

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ**

На правах рукописи

ЛАМИЯ АКИФ ГЫЗЫ МЕДЖИДОВА

**ОПТИМИЗАЦИЯ СХЕМ АДЬЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ У
БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА ОПУХОЛИ**

32.24.01 – «Онкология»

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

БАКУ – 2013

Работа выполнена в Национальном Центре Онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки,
действительный член НАНА

Д.А. АЛИЕВ

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор, заслуженный деятель
науки

И.Г. ИСАЕВ

доктор медицинских наук

Ф.А. АББАСОВ

Ведущее учреждение: Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра «Онкологии»

Защита состоится “_28_” 06 _____ 2013 г. в ____ часов
на заседании Диссертационного совета FD. 03.021 при
Национальном Центре Онкологии Министерства
Здравоохранения Азербайджанской Республики.

Адрес: AZ 1012, г.Баку, ул. Г. Зардаби, 79 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального Центра Онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики

Автореферат разослан “ ____ ” _____ 2013 г.

Ученый секретарь Диссертационного
совета FD. 03.021 д.ф.м., доцент

Р.А. ГУСЕЙНОВА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Рак молочной железы (РМЖ) остается актуальной проблемой современной онкологии, являясь самым распространенным раковым заболеванием среди женщин. Во всем мире на его долю приходится 16% всех случаев заболевания раком среди женщин. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, 2011г.), в мире заболевает около миллиона женщин ежегодно, и полмиллиона женщин в год умирает от этого заболевания [Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011].

Показатели заболеваемости и смертности от РМЖ в Азербайджане также держатся на достаточно высоком уровне [Д.А.Алиев и др.,2012; Бахшалиева Н.А. и др.,2006; Ватанха С.С., 2010]. В 2011 году в Азербайджане, количество заболевших РМЖ составило 1466 человек, из них 17 мужчин и 1449 женщин. Конкретная статистика на 2011г. показала, что в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Азербайджане, РМЖ составил 32,6% от общего количества больных (8672 человек) [Д.А.Алиев и др.2012]. 5-летняя выживаемость при данном заболевании в городе Баку в среднем колеблется в пределах 38-40% [Ватанха С.С., 2010]. Смертность по всей стране от этого заболевания составляет 13, 5 на 100.000 населения [Д.А.Алиев и др., 2012].

Традиционно, в прошлом, при выборе тактики лечения РМЖ учитывались такие факторы, как наличие и число пораженных лимфоузлов, размеры первичной опухоли, степень дифференцировки опухоли, возраст больной и состояние ее менструальной функции. Однако, в последнее десятилетие, решающее значение приобрели молекулярно-биологические особенности опухоли, такие как содержание рецепторов эстрогенов (ЭР) и прогестерона (ПР) в опухоли, а также наличие или отсутствие гиперэкспрессии HER-2 (human epidermal grow receptor)

Успехи, достигнутые к 90-м годам XX века в понимании ряда ключевых механизмов, регулирующих пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток, положили начало развитию принципиально нового направления в терапии злокачественных опухолей, получившего название таргетной терапии (от англ.

target -цель, мишень) [Кочетова И.А., 2009; Имянитов Е.Н.,2010]. Несмотря на то, что до сих пор нет точных критериев «таргетности» препарата, подразумевается, что основным отличием от «классической» химиотерапии является воздействие на «мишени» в опухолевых клетках, которые отсутствуют или имеют малое значение для нормальных клеток организма.

Как известно, выбор тактики адьювантного лечения РМЖ во многом определяется на основании молекулярно-биологических особенностей первичной опухоли. Однако, проводимые в последнее время исследования подтверждают гетерогенность рака молочной железы. Одним из проявлений данного феномена является расхождение результатов иммуногистохимического исследования первичной опухоли и ее метастазов. Например, по данным исследователей из Эдинбургского университета [Aitken Z. et al., 2010] расхождение результатов иммуногистохимического исследования опухоли и ее метастазов составляет 46,9% (включая разницу в статусе стероидных гормонов). В исследованиях других авторов также наблюдалось как усиление, так и ослабление экспрессии HER-2 рецепторов и рецепторов стероидных гормонов в метастатической опухоли [Carlsson J. et al., 2004, Zidan J. et al., 2005]. По данным же других источников, расхождение при сравнении HER-2 статуса первичной опухоли и ее регионарных метастазов составляет от 0-33,2% [Андреяшкина И.И. и др., 2008; Аничков Н.М.,2003; Хасанова А.И., и др.,2010].

Таким образом, невзирая на достижения современной молекулярной биологии и клинической онкологии, несмотря на колоссальное количество исследований, посвященных данной тематике, многие вопросы остаются открытыми и по сей день. А именно:

- какие именно схемы адьювантной химиотерапии (АХТ) оптимальны при различных иммуногистохимических вариантах РМЖ.

- почему, несмотря на проведение адекватного лечения раннего РМЖ (например, использование трастузумаба при HER-2 позитивном РМЖ), не всегда удается достичь ожидаемых результатов.

Цель исследования. Изучение содержания рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER-2 в опухоли с целью оптимизации

схем адьювантного лечения больных первично-операбельным РМЖ.

Задачи исследования

1. Определение частоты встречаемости различных вариантов рецепторного статуса РМЖ.
2. Исследование ЭР в метастатических регионарных лимфатических узлах и сопоставление этих данных со статусом ЭР первичной опухоли у больных РМЖ.
3. Исследование HER-2 рецепторов в метастатических регионарных лимфатических узлах и сопоставление этих данных с HER-2 статусом первичной опухоли у больных РМЖ.
4. Определение общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) у больных с HER-2 позитивным РМЖ в зависимости от схемы АХТ.
5. Определение ОВ и БРВ у больных HER-2 негативным РМЖ в зависимости от схемы АХТ.

