

Е.М. Добренская¹, А.М. Добренский², М.Н. Добренский¹

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ТКАНЕВЫХ МАРКЕРОВ В ПРОГНОЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

²ГУЗ «Астраханский областной онкологический диспансер», г. Астрахань

На основе исследования 3-х и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости изучено прогностическое значение содержания рецепторов эстрогена (РЭ), прогестерона (РП) и амплификации HER2/neu у 181 больной с местнораспространенным раком молочной железы (РМЖ). Показано, что наличие рецепторов стероидных гормонов в тканях опухоли молочной железы, как и отсутствие онкобелка HER-2/neu коррелирует с наиболее высокими показателями 3-х и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости. Рецепторный статус и амплификация онкобелка HER-2/neu являются важными прогностическими критериями, относящимися к биологическим свойствам опухоли и их необходимо учитывать при выработке плана комплексного лечения у больных с местнораспространенными формами РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, 3-х летняя выживаемость, 5-летняя выживаемость, тканевые маркеры, прогноз.

E.M. Dobrenskaya, A.M. Dobrenkiy, M.N. Dobrenkiy

CLINICAL MEANING OF SOME TISSUE MARKERS IN PROGNOSIS OF MAMMARY GLAND CANCER

The base of work was investigation of 3 and 5 years general and non-relapse survival studying prognostic meaning of content in receptors of estrogene (RE), progesterone (RP) and amplification of HER-2/neu in 181 patients with locally distributed mammary gland cancer (MGC). It was showed the presence of steroid hormones in tissues of mammary gland tumour and absence of oncoprotein HER-2/neu correlated with the most high indexes of 3-5 years survival. Receptory status and amplification of oncoprotein HER-2/neu are important prognostic criteria referring to biological properties of tumour and they should be considered into attention in case of working –out the plan of complex treatment for patients with locally distributed forms of mammary gland cancer.

Key words: mammary gland cancer, 3 and 5 years survival, tissue markers, prognosis.

В настоящее время распространение рака молочной железы (РМЖ) у женщин приобрело глобальный характер. Ежегодно в мире выявляется около 1 млн. новых случаев, а в 2010 году ожидается около 1 млн. 450 тысяч вновь выявленных больных [5]. Результаты лечения РМЖ сегодня, несомненно, имеют тенденцию к улучшению. Тем не менее, обилие существующих способов терапии РМЖ, отсутствие четко обоснованных показаний к единым комбинированным и комплексным методам лечения создают перед клиницистами значительные трудности в выборе рационального плана лечения. Число умерших от РМЖ увеличилось за 20 лет на 72% и достигло по России к 2000 году 19,5 тысяч человек [3, 5]. До настоящего времени недостаточно изучена проблема оценки эффективности системы лечебных воздействий при РМЖ. Нет четких критериев и однозначных показаний для того или иного хирургического, комбинированного и комплексного методов лечения, обоснований последовательности их применения и интервалами между различными этапами лечения. Индивидуальный план лечения данной категории больных все еще нередко составляется на основании личного опыта и интуиции клиницистов, учитывающих лишь несколько факторов, характеризующих опухоль и особенности организма носителя опухоли. Вместе с тем, лишь индивидуальный прогноз может подсказать в каждом конкретном случае наиболее рациональный план лечебных мероприятий.

В последнее время в клинической онкологии помимо прогностических факторов выделяют и предсказывающие факторы, указывающие на эффект того или иного лечения, которые могут иметь и прогностическое значение [2, 4]. Однако такие исследования единичные, представленные в отдельных статьях, прогностическая роль многих факторов, относящихся к биологическим особенностям РМЖ, остаются предметом дискуссий и требуют дальнейшего изучения.

Для установления индивидуального прогноза чаще всего используются факторы, характеризующие биологические свойства опухоли: локализация и размеры опухолевого очага, длительность заболевания до начала лечения, состояние кожи, окружающих тканей, соска, клинико-анатомическую форму, темпы роста опухоли, гистологическое строение, состояние регионарных лимфоузлов.

В качестве прогностических факторов, относящихся к биологическим особенностям опухоли, изучаются тканевые маркеры РМЖ. Среди огромного количества биологически значимых показателей, которые могут помочь в прогнозе раннего РМЖ и выборе адъювантной терапии при распространенном процессе, является определение рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП) и оценка экспрессии (амплификации) гена HER-2/neu. В литературе имеются сведения о неблагоприятном течении опухолевого процесса при сочетании отрицательных РЭ, РП и HER-2/neu, так называемом базальном подтипе РМЖ [6]. Гиперэкспрессия HER-2/neu также рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза [7, 8].

