

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЮМИНАЛЬНОГО В HER2 — ПОЗИТИВНОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

И.А. Смирнова

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба —
филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Обнинск

Цель исследования. Проанализировать течение люминального В подтипа HER2 позитивного метастатического рака молочной железы (МРМЖ) и оценить возможности комбинированного лечения на примере клинического наблюдения.

Материалы и методы. Проведено комбинированное лечение МРМЖ с использованием химиолучевой, таргетной и гормонотерапии пациентке, находящейся под наблюдением 2011–2016 гг.

Результаты. Используемые схемы лечения люминального В подтипа HER2 позитивного МРМЖ позволили длительно контролировать течение заболевания. Определение новых опухолевых очагов определяло дальнейшую тактику лечения.

Заключение. Работа представляет большой практический интерес. Показаны возможности современного комплексного лечения люминального В подтипа HER2-позитивного метастатического рака молочной железы, включающего химиолучевую, гормональную и таргетную терапию, что позволило добиться относительно длительной ремиссии.

Ключевые слова: рак молочной железы, HER2neu, химиолучевая, таргетная, гормонотерапия.

Сокращения: ИГХ — иммуногистохимическое исследование; RE — рецепторы к эстрогенам; RP — рецепторы к прогестерону; ГТ — гормонотерапия; ИА — ингибиторы ароматазы; ПХТ — полихимиотерапия.

RESULTS OF THE TREATMENT OF LUMINAL SUBTYPE B HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER (CLINICAL OBSERVATION)

I.A. Smirnova

A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center — Branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Radiological Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Obninsk

Objective of the study is to analyze the course of luminal subtype B Her2-positive metastatic breast cancer and to evaluate the possibilities of integrated treatment based on a clinical observation.

Materials and Methods. A patient underwent integrated treatment for metastatic breast cancer combining radiation, chemo-, targeted and hormone therapy and was under observation for the period from 2011 to 2016.

Results. Regimens of treatment of luminal subtype b HER2-positive metastatic breast cancer allowed to have control over the course of the disease on a long-term basis. Subsequent anti-tumor treatment strategy was determined as the new foci of the disease were identified.

Conclusion. The work is of significant practical interest. It reveals the possibilities of modern integrated treatment of luminal subtype B HER2-positive metastatic breast cancer which includes chemo-, radiation, hormone and targeted therapy, all these measures permitted to achieve relatively long-term remission.

Key words: breast cancer, HER2neu, chemotherapy, radiation, targeted, hormone therapy

Abbreviations: Immunohistochemical examination — IHC; RE — estrogen receptors; RP — progesterone receptors; HT — hormone therapy; AI — aromatase inhibitors; PCT — polychemotherapy.

В России в 2013 г. было выявлено 61 308 новых случаев рака молочной железы, из них 31,9% — III–IV стадии и 23 095 — смертельных исходов [1]. Таким образом, проблема лечения метастатического рака молочной железы (РМЖ) остается достаточно сложной задачей, особенно для прогностически неблагоприятной формы HER2 нецелостного рака. В современной литературе обсуждаются вопросы схем лечения, их последовательность и длительность противоопухолевой терапии метастатического РМЖ. В этой статье нам показалось целесообразным представить клиническое наблюдение, где показаны результаты химиолучевой, таргетной, гормональной терапии метастатического люминального В подтипа HER2- позитивного РМЖ.

По имеющимся в литературе данным, медиана общей выживаемости люминального В рака молочной железы равнялась 95 мес. Показатели трехлетней общей выживаемости составили 97% [2]. Трех- и пятилетняя общая выживаемость HER2-позитивного нелюминального рака составляет 78 и 70%, при сравнении с люминальным В подтипом HER2-позитивным — 87 и 81% [3, 4]. Удельный вес HER2-позитивного люминального В подтипа РМЖ составляет 41,8%. На сегодняшний день применение таргетной терапии позволило расширить показа-

ния к лечению метастатических форм данного подтипа рака молочной железы [5, 6, 7].