Научная новизна. В работе систематизированы частота встречаемости различных степеней дифференцировки, рецепторного статуса и морфологических форм РМЖ. На большом клиническом материале изучена безрецидивная и общая выживаемость при различных схемах АХТ с учетом рецепторного статуса.

Путем корреляционно-статистического анализа доказано, что таксансодержащие схемы наиболее эффективны при ER(-)PR(-)HER-2(+) РМЖ. Убедительно показано, что применение трастузумаба в адьювантном режиме у больных с HER-2 положительным РМЖ приводит к статистически достоверному увеличению ОВ и БРВ по сравнению со стандартными схемами АХТ. Проведено иммуногистохимическое исследование метастатически пораженных лимфоузлов при РМЖ. При сравнении этих данных с результатами исследования первичной опухоли выявлено изменение уровня экспрессии рецепторов HER-2 и ЭР в метастатических лимфоузлах.

Практическая значимость. Результаты проведенного исследования используются в повседневной работе онкологов-маммологов, патоморфологов и химиотерапевтов. Они служат практической рекомендацией при выборе схемы АХТ в зависимости от рецепторного статуса опухоли.

Предложенное дополнительное иммуногистохимическое исследование рецепторного статуса регионарных метастазов РМЖ, служит основанием для модификации схемы АХТ. Это позволяет в зависимости от результатов исследования повысить эффективность адьювантного лечения. Кроме того, результаты предложенного исследования играют немаловажную роль в прогнозировании заболевания.

Разработанная методика лечения используется в отделении химиотерапии Национального Центра Онкологии, теоретические положения нашли применение в составлении методических указаний, а также в дальнейшем могут послужить основанием для проведения дальнейших исследований с целью изучения влияния рецепторного статуса регионарных метастазов на прогноз заболевания и выбор тактики лечения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Показатели ОБ и БРВ при первично-операбельном РМЖ широко варьируют в зависимости от рецепторного статуса опухоли и вариантов проводимого адьювантного лечения.
2. Эффективность различных схем АХТ при первично-операбельном РМЖ зависит от эстроген- прогестерон рецепции опухоли.
3. Экспрессия HER-2 рецепторов в опухоли существенно влияет на эффективность различных схем АХТ при первично-операбельном РМЖ.
4. HER-2 статус опухоли у больных РМЖ является важным независимым прогностическим фактором.
5. Применение трастузумаба у больных с HER-2 положительным первично-операбельном РМЖ достоверно увеличивает показатели ОБ и БРВ по сравнению с больными не получившими трастузумаб.

Апробация и внедрение результатов диссертации.

Результаты выполненных фрагментов диссертации доложены и обсуждены на обществе онкологов Азербайджана, опубликованы в материалах VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ (Душанбе, 2010), на Национальном Конгрессе Онкологов Молдовии (Кишинев, 2010), конференции, посвященной 80-летию со дня рождения профессора Э.И.Ибрагимова (Баку, 2010), конференции, посвященной 88-летию со дня рождения общенационального

лидера Г.А.Алиева (Баку,2010), VII съезде онкологов и радиологов стран СНГ (Астана, 2012), на конференции, посвященной 90- летию академика Р.Н.Рагимова (Баку, 2013) а также на конференции, посвященной 90-летию со дня рождения общенационального лидера Г.А.Алиева (Баку,2013). Материалы завершенной диссертации представлены и обсуждены на совместной научной конференции отделения общей онкологии, торакальной онкологии, абдоминальной онкологии, лучевой терапии и химиотерапии Национального Центра Онкологии МЗ АР (Баку, ноябрь, 2012); на заседании научного семинара по апробациям докторских диссертаций по философии при НЦО МЗ АР (Баку, март, 2013).

Публикации. Основные положения и выводы данного исследования опубликованы в 11 работах, отражающих основное содержание диссертации и изданы как в Азербайджане, так и за рубежом.

Объем и структура диссертации. Диссертация написана на русском языке, материалы исследования изложены на 140 страницах компьютерного текста. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, собственных исследований, обсуждения полученных результатов и заключения, а также выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Текст диссертации содержит 24 таблицы, 4 диаграммы, 17 электронно-микроскопических и свето-оптических фотографий. Список литературы включает 168 источников, из которых 27 работ отечественных исследователей, 25 работ российских исследователей, а также публикации зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 400 пациенток с морфологически верифицированным РМЖ, находившихся на стационарном лечении в Национальном Центре Онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики в период с 2007 по 2012 год. Критерием включения пациенток в группу исследования был исследованный рецепторный статус опухоли. Возраст больных колебался в пределах 21-70 лет. У всех 400 пациенток были определены стадия заболевания, степень злокачественности, гистологическая структура и как упоминалось выше, рецепторный статус опухоли. Одной из задач исследования являлось сопоставление

результатов иммуногистохимического исследования первичной опухоли и ее лимфогенного метастаза у больных РМЖ. 50 пациенткам с HER-2 негативным РМЖ, параллельно было проведено иммуногистохимическое исследование метастатически пораженного лимфоузла. Иммуногистохимическое исследование включало изучение ЭР и HER-2 статуса.

