

Первые результаты национальной программы диагностики и лечения HER2-положительного рака молочной железы в Туркменистане

М.Б.Бердимырадова, С.М.Хаджиев[✉], Д.Н.Хоммадова, Г.О.Полатова, А.О.Какаджанова, Ч.Б.Батыров, Д.Н.Пенаев, Б.Г.Агаева, Г.А.Аннабердиева

Научно-клинический центр онкологии Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана, г. Ашхабад, пр. Арчабил

[✉]serdar.meredovich71@mail.ru

В представленной статье отражены изменения в диагностике и лечении раннего и распространенного HER2-положительного рака молочной железы (РМЖ) в Туркменистане с 2010 по 2018 г. С 2010 г. в Туркменистане была введена программа ранней диагностики РМЖ, доля выявления РМЖ на I–II стадиях в стране увеличилась на 8,8%, достигнув 69,6% в 2017 г. С декабря 2016 г. HER2-тестирование опухолей молочной железы стало проводиться автоматизированным методом; объемы проведенных иммуногистохимических исследований выросли в 2 раза за период с декабря 2016 по декабрь 2017 г., а доля определения HER2-статуса у пациенток с вновь выявленным заболеванием достигла 99%. С 2016 г. в стране стартовала централизованная программа таргетной терапии HER2-положительного РМЖ с включением трастузумаба и пертузумаба, сначала для пациенток с распространенными стадиями, а затем и для пациенток с ранним HER2-положительным РМЖ. Первый опыт применения анти-HER2-терапии в Туркменистане при распространенных стадиях показал обнадеживающие результаты: высокую долю клинической эффективности и благоприятный профиль безопасности лечения. Первые результаты неoadъювантной химиотерапии с анти-HER2-блокадой подтвердили высокую долю полных морфологических регрессов при HER2-положительном РМЖ, что позволяет надеяться на высокие показатели выживаемости в будущем.

Ключевые слова: HER2-положительный рак молочной железы, программа ранней диагностики и лечения HER2-положительного рака молочной железы в Туркменистане, результаты HER2-тестирования в Туркменистане, неoadъювантная системная терапия, полный морфологический ответ.

Для цитирования: Бердимырадова М.Б., Хаджиев С.М., Хоммадова Д.Н. и др. Первые результаты национальной программы диагностики и лечения HER2-положительного рака молочной железы в Туркменистане. Современная Онкология. 2018; 20 (2): 42–44. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.2.42-44

Review

The first results of the national programme for the diagnosis and treatment of HER2-positive breast cancer in Turkmenistan

M.B.Berdimyradova, S.M.Khadjiev[✉], D.N.Khommadova, G.O.Polatova, A.O.Kakajanova, Ch.B.Batyrov, D.N.Penayev, B.G.Agayeva, G.A.Annaberdiyeva

Scientific and Clinical Center of Oncology of the Ministry of Health and Medical Industry of Turkmenistan, Ashgabat, pr. Archabil

[✉]serdar.meredovich71@mail.ru

Abstract

The article deals with the changes in diagnosis and treatment of early and advanced HER2-positive breast cancer (BC) in Turkmenistan during 2010–2018. Early BC detection programme started in Turkmenistan in the year 2010 and the percentage of stage I-II BC detection in the country increased by 8.8% and reached 69.6% in 2017. Automated HER2-testing method in diagnostic breast tumors was carried out in December 2016; the number of immunohistochemical studies was increased in 2 times from December 2016 to December 2017 and the percentage of HER2 status assessment in patients with newly diagnosed disease reached 99%. The central programme of targeted therapy for HER2-positive BC with trastuzumab and pertuzumab, first in patients with advanced-stage cancer, and then in patients with early HER2-positive BC started within the country in 2016. The first results of the application of anti-HER2 therapy in Turkmenistan of advanced-stage cancer showed promising results: the higher clinical efficacy and favourable safety profile in the treatment. The first results of anti-HER2 blockade in the neoadjuvant chemotherapy confirmed the high percentage of the complete morphological regression in HER2-positive BC, and gave us hope for the future associated with higher survival rates.