Целью данной работы явилось определение прогностического значения содержания РЭ, РП и амплификации онкобелка HER-2/neu на основе изучения 3-х и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости у 181 больной местно-распространенным РМЖ, получавших комплексное лечение в областном онкологическом диспансере г. Астрахани с 2004 по 2008 годы в возрасте от 27 до 68 лет (средний возраст – 49 лет). Стадии РМЖ устанавливались в соответствии с 5-м изданием Международной классификации TNM пересмотра 1997 года (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по стадиям заболевания

Стадия заболевания		Число больных	
		абсолютное	в процентах (%)
II Б	T ₂ N ₁ M ₀	67	37,0
	T ₃ N ₀ M ₀	22	12,1
III А	T ₁ N ₂ M ₀	30	16,6
	T ₂ N ₂ M ₀	40	22,2
	T ₃ N ₁₋₂ M ₀	22	12,1
Всего		181	100

Использовали прямой метод определения показателей выживаемости [1]. Всем больным до начала лечения проводилась трепанобиопсия опухоли. Определение содержания РЭ, РП, статуса HER-2/neu осуществляли иммуногистохимическим методом на парафиновых срезах с помощью коммерческого набора (антитела фирмы «Dako»).

Комплексное лечение состояло из трех этапов. На первом этапе больным проводилась неоадьювантная химиотерапия (схемы CMF и CAF) до 2-х курсов, на втором этапе – радикальное хирургическое лечение (модифицированная мастэктомия по Маддену). На третьем этапе – адьювантная химиогормонотерапия (гормонотерапия при рецептор-положительных опухолях).

Из общего числа обследованных больных РМЖ положительные РЭ выявлены в 95 случаях (52,4%), отрицательные – в 86 случаях (47,6%). Положительные рецепторы прогестерона определились в 88 случаях (43%), отрицательные – в 93 случаях (57%). Частота встречаемости эстроген- и прогестерон-положительных рецепторов составила 32,45% (n=59), эстроген- и прогестерон-отрицательных – 44,5% (n=81). У 17 пациенток (9,53%) РЭ были положительны, а РП – отрицательны, у 24 (13,5%) РЭ были отрицательны, а РП – положительны.

При исследовании экспрессии HER-2/neu установлено, что в 140 случаях (77,4%) больных РМЖ опухоль являлась HER-2/neu-негативной, в 14 случаях (7,8%) – «слабо-позитивной» (2+) и в 27 случаях (14,8%) «позитивной» (3+). В целом гиперэкспрессия HER-2/neu выявлена в 44 случаях (22,6%) случаев. У 21 больной (11,6%) имело место сочетание отрицательных РЭ, РП и HER-2/neu.

Исследование результатов 3-х и 5-летней общей выживаемости больных в зависимости от содержания РЭ и РП показало: при положительных РЭ и РП 3-х и 5-летняя выживаемость соответственно составила: 76,3% и 62,2%, при отрицательном РЭ и РП – 29,1% и 18,3%, при положительных РЭ и отрицательных РП 61,2% и 39,4%, при отрицательных РЭ и положительных РП этот показатель составил 53,4 и 41,3% (рис. 1).

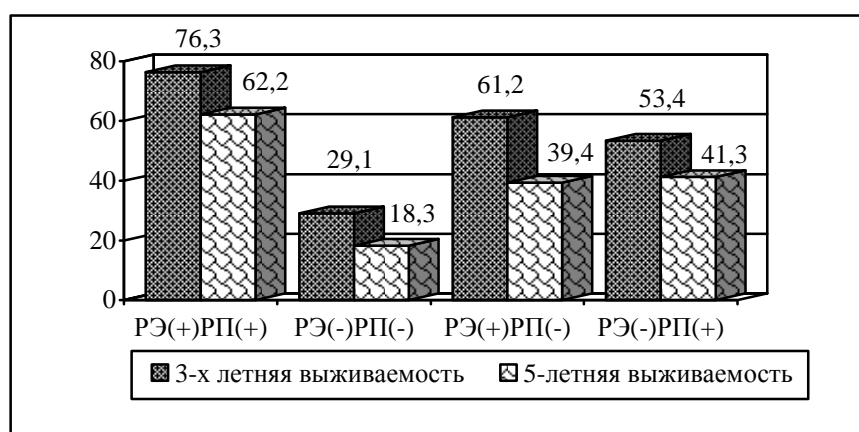


Рис. 1. Результаты общей 3-х и 5-летней выживаемости больных РМЖ в зависимости от содержания РЭ и РП

Результаты общей выживаемости больных зависели также от уровня экспрессии HER-2/neu. Так у HER-2/neu-отрицательных больных 3-х и 5-летняя выживаемость составила 74,1% и 65,1%, в группе больных с уровнем экспрессии HER-2/neu (2+) эти показатели равнялись 20,4 и 8,6%, а в группе больных с уровнем экспрессии HER-2/neu (3+) – 6,2% и 1,5% (рис. 2).