Изучение возраста больных выявило, что наименьшее количество пациенток находилось в возрасте 21-30 лет - (3.5%) больных, далее идет возрастной интервал 31-40 лет – 69 человек (17.3%). Наибольшее количество больных находилось возрастном интервале 41-60 лет - 277 пациенток (69.3%). В возрасте 61-70 РМЖ имел место у 40 (10%) пациенток.

Овариальная функция была сохранена у 207(51.8%) больных, пациенток в состоянии менопаузы менее 5 лет было 100 (25.0%) и 93 больные (23.3%) находились в состоянии менопаузы более 5 лет.

Распределение пациенток с РМЖ по стадиям выявило, что в первой стадии заболевания находилось 35 пациенток (10.3%), Па стадия была выявлена у 32 пациенток (8%), наибольшее количество пациенток находилось в стадии IIb - 215 пациенток (53.8%). IIIa стадия была определена у 78 пациенток (19.5%), IIIb наблюдалась у 26 больных (6.5%) и у наименьшего количества больных - 14 (3.5%) был выявлен РМЖ IV стадии.

Для достоверности полученных данных при изучении эффективности АХТ у больных ранним РМЖ, исследование было проведено в группе пациенток с одинаковой стадией заболевания. Из 400 больных было отобрано 207 пациенток со стадией заболевания T2N1M0. Все 207 пациенток были прооперированы и в дальнейшем получили адъювантное лечение. Адъювантное лечение включало химиотерапию, гормонотерапию при гормонопозитивном РМЖ и лучевую терапию при органсберегающих операциях на молочной железе. Собран подробный анамнез, проведено клиническое, ультразвуковое, рентгенологическое, лабораторное, электрокардиографическое, радиоизотопное исследование. В этой группе (207 больных) овариально-активные больные составили 49,8% (103 пациентки), менопаузальные больные - 50, 2% (104 пациентки). Из них 48 больных (23,0%) находилось в состоянии глубокой менопаузы, 56 пациенток - (27,0%) в состоянии менопаузы менее 5 лет.

I группа - с рецепторным статусом РМЖ RE(+)
RP(+)
HER-2(-) состояла из 2х подгрупп:

а) пациентки, получавшие АХТ по схеме АТ+ГТ (доксорубин+паклитаксел+гормонотерапия);

б) пациентки, получавшие АХТ по схеме FАC+ГТ (циклофосфан, доксорубин, фторурацил+ гормонотерапия).

Таблица 1

Распределение больных IIв стадии по группам клинического исследования

№ групп.	Рецепторный статус опухоли	Абсолютное количество больных	Схемы адъювантной терапии
I	RE+RP+HER-2-	66	33 АТ+ГТ
			33 FАC+гормонотерапия
II	RE-RP-HER-2+	42	26 АТ
			16 Т+трастузумаб
III	RE+RP+HER-2+	43	26 АТ+ГТ
			17 Т+ГТ+трастузумаб
IV	RE-RP-HER-2-	56	27 АТ
			28 FАC

Во II группу вошли 42 больные с рецепторным статусом РМЖ RE(-)
RP(-)
HER-2(+):

а) получавшие АХТ по схеме АТ (доксорубин+паклитаксел);

б) получившие лечение по схеме паклитаксел в комбинации с трастузумабом.

В III группу [с рецепторным статусом РМЖ (RE(+)
RP(+)
HER-2(+)] вошли 43 больные, из которых одна подгруппа:

а) получала лечение по схеме АТ+ГТ (доксорубин+паклитаксел+тамоксифен);

б) лечилась по схеме паклитаксел+ трастузумаб+тамоксифен.

IV группа, состоявшая из 56 больных РМЖ с рецепторным статусом опухоли RE(-)
RP(-)
HER-2(-), также была разделена на две подгруппы:

а) получавшую лечение по схеме FАC и

б) получавшую АХТ по схеме АТ.

При выборе схем были проанализированы соответствующие литературные данные. Больные I и IV групп были отслежены в течение 5-ти лет, пациентки из II и III групп находились под наблюдением на протяжении 3 лет. Критериями оценки эффективности проведенного адьювантного лечения являлись показатели ОВ и БРВ во всех четырех исследуемых подгруппах. БРВ рассчитывалась с момента начала лечения до даты рецидива или последней явки больной. ОВ рассчитывалась от даты начала лечения до даты смерти от любой причины или даты последней явки. Полученные данные были проанализированы методами альтернативной статистики по качественным признакам. При изучении последних определялись абсолютные численности группы, их доли в процентах и его средняя ошибка. Оценка функции выживаемости проводилась методом Каплана-Мейера. Для оценки различий между группами были применены непараметрический метод – критерий χ^2 (критерий Пирсона) и вариант критерия Вилкоксона, который оценивал не статистическую значимость различий между кривыми выживания в отдельный момент, а во всем изученном временном интервале [Березкин Д.П., Филатов В.Н.,1985]. Статистическое различие между группами считалось достоверным при значении $p < 0,05$.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью современных программ Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ Statistika 6.1 на персональном компьютере [Реброва О.Ю.,2006].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как указывалось выше, нами были проанализированы результаты исследования 400 пациенток с гистологически верифицированным РМЖ.

Распределение 400 больных РМЖ по степени злокачественности опухоли выглядело следующим образом: преимущество составили пациентки с умеренной степенью дифференциации опухоли – 283 больных (70,8%), у 100 пациенток (25,0%) была установлена низкая степень дифференцировки РМЖ, у 17 больных (4,3%) – высокодифференцированный РМЖ (рис.1).