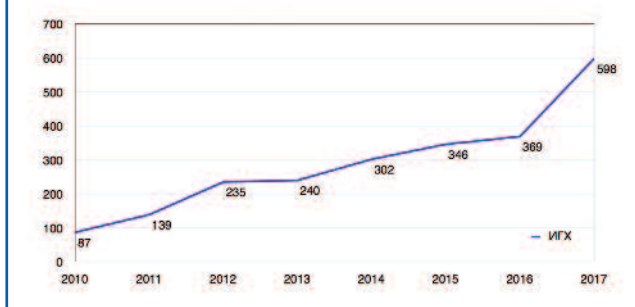
Key words: HER2-positive breast cancer, the programme of early diagnosis and treatment of HER2-positive breast cancer in Turkmenistan, HER2 testing results in Turkmenistan, neoadjuvant systemic therapy, complete morphological response.

For citation: Berdimyradova M.B., Khadjiev S.M., Khommadova D.N. et al. The first results of the national programme for the diagnosis and treatment of HER2-positive breast cancer in Turkmenistan. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (2): 42–44. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.2.42-44

В структуре онкологической заболеваемости женского населения Туркменистана рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место, в 2016 г. заболеваемость РМЖ составила 16,7 случая на 100 тыс. женского населения. Улучшение диагностических возможностей, а

также обширная просветительская работа с женским населением страны привели к росту выявляемости РМЖ на I–II стадиях на 8,8%. В 2017 г. доля РМЖ I–II стадии в Туркменистане достигла 69,6%. Улучшение результатов лечения РМЖ невозможно без мультидисциплинарного подхода, ос-

Динамика определения HER2-статуса при РМЖ в Туркменистане (число пациенток с выполненным ИГХ-анализом).



нованного на биологических особенностях опухоли [1, 2]. Среди биологических подтипов опухоли особенно выделяется HER2-положительный РМЖ, обладающий агрессивным течением, резистентностью к стандартным режимам лечения, ранним висцеральным метастазированием, а также склонностью к поражению головного мозга [3]. Первым таргетным препаратом для лечения HER2-положительного РМЖ стал трастузумаб. Начиная с 1998 г. трастузумаб стал успешно применяться для лечения HER2-позитивного метастатического РМЖ, а затем вошел в клиническую практику для адьювантной и неoadьювантной терапии HER2-положительного раннего РМЖ [4]. Однако для решения вопроса о назначении анти-HER2-терапии необходима информация о HER2-статусе опухоли, полученная при иммуногистохимическом (ИГХ) или генетическом исследовании опухоли [5].

Определение экспрессии HER2-статуса при РМЖ в Туркменистане на базе НКЦО Туркменистана стало возможным с июля 2010 г. Однако изначально ИГХ-исследование выполнялось ручным методом, что являлось довольно трудоемким процессом. С декабря 2016 г. HER2-тестирование опухолей молочной железы стало проводиться на базе НКЦО с помощью автоматизированной системы Ventana BMK XT. Объемы проведенных ИГХ-исследований по определению HER2-статуса выросли в 2 раза за период с декабря 2016 по декабрь 2017 г., а доля определения HER2-статуса у пациенток с вновь выявленным заболеванием достигла 99% (см. рисунок).

Частота выявления HER2-положительного РМЖ составила 18,9%, что полностью согласуется с результатами HER2-тестирования в других странах [6, 7]. Возможности нового оборудования позволяют также оценивать наличие амплификации гена HER2 путем *in situ*-гибридизации (SISH, CISH, FISH). В течение 1 года в изученных 35 образцах с неопределенным результатом HER2-тестирования (HER2-2+) амплификация гена HER2 была выявлена у 12 пациенток, что позволило им назначить таргетную терапию.

