминальным В Her2 положительным, Her2 положительным и тройным негативным составила 72%,

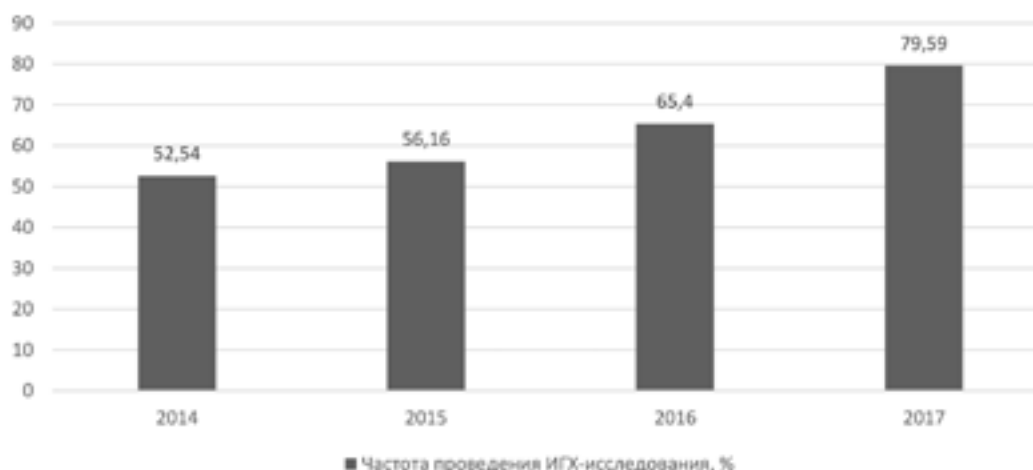


Рис. 1. Частота проведения ИГХ-исследования у больных метастатическим РМЖ в Свердловской области за период с 2014 по 2017г год (n=202).

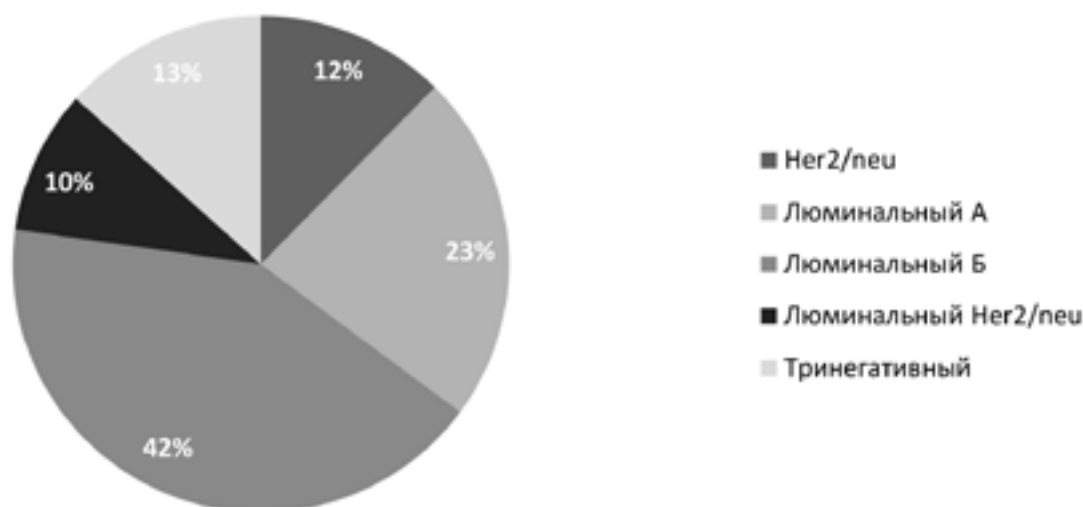


Рис. 2 Частота встречаемости различных молекулярно-биологических подтипов у больных метастатическим РМЖ в Свердловской области за период с 2014 по 2017 год (n=202).

83%, 80%, 78 и 57%, соответственно.