Для изучения связи между HER-2 позитивным рецепторным статусом опухоли и ее дифференциацией, больные были поделены на две группы: с HER-2 негативным и HER-2 позитивным РМЖ. Обе группы больных были распределены по степени дифференцировки опухоли по отдельности (рис.2). При сравнении распределения по степени дифференцировки опухоли пациенток с HER-2 негативным и HER-2 позитивным РМЖ выявилась схожая картина: из 276 пациенток HER-2 негативным РМЖ у 12 женщин (4,3%) выявлялась высокая, у 209 (75,7%) средняя и у 55 больных (19,9%) низкая степень дифференциации опухоли.

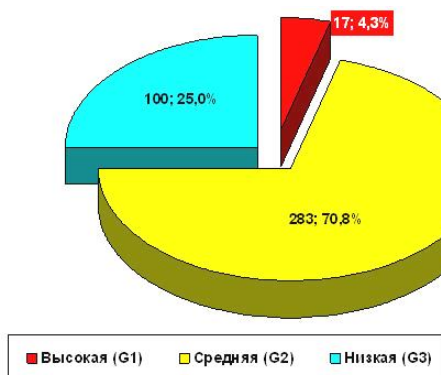


Рис.1 Распределение 400 больных РМЖ по степени дифференциации опухоли

При определении степени дифференциации у больных HER-2 позитивным РМЖ пациентки распределились следующим образом: Из 124 пациенток с HER-2 позитивным РМЖ у 5 женщин (4,0%) выявлялась высокая, у 74 (59,7%) средняя и у 45 больных (36,3%) низкая степень дифференциации опухоли.

Таким образом, в обеих группах пациенток с РМЖ, наиболее часто встречалась средняя степень дифференциации опухоли (75,7% и 59,7%), реже всего встречался высокодифференцированный РМЖ (4,3% и 4,0%). Низкая степень дифференциации встречалась у 36,3% больных HER-2 позитивным РМЖ и у 19,9%

больных HER-2 негативным РМЖ. Нами не была выявлена статистически значимая разница между обеими группами ($p>0,05$).

При иммуногистохимическом исследовании 400 пациенток с РМЖ, положительные ER выявлялись у 249 пациенток (62,25%), а положительные PR – у 162 (40,5%) женщин. Положительный же статус HER-2 рецепторов наблюдался у 124 пациенток из 400 больных РМЖ, что составляет 31,0% от общего количества больных.

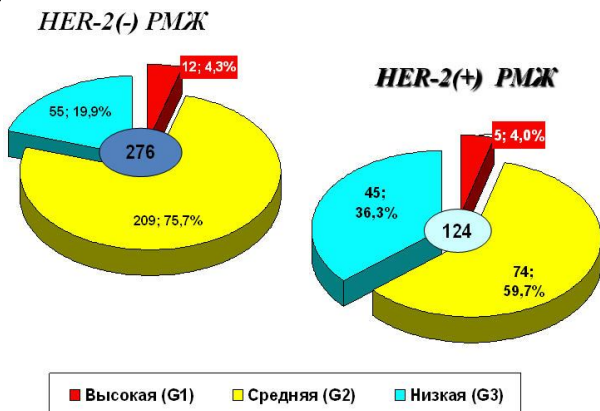


Рис.2 Распределение больных РМЖ по степени дифференциации опухоли в зависимости от HER-2 статуса опухоли.

Для изучения корреляционных связей между положительным HER-2 статусом и отсутствием гормонорецепторов в опухоли при РМЖ, мы распределили пациенток с HER-2 позитивным РМЖ по состоянию ЭР и ПР. Была выявлена следующая картина: У 57 (46,0%) больных с HER-2 позитивным РМЖ наблюдался отрицательный статус обоих стероидных гормонов, у 24 (19,4%) пациенток положительный HER-2 статус сочетался с отрицательным статусом прогестерон рецепторов РМЖ, у 22 (17,8%) с отрицательными эстроген рецепторами, а у 21 (17,1%) пациентки в данной группе наблюдался положительный статус обоих стероидных гормонов. Таким образом, у 103 из 124 пациенток наблюдался отрицательный статус одного или обоих гормонорецепторов, что составляет 83,1% от общего количества случаев.

При сопоставлении результатов иммуногистохимического исследования первичной опухоли и ее регионарных лимфогенных

метастазов у 50 больных с HER-2 негативным РМЖ, нарастание HER-2 экспрессии в лимфатических узлах было выявлено у 12 пациенток (24,0%). Следует указать, что у 3х (6,0%) пациенток наблюдалось HER-2 Score 3, у 8 пациенток отмечался Score 2 (16,0%), и у одной больной выявлялся уровень Score 1 (2,0%). При сравнительном изучении экспрессии ЭР в первичной опухоли и в ее регионарных метастазах у больных РМЖ, у 10 пациенток (20,0%) наблюдалось изменение статуса гормонорецепторов. Так у 7 пациенток (14,0%) наблюдалось изменение уровня экспрессии ЭР в метастатически пораженном лимфатическом узле в сторону усиления, и у 3 больных (6,0%) случаев - в сторону ослабления.