Наряду с улучшением диагностики РМЖ с 2016 г. реализуется программа здравоохранения Туркменистана по доступу к анти-HER2-терапии. В Туркменистане для лечения больных HER2-2-позитивным РМЖ зарегистрировано три таргетных препарата: трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб – эмтанзин. Первый назначается на всех этапах терапии – в неoadьювантном и адьювантном режимах, а также при лечении метастатического РМЖ. Применение трастузумаба в адьювантном режиме в общемировой практике показало значимое снижение риска рецидива и смерти от РМЖ [8, 9]. В соответствии с мировыми рекомендациями по адьювантной терапии раннего HER2-положительного РМЖ у наших пациенток трастузумаб применялся после окончания химиотерапии антрациклинами, в комбинации с паклитаксолом или доцетаксолом [10–12]. Из 127 пациенток с HER2-положительным РМЖ, получивших таргетное лечение за период с декабря 2016 по февраль 2018 г., 76 больных получили адьювантную терапию трастузумабом: с I стадией – 2 пациентки, IIa стадией – 27, IIb стадией – 26, IIIa–C стадией – 21 больная. В настоящее время данные пациентки находятся на динамическом наблюдении у онкологов.

Неoadьювантное лечение, первичной целью которого было достижение операбельного статуса при неоперабельном местно-распространенном РМЖ, в настоящее время становится значимым и при ранних стадиях заболевания [13–17]. Степень морфологического регресса опухоли является важнейшим показателем непосредственной оценки эффективности неoadьювантного лечения, позволяющим повысить радикальность и косметические результаты хирургического лечения больных РМЖ [1, 4]. Последовательные комбинации антрациклинов и таксанов – наиболее часто применяемый режим неoadьювантной химиотерапии при всех биологических подтипах РМЖ, ассоциируется с высокой частотой клинического и морфологического ответа. По данным крупных рандомизированных исследований, усиление анти-HER2-блокады в неoadьювантных режимах (трастузумаб + пертузумаб) приводит к увеличению частоты полных морфологических регрессий [18, 19]. В клинике НКЦО Туркменистана за период с октября 2017 по март 2018 г. 15 пациенток с HER2-положительным РМЖ IIb–IIIc стадии получали таргетную терапию в неoadьювантном режиме. Больным проводилось 4 курса АС (доксорубин, циклофосфан), с дальнейшим переключением на еженедельное введение паклитаксела 80 мг/м², 12 введений, одновременно с введением трастузумаба ± пертузумаба каждые 3 нед. К настоящему времени прооперированы 10 больных (4 пациентки получали двойную анти-HER2-блокаду в неoadьювантном режиме; 6 – химиотерапию с трастузумабом). Частота достижения полного морфологического ответа (4 степени, по классификации Г.А.Лавниковой) составила 50% (3 из 6 пациенток, получивших неoadьювантную химиотерапию с трастузумабом), частичный ответ (патоморфоз 2-й степени) отмечен у 1 больной и у 2 – выраженный ответ (патоморфоз 3-й степени). У пациенток, получивших двойную анти-HER2-блокаду в неoadьювантном режиме, доля полных морфологических регрессий составила 50% (2 из 4 пациенток), а еще у 2 женщин ответ опухоли на лечение был выраженным (3-я степень лекарственного патоморфоза). Пациентки продолжают адьювантную терапию трастузумабом.

У 36 пациенток с метастатическим HER2-положительным РМЖ проводилась таргетная терапия трастузумабом (20 пациенток) или комбинацией трастузумаб + пертузумаб (16 пациенток). Период наблюдения за пациентками составил 14 мес. У 8 пациенток отмечалось прогрессирование заболевания, они получали дальнейшую терапию Кадсиллой; у 17 больных отмечена стабилизация заболевания, у 10 – частичный ответ и у 1 пациентки – полный регресс всех проявлений заболевания.

Одним из самых распространенных нежелательных явлений при проведении таргетной анти-HER2-терапии является нарушение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [3, 4, 18, 19]. В НКЦО Туркменистана проводился мониторинг ФВЛЖ каждые 3 мес. У 3 больных отмечалось снижение ФВЛЖ < 50%, носившее обратимый характер, не повлекшее прекращения лечения. У 1 пациентки на лечении трастузумабом отмечалось нарушение сердечного ритма, спустя 1 мес после лечения кардиолога пациентка продолжила таргетную терапию.

Таким образом, благодаря комплексной национальной программе Туркменистана по улучшению морфологической диагностики и доступу к анти-HER2-терапии появилась возможность проведения эффективной терапии больным с HER2-положительным РМЖ. Лечение трастузумабом или комбинацией трастузумаба и пертузумаба позволило добиться высоких показателей эффективности лечения. У пациенток, получивших неoadьювантную терапию с анти-HER2-блокадой, в половине случаев был достигнут полный морфологический ответ, что позволяет предположить высокие показатели выживаемости у данных пациенток в будущем. Активное внедрение анти-HER2-блокады в адьювантные режимы лечения раннего HER2-положительного РМЖ у пациенток Туркменистана позволяет надеяться на существенное снижение риска рецидива и смерти от РМЖ.

Литература/References

1. Колядина И.В., Поддубная И.В., Павликова О.А. и др. Эволюция неоадьювантного подхода при первично-операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? Современная Онкология. 2017; 19 (1): 9–16. / Kolyadina IV, Poddubnaya IV, Pavlikova OA. et al. The evolution of neoadjuvant approach in primary operable breast cancer last decade: modern trend or a real clinical practice? *Journal of Modern Oncology*. 2017; 19 (1): 9–16. [in Russian]
2. Колядина И.В., Поддубная И.В., van de Velde CJ.H. и др. Биологическая и прогностическая роль размера опухоли (T1a, T1b и T1c) при раке молочной железы I стадии (опыт международного сотрудничества). *Совр. технологии в медицине*. 2014; 6 (3): 28–35. / Kolyadina IV, Poddubnaia IV, van de Velde CJ.H. et al. Biologicheskaia i prognosticheskaia rol' razmera opukholi (T1a, T1b i T1c) pri rake molochnoi zbelezy I stadii (opyt mezhdunarodnogo sotrudnichestva). *Sovr. tekhnologii v meditsine*. 2014; 6 (3): 28–35. [in Russian]
3. Capelan M, Pugliano L, de Azambuja E et al. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24 (Issue 2): 273–82. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds328>
4. Колядина И.В., Поддубная И.В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). *Современная онкология*. 2014; 4: 10–20. / Kolyadina IV, Poddubnaya IV. Modern possibilities of HER2 positive breast cancer treatment (based on clinical trials). *Journal of Modern Oncology*. 2014; 4: 10–20. [in Russian]
5. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Данилова Н.В. и др. Морфологическое исследование HER2-статуса рака молочной железы и желудка. *Методические рекомендации и атлас. Архив патологии*. 2013; 75: 2. / Frank GA, Zavalishina LE, Danilova NV. et al. Morfologicheskoe issledovanie HER2-statusa raka molochnoi zbelezy i zbeludka. *Metodicheskie rekomendatsii i atlas. Arkhiv patologii*. 2013; 75: 2. [in Russian]
6. Поддубная И.В., Франк Г.А., Ягудина Р.И. и др. Результаты эпидемиологической программы скрининга HER2-статуса у пациенток с раком молочной железы в федеральных округах Российской Федерации за 2015 г. *Современная Онкология*. 2016; 18 (3): 19–26. / Poddubnaya IV, Frank GA, Yagudina RI. et al. The results of epidemiological screening program of HER2 status in patients with breast cancer in the federal districts of the Russian Federation in 2015. *Journal of Modern Oncology*. 2016; 18 (3): 19–26. [in Russian]
7. Поддубная И.В., Колядина И.В., Калашиников Н.Д. и др. Популяционный «портрет» рака молочной железы в России: анализ данных российского регистра. *Современная Онкология*. 2015; 17 (1): 25–9. / Poddubnaya IV, Kolyadina IV, Kalashnikov N.D. et al. A population-based portrait of breast cancer in Russia: a Cancer Register-based analysis in Russian. *Journal of Modern Oncology*. 2015; 17 (1): 25–9. [in Russian]