2-годичная ОВ в группах с люминальным В, люминальным А, люминальным В Her2 положительным, Her2 положительным и тройным негативным составила 40%, 70%, 58%, 61% и 16%, соответственно.

При сравнении показателей ОВ установлено, что медиана ОВ у пациентов с люминальным А, люминальным В, люминальным В Her2 положительным и Her2 положительным подтипом достоверно больше, чем у пациентов с тринегативным подтипом РМЖ ( $p < 0,05$ ). Ме-

диана ОВ у больных с люминальным А подтипом достоверно выше, чем у больных с люминальным В подтипом ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Таким образом, результаты анализа ОВ демонстрируют, что прогноз у пациентов с метастатическим РМЖ в Свердловской области существенно различается в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли. Наихудшие показатели медианы, 1-годичной и 2-годичной ОВ установлены у пациентов с тринегативным молекулярно-биологическим подтипом опухоли, а

Молекулярно-биологический подтип	Количество пациентов (%)	Медиана ОВ (мес.)	1-годичная ОВ (%)	2-годичная ОВ (%)
Люминальный А	45 (22%)	Не достигнута	83	70
Люминальный В	78 (39%)	19	72	40
Люминальный В/ Her2	27 (13%)	24	80	58
Her2	25 (13%)	27	78	59
Тринегативный	27 (13%)	13	57	25
Всего	202	23	74	48

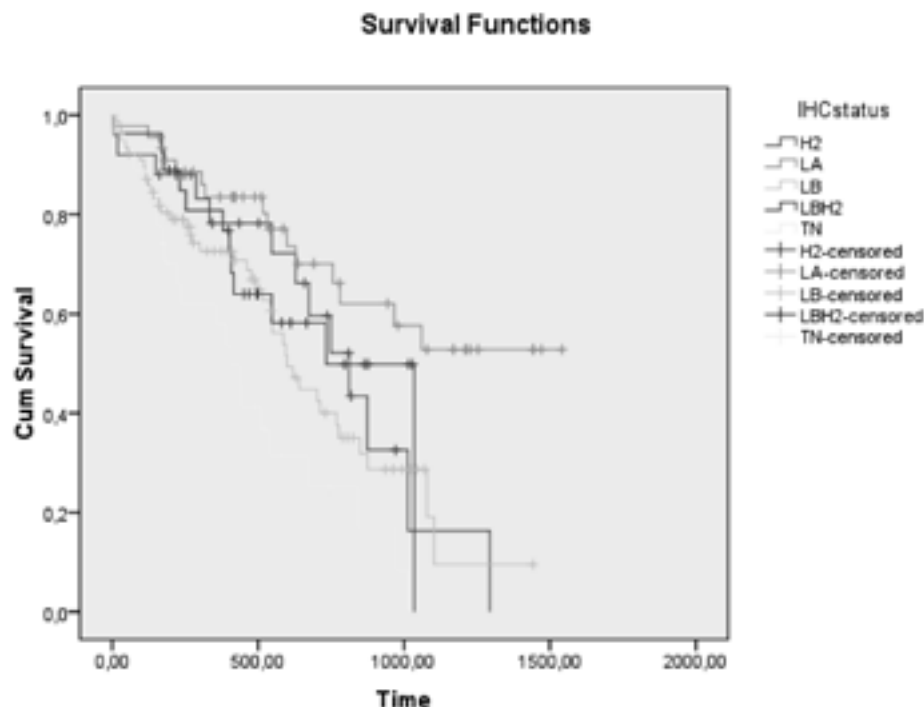


Рис. 3. Кривые общей выживаемости пациентов метастатическим раком молочной железы в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли.

наилучшие – у пациентов с люминальным А подтипом.

Полученные в нашей работе результаты отличаются от данных международных исследований, где наибольшие показатели медианы общей выживаемости продемонстрировала группа люминального В Her2 позитивного молекулярно-биологического подтипа - 44 мес [13]. Вероятно, эти различия связаны с ограниченной доступностью на территории Свердловской области таргетной терапии для пациентов с метастатическим Her2 позитивным РМЖ.