Все 207 пациенток были прооперированы по поводу РМЖ (из них 11 пациенткам была проведена секторальная резекция молочной железы с аксиллярной лимфодиссекцией, остальным 196 больным была применена модифицированная радикальная мастэктомия по Маддену) и в дальнейшем получили химиотерапию в адьювантном режиме. Пациентки с гормонопозитивным РМЖ получали гормонотерапию. При распределении по состоянию овариального статуса пациенток с первично-операбельным РМЖ в исследуемых группах была выявлена следующая картина. В подгруппах больных с гормоноположительным РМЖ - ER(+)^{PR(+)}HER-2(-) и ER(+)^{PR(+)}HER-2(+), преимущество составили больные в состоянии менопаузы - 42 (63, 6%) больные из 66 пациенток в первой подгруппе и 27 (62, 8%) женщин из 43 – во второй. В подгруппах с отрицательным статусом ER(-)^{PR(-)}HER-2(+) и ER(-)^{PR(-)}HER-2(-) – преимущество составили овариально-активные больные - 73,8% и 57,1% соответственно. Таким образом, в наших наблюдениях у овариально активных пациенток с РМЖ чаще наблюдался отрицательный статус гормонорецепторов опухоли, и, наоборот, у менопаузальных пациенток при исследовании преимущественно выявлялся гормонопозитивный РМЖ.

Больные I и IV групп были отслежены в течение 5-ти лет, пациентки из II и III групп находились под наблюдением на протяжении 3 лет. На основании комплексного анализа клинических, лабораторных, инструментальных исследований были вычислены показатели общей и безрецидивной выживаемости

для каждой группы больных. Были сравнены показатели в обеих подгруппах.

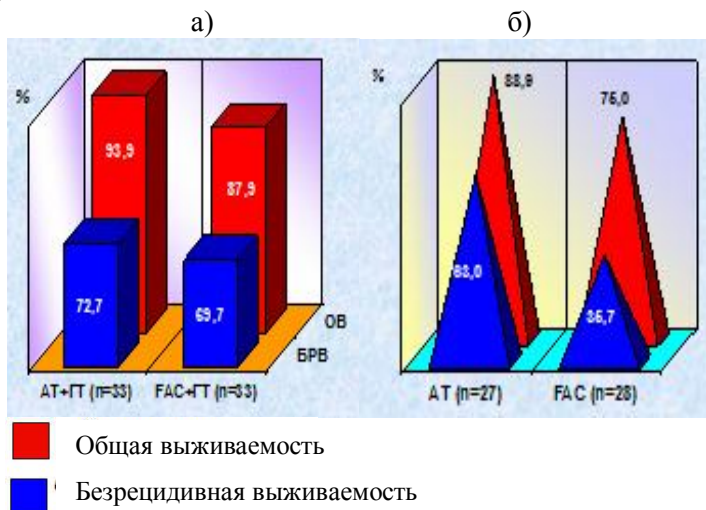


Рис.3. Показатели 5-летней ОБ и БРВ у больных с HER2(-) РМЖ: а) ER(+)/PR(+)/HER2(-) РМЖ б) ER(-)/PR(-)/HER2(-) РМЖ

При изучении ОБ и БРВ нами были получены следующие данные. В первой группе исследования показатели ОБ при применении АТ+ГТ составили $93,9 \pm 4,2\%$, при лечении по схеме FAC+ГТ – $87,9 \pm 3,5\%$. Показатели БРВ – $72,7 \pm 7,8\%$ и $69,7 \pm 8,0\%$, соответственно. Как видно из результатов нашего исследования, в первой группе наблюдалось незначительное преимущество таксансодержащей схемы по сравнению с адъювантной терапией по схеме FAC ($p > 0,05$). Четвертую группу составили 56 пациенток с трипленегативным РМЖ (ER(-)PR(-)HER2(-)). Показатели 5-летней ОБ составили в первой и второй подгруппе – $88,9 \pm 6,1\%$ и $75,0 \pm 8,2\%$, показатели БРВ – $63,0 \pm 9,5\%$ и $35,7 \pm 9,0\%$, соответственно. При статистическом анализе была выявлена статистически достоверная разница между показателями выживаемости в группе больных получивших адъювантное лечение АТ и группе пациенток с применением схемы FAC ($\chi^2 = 4,08$; $p < 0,05$). При сравнении показателей ОБ и БРВ в первой и четвертой подгруппах, т.е. между пациентками, отличающимися состоянием рецепторов стероидных гормонов

опухоли и получившими лечение по одной и той же схеме АХТ, наблюдалась следующая картина. Так, при сравнении показателей ОВ и БРВ, получившими адъювантное лечение по схеме FАC наблюдалось статистически достоверное увеличение БРВ у больных с положительными гормонорецепторами. У пациенток, получившими АХТ по схеме АТ, показатели БРВ и ОВ статистически не различались. Таким образом, при негативном статусе стероидных гормонов опухоли у больных ранним РМЖ предпочтительнее оказались таксансодержащие схемы АХТ, тогда как, при гормонопозитивном РМЖ статистически достоверного преимущества при применении паклитаксела в ОВ и БРВ не выявлено.

Анализ выживаемости больных в группах с HER-2(+) РМЖ показал следующее: во второй группе исследования - (ER(-)PR(-)HER-2(+)) при сравнении показателей ОВ и БРВ при применении схем АТ и паклитаксел+трастузумаб получены следующие данные: ОВ – 80,8±6,3% и 93,75±6,1%, показатели БРВ - 57,7±9,5% и 81,3±9,8% соответственно. Были выявлены достоверно лучшие результаты у пациентов основной группы (Т+трастузумаб) по сравнению с пациентами, находившимися на традиционном лечении (АТ).