В статье приводятся результаты лечения больной М. 1956 г.р., находящейся в клинике с диагнозом: рак правой молочной железы cT4bN3cM1, множественные метастазы внутрикожные, костные, одиночный метастаз в верхней доле левого легкого (2011 г.). Из анамнеза: опухоль в правой молочной железе обнаружила сама в 2006 г., к врачам не обращалась. Отмечался медленный рост опухоли. Изъязвление кожи заметила в 2010 г., после чего появились множественные отсевы на коже грудной стенки, с распадом. Первое обращение в МРНЦ 5 апреля 2011 г.

Результаты гистологического исследования: инфильтративный рак неспецифического типа, G II, RE+3, RP+3, HER2neu +3, Ki 67- 15% (люминальный В подтип). Проведено обследование: 05.04.2011 г. на СКТ грудной клетки выявлен одиночный метастаз в верхней доле левого легкого 0,8см x 0,8см. 05.04.2011 г. при СКТ брюшной полости патологии не обнаружено. 11.04.2011 г. выполнена скинтиграфия костей, при которой диагностированы множественные метастазы в костях скелета по склеротическому типу. По данным УЗИ от 10.04.2011 г., отмечено метастатическое поражение мягких тканей грудной стенки, очаги от 0,5 см до 2,5 см; метастазы в подмышечных лимфоузлах (конгломерат до 3,0 см), надключичные лимфоузлы справа увеличены (4 узла, max размер 1,8 см). В левой молочной железе на границе внутренних квадрантов 3 внутрикожных метастаза до 0,3 см; регионарные лимфоузлы слева не увеличены. На МРТ головного мозга от 10.04.11 г. данных за патологию нет. Объективный статус: ECOG 1, постменопауза. Гемодинамика стабильна. По органам и системам без отклонений. ОАК, биохимия крови, ОАМ, в пределах нормы; нарушений электролитного баланса не отмечено. St. localis — правая молочная железа отсутствует из-за распада опухоли. Имеются множественные внутрикожные метастазы до 3,5 см, большинство с распадом. Конгломерат увеличенных подмышечных лимфоузлов до 3,5 см; увеличенные надключичные лимфоузлы справа до 1,8 см. В медиальных отделах левой молочной железы пальпируются 3 внутрикожных метастатических очага (рис. 1).



Рис. 1. Больная М., 1956 г.р. Множественные внутрикожные метастазы грудной стенки до лечения (апрель 2011 г.)



Рис. 2. Больная М., 1956 г.р. Регрессия внутрикожных метастазов (более 30%) после ПХТ, паллиативного курса лучевой терапии (СОД 42 Гр) и таргетной терапии герцептином (01.02.2012 г.)



Рис. 3. Больная М., 1956 г.р. Частичная регрессия внутрикожных метастазов в процессе гормонотерапии фазлодексом (с 04.04.2015 г. по 28.06.16 г.)

Больной назначено лечение: 5 курсов по схеме FAC с 18.04.2011 по 08.08.2011 гг.; 5 курсов таксотер+ карбоплатин с 22.08.2011 по 26.12. 2011 гг. Таргетная терапия герцептином 6мг/кг 1 раз 21 день назначена с 18.04. 2011 г. по 07.05. 2012 г. Бисфосфонаты принимала с 26.04.2011 г. ежемесячно в течение года, далее — 1раз в 3 месяца в течение 2 лет. Эффект лечения — стабилизация процесса.

Проведен паллиативный курс электронной лучевой терапии на переднюю грудную стенку с 14.01. по 01.02.2012 г. 3 поля облучения: 20 см x 20 см, 10 см x 10 см (2 поля); РД 3Гр, СОД 42Гр. Эффект лечения — уменьшение на 30% площади внутрикожных метастатических очагов (рис. 2). Далее назначена гормонотерапия ИА (фемара 2,5 мг) с 29.12. 2011 г. по 15.09.2012 г. По данным обследования, в июне 2012 г. (сцинтиграфия костей, СКТ грудной, брюшной полостей, УЗИ левой молочной железы, лимфоузлов) отмечена полная регрессия метастазов в левом легком, надключичных и подмышечных лимфоузлах справа. Прогрессирование диагностировано 15 сентября 2012 г., появились новые внутрикожные опухолевые очаги, ИГХ прежняя. Продолжена таргетная терапия герцептином