### Заключение

В Свердловской области за период с 2014г. по 2017г. частота выполнения ИГХ исследования у пациентов с впервые выявленным метастатическим РМЖ больных увеличилась в 1,5 раза. Наиболее часто выявляемым молекулярно-биологическим подтипом опухоли является люминальный В Her2 отрицательный. У пациентов с

тройным негативным подтипом РМЖ показатели ОВ достоверно хуже в сравнении с другими подтипами опухоли. Наилучший прогноз в отношении ОВ имеют пациенты с люминальным А подтипом. ■

**Ершова М.М.**, врач-онколог, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург. **Петкау В.В.**, к.м.н., зав. центром амбулаторной химиотерапии, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург. **Замятин А.В.**, к.м.н. заведующий отделением персонализированной медицины ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург. **Токарева М.В.** врач-патоморфолог ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург. **Коньшиев Константин Вячеславович**, к.м.н. врач-патологоанатом ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург

### Литература:

1. Torre L. A. et al. . Global cancer statistics, 2012. *CA-Cancer J Clin* 65, 87–108 (2015). [PubMed]
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-1544.
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. илл. 250с.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старин-

- ского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИИРЦ» Минздрав России, 2017. – илл.-236 с.
5. DeSantis C. E. et al. . *Breast cancer statistics, 2015: convergence of incidence rates between black and white women. CA-Cancer J Clin*, 66, 31–42 (2016). [PubMed]
  6. Kwan M.L., Kushi L.H., Weltzien E., Maring B., Kutner S.E., Fulton R.S. et al. *Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. Breast Cancer Res.* 2009; 11:R31 (doi:10.1186/bcr2261); 11 (3).
  7. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, Price KN, Crivellari D, Snyder RD, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Goldhirsch A, Cardoso F. *Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX. J Clin Oncol.* 2013; 31:3083–90.
  8. Robbins, S.L., Kumar, V., Cotran R.S. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Saunders, Philadelphia, PA, 2010. P. 1368.*
  9. Slamon D.J. et al. *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344, № 11. P. 783–792.
  10. Aziz M.H. et al. *Suppressing NRIP1 inhibits growth of breast cancer cells in vitro and in vivo // Oncotarget. Impact Journals, LLC, 2015. Vol. 6, № 37. P. 39714–39724*
  11. Anders C.K., Carey L.A. *Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer // Clin. Breast Cancer. NIH Public Access, 2009. Vol. 9 Suppl 2, № Suppl 2. P. S73–S81.*
  12. *Злокачественные опухоли (спецвыпуск журнала): Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии. Под ред. В.М. Моисеенко – М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». 2018. – 704 с.*
  13. YueGong, Yi-Rong Liu, Peng Ji, Xin Hul & Zhi-Ming Shao. *Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: a SEER population-based study. Scientific Reports | 7:45411 | DOI: 10.1038/srep45411*
  14. Ирих Т.О., Демидов С.М., Демидов Д.А., Сазонов С.В., Лан С.А. *Оптимизация хирургического лечения у больных с ранним раком молочной железы с люминальным типом А. Уральский медицинский журнал. 2014. № 2 (116). С. 57-59.*
  15. Ворошина Н.В., Важенин А.В., Тюков Ю.А. *Эффективность системы раннего выявления злокачественных новообразований молочных желез и шейки матки по оценке женщин фертильного возраста. Уральский медицинский журнал. 2019. № 4 (172). С. 91-95.*
  16. Боев В.М., Кряжева Е.А., Бектяшева И.К., Щелушкина Д.В., Кряжев Д.А. *Сравнительная гигиеническая оценка канцерогенного риска здоровью населения проживающего, на территориях с различным уровнем заболеваемости раком молочной железы. Уральский медицинский журнал. 2019. № 4 (172). С. 9-13.*