В третьей группе исследования ((ER(+))PR(+))HER2(+) РМЖ) сравнивались показатели 3-х летней ОВ и БРВ при применении схем АТ+ГТ и паклитаксел+трастузумаб+ГТ. Были получены следующие данные: ОВ - 80,8±7,7% и 94,1±5,7% , БРВ - 57,7±% и 88,2±7,8%, соответственно. При статистическом анализе были выявлены достоверно лучшие результаты у пациентов основной группы (Т+ГТ+трастузумаб) по сравнению с пациентами, находившимися на традиционном лечении (АТ+ГТ). ($\chi^2 = 4,55$; $p < 0,05$).

Ввиду того, что у пациенток с гормонопозитивным РМЖ, получившими АХТ по схеме АТ, показатели БРВ и ОВ статистически не различались, нами был проведен сравнительный анализ переносимости схем адъювантного лечения АТ и FАC. Нами были получены следующие данные о токсических проявлениях в группах, леченых по схеме АТ и FАC: нейтропения – 20,5% и 9,8%, анемия – 13,6% и 10,1% , тромбоцитопения - 11,6% и 9,8%, гиперферментемия – 7,1% и 6,

6%, артралгия и миалгия – 9, 8% и 0% , изменения на ЭКГ - 8,9% и 11,5%, тошнота, рвота – 5,4% и 3,3%. Подавление функции костного мозга (главным образом нейтропения) являлось основным токсическим эффектом, ограничивающим дозу паклитаксела.

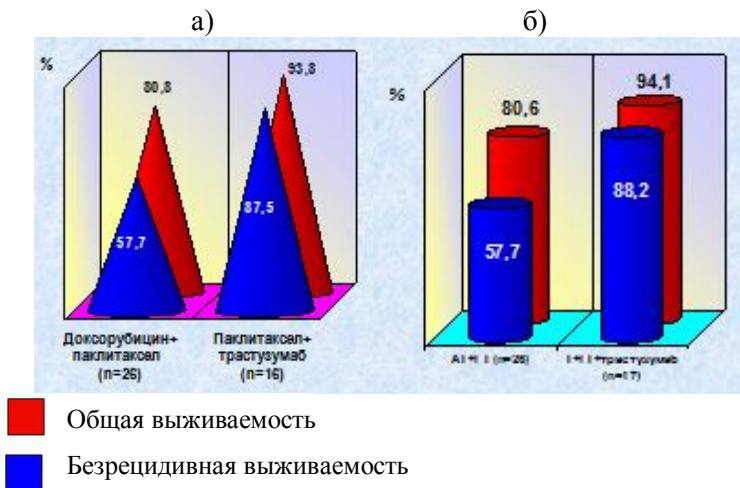


Рис.4. Показатели 3-летней ОБ и БРВ у больных с HER2 (+) РМЖ: а) ER(-)PR(-)HER2(+)РМЖ б) ER(+)PR(+)HER2(+) РМЖ. ($\chi^2=4,12$; $p<0,05$).

При сравнении показателей ОБ и БРВ больных второй и третьей групп, выяснилось, что не наблюдалось статистически значимых различий как в подгруппах больных, получивших лечение по схеме АТ, так и между подгруппами, получившими трастузумаб. В нашем случае состояние стероидных рецепторов опухоли при HER-2 положительном РМЖ не оказывало значимого влияния на ОБ и БРВ больных.

ВЫВОДЫ

1. В нашем исследовании у 31,0% больных РМЖ имелась гиперэкспрессия HER-2 рецепторов в опухоли, в 62,3% случаев в опухоли определялась экспрессия рецепторов эстрогенов и в 40,5% - экспрессия рецепторов прогестерона.

У 81,3% больных с HER-2 позитивным РМЖ в опухоли отсутствовали один или оба рецептора стероидных гормонов.

2. Проведенное сравнительное иммуногистохимическое исследование первичной опухоли и ее регионарных лимфогенных метастазов выявило, что в 20% случаев возможно наличие экспрессии рецепторов эстрогенов в метастатических лимфатических узлах при отсутствии их в первичной опухоли и наоборот.

3. Проведенное сравнительное иммуногистохимическое исследование первичной опухоли и ее регионарных лимфогенных метастазов выявило, что в 24% случаев возможно наличие экспрессии HER-2 рецепторов в метастатических лимфатических узлах при отсутствии их в первичной опухоли.

4. У больных с HER-2 негативным РМЖ с экспрессией рецепторов стероидных гормонов схема АХТ АТ по сравнению со схемой FAC существенно не влияла на показатели ОБ и БРВ (разница статистически не достоверна, $p > 0,05$).

В группе больных с HER-2 негативным РМЖ при отсутствии экспрессии рецепторов стероидных гормонов схема АХТ АТ по сравнению со схемой FAC существенно улучшала показатели ОБ и БРВ (разница статистически достоверна, $p < 0,05$).

5. У больных с HER-2 позитивным РМЖ как с экспрессией рецепторов стероидных гормонов, так и при их отсутствии схема АХТ паклитаксел + трастузумаб по сравнению со схемой АТ существенно улучшала показатели ОБ и БРВ (разница статистически достоверна, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с первично-операбельным РМЖ помимо иммуногистохимического исследования первичной опухоли желательно иммуногистохимическое исследование метастатически пораженного лимфатического узла.
2. Пациенткам с первично-операбельным ER(+)PR(+)HER-2(-) РМЖ предпочтительно проведение АХТ по схеме FAC, как менее токсичной и существенно не уступающей по эффективности таксансодержащей схеме.
3. Пациенткам с первично-операбельным ER(-)PR(-)HER-2(-) РМЖ рекомендуется отдать предпочтение АХТ таксансодержащей схеме ввиду статистически достоверного увеличения показателей ОБ и БРВ по сравнению с пациентками, получившими лечение схемой FAC.