8. Иванов В.Г., Жильцова Е.К., Иванова О.А., Бараш Н.Ю. Критерии оценки эффективности неоадьювантных и адьювантных методов лечения рака молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2013; 3: 35–41. DOI: 10.18027/2224-5057-2013-3-35-41 / Ivanov V.G., Zbil'tsova E.K., Ivanova O.A., Barash N.Yu. Kriterii otsenki effektivnosti neoad'iuvantnykh i ad'iuvantnykh metodov lecheniia raka molochnoi zbelezy. *Zlokachestvennye opukholi*. 2013; 3: 35–41. DOI: 10.18027/2224-5057-2013-3-35-41 [in Russian]
9. Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А. и др. Гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое и прогностическое значение. *Злокачественные опухоли*. 2015; 1 (12): 31–40. / Kolyadina IV, Poddubnaia IV, Frank GA. et al. Geterogenost' raka molochnoi zbelezy I stadii: biologicheskoe i prognosticheskoe znachenie. *Zlokachestvennye opukholi*. 2015; 1 (12): 31–40. [in Russian]
10. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26: 1533–46. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv221>
11. Senkus E, Kyriakides S, Onco S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26: v8–30. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv298>
12. Gradisbar WJ, Anderson BO, Balassanian R et al. Breast cancer (Version 2.2016) National Comprehensive Cancer Network; 2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
13. Москвина Л.В., Андреева Ю.Ю., Илатовская М.Е. и др. Современный подход к диагностике и оценке лечебного эффекта неоадьювантной терапии при раке молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2017; 1 (22): 38–41. / Moskvina LV, Andreeva Yu.Yu., Ilatovskaia ME. et al. Sovremennyy podkhod k diagnostike i otsenke lechnogo efekta neoad'iuvantnoi terapii pri rake molochnoi zbelezy. *Zlokachestvennye opukholi*. 2017; 1 (22): 38–41. [in Russian]
14. Cain H, Macpherson IR, Beresford M et al. Dixon Neoadjuvant therapy in early breast cancer: treatment considerations and common debates in practice. *J Clin Oncol* 2017; 29: 642–52.
15. Woolmark N, Wang J, Mamounas E et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 2001: 96–102. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469>
16. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 29: 4224–37. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2001.19.22.4224>
17. Mauri D, Paulidis N, Iaconidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97.
18. Белохвостова А.С., Рагулин Ю.А. Возможности терапии HER-2-позитивного местно-распространенного рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015; 1. / Belokhvostova AS, Ragulin Yu.A. Vozmozhnosti terapii HER-2-pozitivnogo mestno-rasprostrannnogo raka molochnoi zbelezy. *Opukholi zhen'skoi reproduktivnoi sistemy*. 2015; 1. [in Russian]
19. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neo-adjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011; 13 (1): 25–32. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9

Сведения об авторах

Бердимырадова Миве Бердимырадовна – директор НКЦ онкологии
Хаджиев Сердар Мередович – зав. научно-клиническим отделением маммологии НКЦ онкологии. E-mail: serdar.meredovich71@mail.ru
Хоммадова Дженнет Нурмухаммедовна – врач-химиотерапевт НКЦ онкологии
Полатова Гулендам Овезовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-клинического отделения маммологии НКЦ онкологии
Какаджанова Айна Оджаровна – врач-патоморфолог научно-клинического отделения патоморфологии НКЦ онкологии
Батыров Чары Байрамович – науч. сотр. научно-клинического отделения маммологии НКЦ онкологии
Пенаев Дурды Назарович – мл. науч. сотр. научно-клинического отделения маммологии НКЦ онкологии
Агаева Бахар Гаратаевна – врач-терапевт НКЦ онкологии
Аннабердиева Галина Атаджановна – врач-химиотерапевт НКЦ онкологии