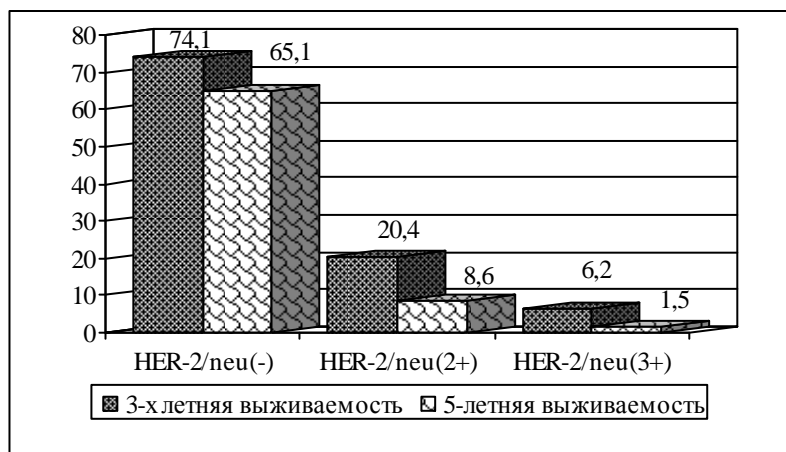


Рис. 2. Результаты общей 3-х и 5-летней выживаемости больных РМЖ в зависимости от амплификации онкобелка HER-2/neu

Безрецидивная 3-х и 5-летняя выживаемость у больных с положительными РЭ и РП составила 69,3 и 61,4%, при отрицательных РЭ и РП она равнялась соответственно 23,7 и 12,6%, при положительных РЭ и отрицательных РП эти показатели составили 47,2 и 25,6%, а при отрицательных РЭ и положительных РП – 43,1 и 18,3% (рис. 3).

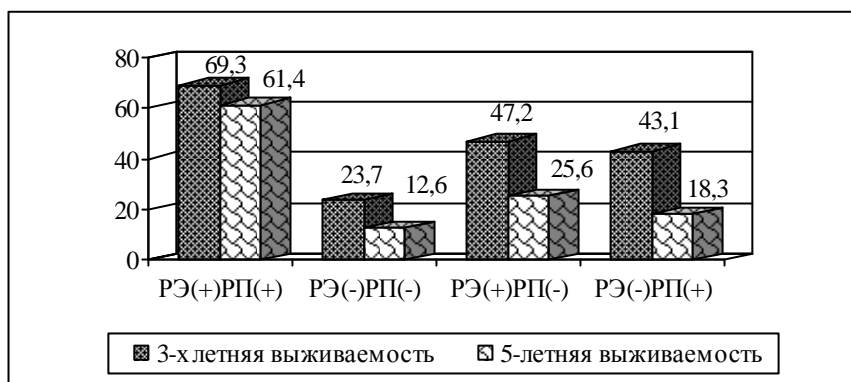


Рис. 3. Результаты безрецидивной 3-х и 5-летней выживаемости больных РМЖ в зависимости от содержания РЭ и РП.

Безрецидивная 3-х и 5-летняя выживаемость у больных с отсутствием онкобелка HER-2/neu составила 67,6 и 57,3%, при уровне экспрессии HER-2/neu (2+) и (3+) эти показатели были в несколько раз ниже и соответственно составили 14,2 и 6,4% и 3,1 и 1,2% (рис. 4).