4. При HER-2 положительном первично-операбельном РМЖ рекомендуется применение трастузумаба в комбинации с паклитакселом в адьювантном режиме.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Изучение корреляционной связи между статусом стероидных гормонов и HER-2 статусом у больных раком молочной железы// В сб. VI съезда онкологов и радиологов СНГ, Душанбе, 2010, с.136 (соавт.: Д.А.Алиев, Р.Д.Джафаров, Т.А.Наджафов, С.Э.Рагимова, И.К.Казымов, Ф.Ш.Ализаде, Р.В.Джавадов, Ш.Ш.Османов)
2. Изучение влияния на риск возникновения рака молочной железы некоторых факторов// Prof. E.İbrahimovun anadan olmasının 80 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi praktik konfransın materialları 4-5/IV,2010il, с.46-47 (соавт.: Д.А.Алиев, Р.Д.Джафаров, Т.А.Наджафов, Рагимова С.Э., И.К.Казымов, Ф.Ш.Ализаде, Р.В.Джавадов, Ш.Ш.Османов)
3. Изучение зависимости рецепторного статуса от степени злокачественности опухоли у больных раком молочной железы // Congresul III Nationalde Oncologie, Chişnau, 2010, p.141. (соавт.: Д.А.Алиев, Р.Д.Джафаров, Т.А.Наджафов, С.Э.Рагимова, И.К.Казымов, Ф.Ш.Ализаде, Р.В.Джавадов, Ш.Ш.Османов)
4. Изучение рецепторного статуса у больных РМЖ// Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı, 2010, №1, с.178-180 (соавт.: Д.А.Алиев, Р.Д.Джафаров, Т.А.Наджафов, С.Э.Рагимова, И.К.Казымов, Ф.Ш.Ализаде, Р.В.Джавадов, Ш.Ш.Османов)
5. Сравнительное изучение показателей 3-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных раком молочной железы с рецепторным статусом ER(-)PR(-)HER-2(+) при различных вариантах адьювантной полихимиотерапии // Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı, 2011, №1, с.57-59 (соавт.: Д.А.Алиев, Р.Д.Джафаров, Т.А.Наджафов, С.Э.Рагимова, И. К.Казымов, Ф.Ш.Ализаде, Р.В.Джавадов, Ш.Ш.Османов)

6. Сравнительное изучение показателей 5-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных люминальным подтипом А РМЖ // *Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı*, 2011, №2, с. 78-80 (соавт.: Д.А.Алиев, Р.Д.Джафаров, Т.А.Наджафов, С.Э.Рагимова, И.К.Казымов, Ф.Ш.Ализаде, С.С.Гурбанов, Р.В.Джавадов, Ш.Ш.Османов).
7. Современное состояние проблемы рака молочной железы // *Azərbaycan Təbabətinin müasir nailiyyətləri Bakı* 2012, с.19-24
8. Сравнительное изучение HER-2 статуса первичной опухоли и метастатически пораженных лимфоузлов у больных раком молочной железы// В сб VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Астана, 2012,. с.557. (соавт.:Д.А.Алиев, Ш.Ш.Османов)
9. Изучение эффективности трастузумаба в адьювантном лечении HER-2 позитивного рака молочной железы // *Практична медицина*, 4-2012 (т.XVIII), с.11-16, г. Львов, Украина (соавт.: Д.А.Алиев, Р.С.Зейналов).
10. Süd vəzisi xərcəngi zamanı steroid hormonların immunhistokimyəvi əhəmiyyəti//*Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı*,2012,№1,s.87-89 (С.Ə.Əliyev, R.C.Cəfərov, T.Ə.Nəcəfov, S.E.Rəhimova, F.Ş.Əlizadə, R.V.Cavadov, Ş.Ş.Osmanov)
11. Изучение частоты встречаемости различных вариантов рака молочной железы // *Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı*,2012,№2, с.85-89.
12. Сравнительное изучение результатов иммуногистохимического исследования первичной опухоли и метастатически пораженных лимфоузлов у больных раком молочной железы// (соавт.: Д.А.Алиев, Ш.Ш.Османов) (принята в печать).

**İLKİN OPERABEL SÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİ OLAN XƏSTƏLƏRDƏ
ŞİŞİN RESEPTOR STATUSUNDAN ASILI OLARAQ ADYUVANT
MÜALİCƏ SXEMLƏRİN OPTİMALLAŞDIRMASI XÜLASƏ
XÜLASƏ**

Hazırkı tədqiqatın məqsədi ilkin operabel süd vəzisi xərçəngi olan xəstələrdə şişin reseptor statusun öyrənilməsi və nəticələrin əsasında adyuvant müalicənin optimallaşdırılması idi.

Tədqiqat kontingentini 2007-2012 illərdə AR SN MOM süd vəzi xərçəngi ilə müalicə alan 400 xəstə təşkil etmişdir. Müayinə nəticəsində 10.3% xəstədə bədxassəli prosesin I, 8% - IIa, 53.8% - IIb, 19.5% - IIIa, 6.5% - IIIb və 3.5% - IV mərhələsi təyin edilmişdir.

Bu xəstələrdən süd vəzi xərçəngi T2N1M0 mərhələ olan 207 xəstəyə şişin reseptor statusundan asılı olaraq adyuvant müalicənin müxtəlif sxemlərindən istifadə olunub.

Təyin olunmuşdur ki, 3 illik ümumi və residivsiz yaşama ER-PR-HER-2(+) reseptor statusu ilə qrupda trastuzumab alan xəstələrdə həmin göstəricilər $93.8 \pm 6.1\%$ və $87.5 \pm 8.3\%$, AT sxemi ilə müalicə olunanlar xəstələrdə isə $80.8 \pm 7.7\%$ və $57.7 \pm 9.7\%$ təşkil etmişdilər ($p < 0,05$).

ER+PR+HER-2(+) reseptor statusu olan süd vəzi xərçəngi ilə T+trastuzumab+HT alan xəstələrdə həmin göstəricilər $94.1 \pm 5.7\%$ və $88.2 \pm 7.8\%$, AT+HT sxemi ilə müalicə olunanlarda isə $80.6 \pm 7.7\%$ və $57.7 \pm 9.7\%$ təşkil etmişdilər ($p < 0,05$).

ER+PR+HER-2(-)reseptor statusu olan xəstələrdə adyuvant müalicədə AT sxeminin istifadə olunması zamanı 5 illik ümumi və residivsiz yaşama göstəriciləri $93.9 \pm 4.2\%$ və $72.7 \pm 7.8\%$, FAC sxeminin istifadəsi zamanı isə həmin göstəricilər isə $87.9 \pm 5.7\%$ və $69.7 \pm 8.0\%$ təşkil etmişdilər ($p \geq 0.05$).

ER-PR-HER-2(-) reseptor statusu olan xəstələrdə adyuvant müalicədə AT sxeminin istifadə olunması 5 illik ümumi və residivsiz yaşama göstəriciləri $88.9 \pm 6.0\%$ və $63.0 \pm 9.5\%$, FAC sxemi ilə terapiya zamanı isə $75.0 \pm 8.2\%$ və 35.7 ± 9.0 təşkil etmişdilər ($p < 0.05$).

Bundan əlavə 50 HER-2(-) mənfi süd vəzi xərçəngi olan xəstələrdə metastatik limfa düyünün reseptor statusun təyini zamanı 22% hallarda HER-2 geninin ekspressiyasının artması müşahidə olunurdu. Estrogen statusun müqayisəsi zamanı isə 20% hallarda statusun dəyişkənliyi qeydə alınır.

LAMIYA AKİF MAJIDOVA

OPTIMIZATION OF SCHEMES ADJUVANT TREATMENT OF PRIMARY OPERABLE BREAST CANCER DEPENDING ON THE TUMOR RECEPTOR STATUS

SUMMARY

The aim of this study was a study of oestrogen, progesterone and HER-2 receptors in order to optimization of schemes adjuvant treatment of patients with breast cancer. 400 patients with breast cancer got the treatment when being in the general oncology department of the National Center of Oncology in the period from 2007 to 2012. As a result of the study, 10.3% of patients had – I, I, 8% of patients - IIa, 53.8% - IIb, 19.5%- IIIa, 6.5% - IIIb and 3.5% - IV stage of the disease.

207 patients with the stage T2N1M0 out of 400 patients with breast cancer were selected for evaluating the efficacy of different regimen adjuvant systemic therapies depending on the receptor status of the breast cancer.

It was found that the patients with ER(-)PR(-)HER-2(+) breast cancer, received paclitaxel plus trastuzumab had overall (OS) is $93.8 \pm 6.1\%$ and DFS (disease-free survival) is $87.5 \pm 8.3\%$, received AT OS is $80.8 \pm 7.7\%$ and DFS is $57.7 \pm 9.7\%$ ($p < 0,05$). Patients with ER(+)PR(+)HER-2(+) breast cancer compared with trastuzumab had OS $94.1 \pm 5.7\%$ and DFS $88.2 \pm 7.8\%$, received treatment with AT+HT regimen had OS is $80.6 \pm 7.7\%$ and DFS is $57.7 \pm 9.7\%$ ($p < 0,05$).

Patients with ER(+)PR(+)HER-2(-) breast cancer who received treatment with AT+HT regimens had 5 years OS and DFS $93.9 \pm 4.2\%$ and $72.7 \pm 7.8\%$, patients with FAC+HT regimen had OS $87.9 \pm 5.7\%$ and DFS $69.7 \pm 8.0\%$ ($p \geq 0.05$).

It was found that patients with ER-PR-HER-2(-) breast cancer who received treatment with AT regimen had 5 years OS $88.9 \pm 6.0\%$ and DFS $63.0 \pm 9.5\%$, patients received treatment FAC had OS $75.0 \pm 8.2\%$ and DFS $35.7 \pm 9.0\%$. ($p < 0,05$).

Comparative study of oestrogen receptor (ER) and HER2 status of primary breast carcinomas with lymph node involvement of 50 patients with HER-2 negative breast cancer was found that a discordance in receptor status of HER-2 was identified in 24,0% patients. Discordance in receptor status of ER was identified in 20% patients.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Ofset çap üsulu.
Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Tiraj 100

**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ
MİLLİ ONKOLOGİYA MƏRKƏZİ**

Əlyazması hüququnda

LAMIYYƏ AKİF QIZI MƏCİDOVA

**İLKİN OPERABEL SÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİ OLAN
XƏSTƏLƏRDƏ ŞİŞİN RESEPTOR STATUSUNDAN ASILI
OLARAQ ADYUVANT MÜALİCƏ SXEMLƏRİNİN
OPTİMALLAŞDIRILMASI**

32.24.01 – «Onkologiya»

**Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsinə
təqdim edilmiş dissertasiyanın**

A V T O R E F E R A T I

BAKİ – 2013