с добавлением 6 курсов гемзар+ циклофосфан с 16.09. 2012 г. по 17.01.2013 г. Новые метастазы на грудной стенке отмечены 02.02.13 г. Данные после ИГХ исследования биопсийного материала идентичны. Лечение: герцептин 6мг/кг (1 раз в 21 день) + лапатиниб 1250 мг + ХТ кселода 4 г в сутки с 20.02.2013 г. по 30.04.2013 г.; далее с 20.05.2013 г. по 04.04.2014 г. принимала лапатиниб + кселода 4 г в сутки. Очередное прогрессирование заболевания с поражением мягких тканей грудной стенки наблюдалась 04.04.14 г. Начата гормонотерапия ИА — аромозин 25 мг с 10.04.2014 г. по 29.03.2015 г. Таргетная терапия отменена, так как новые очаги были HER2 негативны, RE +3, RP +3. 13 марта 2015 г. выявлены новые кожные метастазы; ИГХ: RE+3, RP+3, HER2- 0. Больная переведена на лечение фазлодексом 500 мг в/м 1 раз в 28 дней с 04.04. 2015 г. по 28.06.2016 г. Эффект лечения проявился в виде частичной регрессии кожных метастазов грудной стенки, исчезновения висцеральных и стабилизации метастазов в костях (рис. 3).

Объективный статус больной на 28.06.2016: ECOG 1, ФВЛЖ- 55%. ОАК, биохимия крови, ОАМ без клинически значимых отклонений.

Гемодинамика стабильна. По органам и системам без отклонений. Больная социально адаптирована, работает. Отвечает на терапию.

Дальнейшая лечебная тактика при прогрессировании будет зависеть от клинических проявлений заболевания и ИГХ новых очагов.

Возможности дальнейшего лечения при прогрессировании:

1. При положительных RE, RP, отрицательном HER2 статусе и отсутствии висцерального криза возможна гормонотерапия ингибиторами ароматазы в сочетании с афинитором (ингибитор mTOR киназы) либо использование прогестинов.

2. Гормонопозитивная, HER2neu негативная рецидивная опухоль с наличием висцерального криза нуждается в проведении ПХТ.

3. При гормонопозитивном и HER2 позитивном статусе с висцеральным кризом вариантом лечения может быть ПХТ в сочетании с таргетной терапией кадсилой.

4. При отрицательных RE, RP и HER2neu статусе независимо от висцерального криза возможна ПХТ в сочетании с бевацизумабом.

Заключение. Это наблюдение представляет большой практический интерес, поскольку на конкретном клиническом примере показаны возможности современного комплексного лечения люминального В подтипа HER2-позитивного метастатического рака молочной железы, включающего химиолучевую, гормональную и таргетную терапию. Данные схемы лечения позволили добиться относительно длительной ремиссии — более 10 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015.
2. Van Calster B., Vanden Bempt I., Drijkoningen M., Pochet N. et al. Axillary lymph node status of operable breast cancers by combined steroid receptor and HER-2 status: triple positive tumours are more likely lymph node // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2009. — Vol. 113. — № 1. — P. 181–187.
3. Bauer K., Parise C., Caggiano V. Use of ER/PR/HER2 subtypes in conjunction with the 2007 St Gallen Consensus Statement for early breast cancer // *BMC Cancer.* — 2010. — № 10. — P. 228.
4. Blows F.M., Kristy E., Driver1., Marjanka K. et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. — 2010. — May 25.
5. O'Shaughnessy J., Blackwell K.L., Burstein H. et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol.* — 2008;26:1015.
6. Tsang R.Y., Finn R.S. Beyond trastuzumab. P. novel therapeutic strategies in HER2-positive metastatic breast cancer // *Br. J. Cancer.* — 2012. — Vol. 106 (1). — P. 6–13.
7. Van Calster B., Vanden Bempt I., Drijkoningen M., Pochet N. et al. Axillary lymph node status of operable breast cancers by combined steroid receptor and HER-2 status: triple positive tumours are more likely lymph node // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2009. — Vol. 113. — № 1. — P. 181–187.

АВТОРЫ

Смирнова И.А., доктор медицинских наук, в.н.с. отделения лучевых и хирургических методов лечения заболеваний торакальной области, с группой лечения заболеваний молочной железы, e-mail: sia52@mail.ru

Smirnova I.A., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Leading Research Associate of Department of Radiation and Surgical Methods of Treatment of Thoracic Diseases, with a Division of Breast Diseases. E-mail; e-mail: sia52@mail.ru