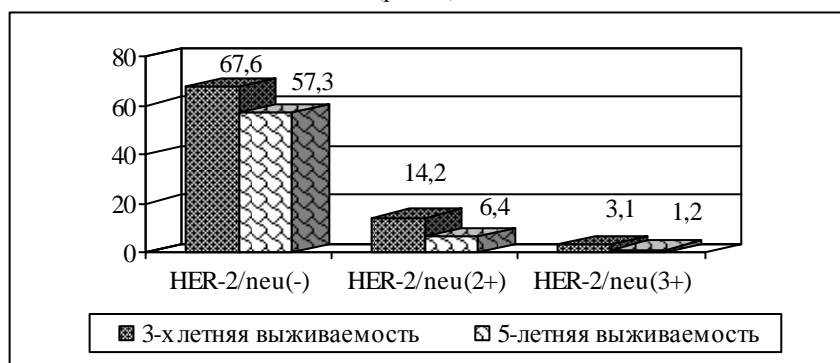


Рис. 4. Результаты безрецидивной 3-х и 5-летней выживаемости больных РМЖ в зависимости от амплификации онкобелка HER-2/neu

При сочетании отрицательных РЭ, РП, HER-2/neu показатели 3-х и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости соответственно составили: 22,1 и 14,3%, 8,4 и 1,2%. (рис. 5).

Таким образом, наличие рецепторов стероидных гормонов в тканях опухоли молочной железы, как и отсутствие онкобелка HER-2/neu коррелирует с наиболее высокими показателями 3-х и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости. Отсутствие рецепторов стероидных гормонов, а также гиперэкспрессия HER-

2/neu в злокачественных тканях молочной железы значительно снижают показатели 3-х и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости. Самыми неблагоприятными в прогностическом плане являются опухоли имеющие отрицательные РЭ, РП и HER-2/neu.

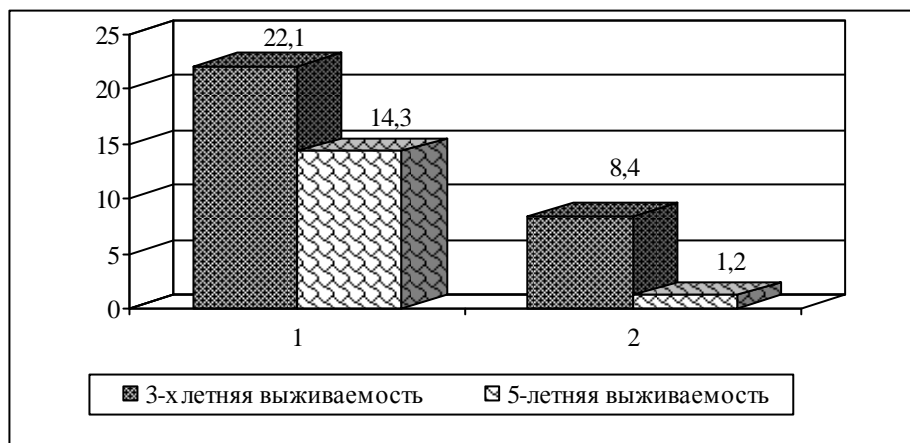


Рис. 5. Результаты общей и безрецидивной 3-х и 5-летней выживаемости больных РМЖ при отрицательных РЭ, РП и HER-2/neu

Рецепторный статус и амплификация онкобелка HER-2/neu являются важными прогностическими критериями, относящимися к биологическим свойствам опухоли и их необходимо учитывать при выработке плана комплексного лечения у больных с местно-распространенными формами РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березкин Д.П. Принципы и методы постановки индивидуального прогноза у больных основными формами злокачественных опухолей. – Л., 1972. – С. 10-21.
2. Семглазов В.Ф. Значение прогностических предсказывающих факторов при выборе лечения у больных метастатическим раком молочной железы // Практическая онкология. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 26-30.
3. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Развитие маммологической службы в России // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии». – М., 2004. – С. 11-15.
4. Хмелевский Е.В., Харченко В.П. Особенности лучевой терапии гормонозависимого рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 711-715.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. [и др.]. Основные показатели онкологической помощи населению России в 2000 г. // Российский онкологический журнал. – 2002. – № 1. – С. 35-39.
6. Azambuja E., Castro G.Jr., Durbeag V. [et al.]. The triple negative profile dilemma and its clinic in early breast cancer // 5-th European breast cancer conference. Nice-France 21-25 March 2006. – Abstract book. – A. 237.
7. Chang J.C., Hilsenbeck S.J. Prognostic and predictive markers // Diseases of the breast 3-d edition. – Lippincott Williams Wilkins, 2004. – P. 675-696.
8. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. [et al.]. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene // Science. – 1987. – Vol. 235. – P. 177-183.

Добренская Екатерина Михайловна, клинический ординатор кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

Добренский Алексей Михайлович, кандидат медицинских наук, врач-онколог первой категории ГУЗ «Областной онкологический диспансер», Россия, 414041, г. Астрахань, ул. Б. Алексеева, 57, тел. (8512) 45-92-31, e-mail: dobrenkiy@mail.ru

Добренский Михаил Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru