

молочной железы (48%), далее инфильтративно дольковый (44%), остальные гистологические формы составили 8%. Всем больным проведены иммуногистохимические исследования рецепторов эстрогена и прогестерона, а также реакция на онкобелок HER 2/NEU. При анализе рецепторного статуса учитывались основные параметры опухоли: размер первичной опухоли и распространенность за пределы первичного очага. Нами выявлено, что 60% опухолей рецептор, положительные по эстрогенам и 48% опухолей рецептор, положительные по прогестерону, а 46% опухолей позитивны по обоим рецепторам. Реакция на онкобелок HER 2/NEU была негативная в 36% и в 64% позитивная.

При исследовании уровня гормонов в крови выявили, что у 27% больных содержание пролактина в сыворотке было выше, а у 73% — ниже среднего значения. Уровень фолликулостимулирующего гормона у 53% больных был выше, а у 47% — ниже среднего значения, лютеинизирующий гормон у 53% больных был выше, у 47% — ниже среднего значения, тестостерон у 15% больных был выше, у 85% — ниже среднего значения. У 30% больных содержание эстрадиола было выше, у 70% — ниже среднего значения.

Обсуждение полученных результатов

При проведении многофакторного корреляционного анализа отмечено, что пропорционально увеличению уровня пролактина в сыворотке крови наблюдается снижение содержания в крови уровня лютеинизирующего гормона ($r=-0,17$), эстрадиола ($r=-0,20$), тестостерона ($r=-0,22$). Низкий уровень содержания в крови лютеинизирующего гормона, эстрадиола, тестостерона коррелировал с положительной реакцией на белок HER 2/NEU ($r=-0,25$), эстрогеновым ($r=-0,22$) и прогестероновым ($r=-0,20$) рецепторам. В свою очередь высокий уровень пролактина в крови коррелировал с наличием эстрогеновых ($r=0,60$) и прогестероновых ($r=0,62$) рецепторов в опухолевой ткани.

Пролактин способен повышать содержание рецепторов эстрадиола в ткани молочной железы, а также оказывать прямой стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах репродуктивной системы, реализующийся путем усиления синтеза эстрогенов в яичниках. Пролактин увеличивает эстрогенсвязывающую способность, увеличивая количество рецепторов эстрогена в молочной железе. Избыток пролактина оказывает прямое стимулирующее действие на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях половой системы, реализующееся путем усиления продукции эстрогенов яичниками. Так как мишенью пролактина является эпителий протоков в молочной железе, увеличение содержания его способствует усиленной пролиферации эпителия, тем самым увеличивая содержание опухолей с HER 2/NEU положительным

статусом. HER 2/NEU является геном, при активации которого на поверхности опухолевых клеток располагается большое число человеческих эпидермальных рецепторов фактора роста II типа. Рецепторы HER 2/NEU на мембране нарушают нормальный клеточный цикл и вынуждают клетки бесконтрольно делиться.

В последние годы выявлены факты, свидетельствующие о способности препаратов, понижающих секрецию пролактина, замедлять или подавлять рост опухолей у животных, чем и объясняется повышенный интерес к изучению роли пролактина в развитии и течении РМЖ у человека.

Коррекцию гормональных нарушений при раке молочной железы можно проводить ингибиторами пролактина и антиэстрогенами, что является перспективным направлением при лечении генерализованных форм рака молочной железы. В связи с этим практические врачи должны моделировать подход к лечению патологии молочных желез с учетом гормонального статуса женщины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агранат В. З., Балюра А. В. Медицинская радиология. — 1981. № 3. — С. 3-9.
2. Бассалык Л. С. Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека. — М.: Медицина. — 1987.
3. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. — Л. — 1974.
4. Димитрова С. Онкология (София). — 1979. — Т. 16. — С. 65-67.
5. Ельцин Н. В. Вопросы онкологии. — 1976. — № 12. — С. 81-89.
6. Иловойская И. А., Марова Е. И. Акушерство и гинекология. — 2000. — № 5. — С. 42-43.
7. Кузьмина З. В., Шароухова К. С. и соавт. Вестн. АМН СССР. — 1979. — № 2. — С. 60-62.
8. Летагин В. П., Полевая Е. Б. и соавт. Советская медицина. — 1985. — № 8. — С. 29-32.
9. Сергеева Н. И., Дзеранова Л. К. и соавт. Акушерство и гинекология. — 2005. — № 3. — С. 13-15.
10. Сергеева Н. И., Дзеранова Л. К. и соавт. Акушерство и гинекология. — 2005. — № 2. — С. 13-14.
11. Серова О. Ф., Антонова Е. Г. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 75-79.
12. Скляр С. Ю. и соавт. Мед. радиология. — 1986. — № 10. — С. 32-35.
13. Butler T. Cancer Res. — 1971. — V. 31. — P. 817.
14. Cole E., Selwood R. et al. Europ J.Cancer. — 1977. — V. 13. — P. 597-603.
15. McGuire W. In: Prolactin and Human Reproduction. — London. — 1977. — V. 11. — P. 143-151.
16. Minton J. Am. J. Surg. — 1974. — V. 28. — P. 628-630.
17. Rolandi E., et al. Lancet. — 1974. — V. 2. — P. 845-846.
18. Zumoff B. Endocrine Control in Neoplasia. — New York. — 1978. — P. 349-367.

Корреляционная зависимость факторов прогноза с клиническим течением заболевания у больных раком молочной железы

Г. З. МУХАМЕТШИНА, Р. Ш. ХАСАНОВ, И. А. ГИЛЯЗУТДИНОВ.

Клинический онкологический диспансер МЗ РТ, Казань.

Рак молочной железы — одна из наиболее актуальных проблем современной онкологической практики. Заболеваемость раком молочной железы долгое время была относительно невысокой, и проблема эта не вызывала повышенного интереса онкологов. Ситуация стала меняться во второй половине прошлого столетия, когда начался постепенный рост заболеваемости раком молочной железы. При этом наиболее опасным представляется его омоложение. У женщин до 30 лет этот показатель растет и достигает 28,5 на 100000 женского населения.

По экспертным оценкам, проведенным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), с 2000 году в мире ежегодно регистрируются от 800 тыс. до 1 миллиона вновь заболевших раком молочной железы женщин. В России в 2004 году было выявлено 47805 женщин, заболевших раком молочной железы, а болезненность составила 284,9 на 100000 женского населения

(Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В., 2005). Причем каждый год число РМЖ увеличивается на 5%, а в старших возрастных группах на 7%. По уровню заболеваемости лидируют крупные города России: Санкт-Петербург (47,5 на 100 тыс. населения) и Москва (43,1 на 100 тыс. населения).

Рак молочной железы занимает первое место по частоте возникновения среди женщин и является основной причиной смертности женщин 35-55 лет от онкологических заболеваний. Абсолютное число заболевших и умерших в России в 2004 году составило почти 48 тыс. и 23 тыс. соответственно. Показатели смертности в Российской Федерации от различных форм рака молочной железы остаются высокими, составляя 1/2 от числа заболевших, в то время как в большинстве стран ЕЭС и Северной Америке имеется тенденция к снижению смертности от рака молочной железы, где она составляет 1/3 от показателя заболе-

ваемости. Выявляемость заболевания на профосмотрах в целом по стране остается низкой, не превышая 20%, а показатель запущенности (III и IV стадии), напротив, высоким — 37,4%. Отсюда высокие показатели смертности: летальность на первом году жизни с момента установления диагноза равна 11,5% (Чиссов В. И. с соавт., 2005).

5-летняя общая выживаемость больных составляет в среднем 65%, однако выживаемость зависит от стадии заболевания. Несмотря на большие усилия, направленные на раннюю диагностику и лечение, у значительного числа больных при постановке диагноза врачи выявляют метастатический или неоперабельный метастазопродолженный рак молочной железы, медиана выживаемости для которого составляет примерно 2 года, несмотря на применение различных режимов терапии (Harris A., 1997).

Типичная ситуация сложилась и в России, где рак молочной железы вышел на первое место в заболеваемости злокачественными опухолями женского населения.

В онкологической практике к группе традиционных прогностических факторов РМЖ относят такие клинические признаки, как возраст больной, менструальный статус, размер первичного очага, количество пораженных лимфоузлов, стадию заболевания и гистологический тип опухоли. Традиционными прогностическими факторами считаются также морфологические характеристики опухоли. К неблагоприятным признакам относят низкую дифференцировку опухоли, инвазию опухолевыми клетками лимфоидных и кровеносных сосудов.

Среди прогностических факторов количество пораженных лимфоузлов остается одним из важных. 5-летняя общая выживаемость составляет 92% среди больных без поражения аксиллярных лимфоузлов, 81% у больных, имеющих 1-3 пораженных лимфоузла, и 57% — среди имеющих 4 и более лимфоузлов с метастазами (Carter C. L., 1989). Однако даже среди больных, не имеющих метастазов в лимфоузлы на момент удаления первичной опухоли, у 20-30% больных развиваются метастазы в течение 10 лет после лечения первичной опухоли (Magennis D. P., 1998). Клинические и морфологические характеристики болезни являются недостаточно точными для предсказания прогноза течения болезни и эффекта химиотерапии. Поэтому актуальность поисков дополнительных критериев злокачественности опухолей и прогностических факторов несомненна.

За последние 5-10 лет проведено большое количество исследований по изучению новых прогностических факторов на основе молекулярной характеристики опухолей у больных раком молочной железы. Рак молочной железы — один из наиболее изученных с точки зрения молекулярно биологических изменений онкогенов и генов супрессоров опухолевого роста. Определение геномных нарушений, детерминирующих развитие опухоли, степень ее злокачественности, метастатический потенциал и скорость прогрессии, являются приоритетной областью молекулярно-генетических исследований в современной онкологии.

Необходимо отметить, что факторы, используемые для оценки клинического течения опухолевых заболеваний и определения чувствительности к лечебным воздействиям, подразделяются на две категории (Allred D. C., 1998):

Прогностические (prognostic) факторы — клинические, патологоанатомические и биологические особенности онкологических больных и их опухолей, которые предсказывают исход заболевания, т.е. срок и вероятность возникновения рецидива у пациента при отсутствии лечения, за исключением хирургического.

Предсказывающие (predictive) факторы — клинические, патологоанатомические и биологические особенности онкологических больных и их опухолей, которые используют для оценки вероятности ответа на специфическую адьювантную или неoadьювантную терапию.

В связи с этим на первое место в прогнозировании течения опухолей выходит молекулярная морфопатология, которая учитывает наличие/отсутствие онкогенов и супрессоров опухолевого роста (т.н. молекулярно-биологических маркеров) в клетках (Ермилова В. Д., 2002). Различия в экспрессии определенных маркеров могут объяснить, почему сравнимые по распространенности и гистологической структуре опухоли различаются по агрессивности течения заболевания. Особое внимание патоморфологов привлекает возможность получения сведений о нарушениях механизмов пролиферации, апоптоза и ангиогенеза в опухоли (Кушлинский Н. Е., 2000). Определение молекулярно-биологических маркеров в ткани опухоли может давать дополнительную

информацию о биологическом поведении опухоли: о скорости ее роста, способности к инвазии и метастазированию, устойчивости к химиопрепаратам. Появилось множество сообщений, что определение молекулярно-биологических маркеров может давать также информацию о клиническом течении злокачественного процесса и предсказывать химиорезистентность новообразования отдельно взятого больного.

Увеличение в последнее время интереса к определению различных молекулярно-биологических маркеров в опухолевой ткани потребовало разработки новых, точных и надежных методов оценки изменений, происходящих в опухолевых клетках. Основные методы определения статуса белков в ткани основаны на двух подходах: определения изменений на геномном уровне (по амплификации гена или по увеличению числа копий мРНК, по наличию мутантного гена) или на белковом уровне (по гиперэкспрессии белка, по экспрессии мутантного белка). Иммуногистохимия является господствующим методом оценки гиперэкспрессии или мутации белка. Современные иммуногистохимические методы позволяют точно оценивать статус белков не только на криостатных срезах, но и на фиксированных в формалине, заключенных в парафин тканях. Иммуногистохимическое определение белков в клетках совпадает с данными, полученными при использовании методов определения изменений на геномном уровне.

Однако до сих пор идентификация маркеров для более точного прогноза течения заболевания и выбора адекватной терапии является еще не полностью решенной проблемой. Исследование прогностических маркеров в комплексе со всеми подходами, которые обычно доступны в клинической практике, в будущем поможет выбрать наиболее эффективные методы лекарственной терапии индивидуально для каждого больного.

Ген HER-2/c-erbB-2 (человеческий гомолог крысиного проонкогена *neu*) расположен на хромосоме 17q21 и кодирует рецептор HER-2/*neu* эпидермального фактора роста. Рецептор представляет собой трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 185 кДа, обладающий тирозинкиназной активностью. HER-2/*neu* формирует гомо- и гетеродимеры с другими представителями семейства рецепторов, типа HER 3 и HER 4, связывая специфические лиганды, *neuregulin/herregulin*. Димеризация HER-2/*neu* приводит к активации рецептора, что запускает каскад механизмов, приводящих к пролиферации и дифференцировке клеток. У человека HER-2/*neu* выявляется в нормальных тканях, однако его гиперэкспрессия или амплификация гена характерны только для опухолевых клеток и встречается в 20-25% случаев РМЖ. Гиперэкспрессия белка вызывает независимую от лиганда активацию рецептора и, как следствие, митогенную активность. У пациентов с данными изменениями наблюдается более агрессивное течение болезни и неблагоприятный прогноз. После установления роли амплификации гена/гиперэкспрессии белка в патогенезе заболевания начались исследования ингибиторов рецептора HER-2/*neu*.

Мышиное моноклональное антитело, 4D5, избирательно блокирует пролиферацию опухолевых клеток человека с гиперэкспрессией HER-2/*neu*, тогда как деление клеток с нормальным содержанием HER-2/*neu* значительно не ингибируется. Антитела избирательно связываются с внеклеточным доменом рецептора HER-2/*neu*. Была произведена замена всех компонентов мышиных антител человеческими (кроме антиген-связывающей области), в связи с чем достигнуты увеличение эффективности и снижение иммуногенности. Полученное моноклональное антитело IgG1 на 95% человеческого происхождения и известно под названием трастузумаб (Герцептин). Это первый продукт генной инженерии, рекомендованный для лечения РМЖ.

Точный механизм противоопухолевой активности трастузумаба до конца не ясен, но предложено несколько вариантов. Трастузумаб высоко избирательно связывается с HER-2/*neu* и приводит к интернализации комплекса HER-2/*neu* — трастузумаб с дальнейшей регуляцией экспрессии рецептора на поверхности клетки. Это ведет к подавлению передачи сигнала, индуцированного HER-2/*neu*, *ras/raf/MAP*-киназному и *PI3*-киназному/AKT путями. *In vitro*, трастузумаб проявляет антиангиогенную активность, уменьшая продукцию фактора роста эндотелия сосудов. Для работы трастузумаба требуется неповрежденный домен Fc антитела, поскольку роль играет и антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность. Таким образом, трастузумаб действует через сложную систему механизмов, влияет на экспрессию рецептора, передачу сигнала, ангиогенез и иммунный ответ. Доказана эффективность трастузумаба как в режиме монотерапии, так и его

аддитивный и синергический эффекты в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами или гормональной терапией.

Гиперэкспрессия HER-2/neu обнаруживается у 25-30% больных РМЖ. Экспрессия HER-2/neu ассоциируется с некоторыми прогностически неблагоприятными клинико-морфологическими характеристиками опухоли. Гиперэкспрессия HER-2 у больных РМЖ свидетельствует о возможности быстрого развития рецидива болезни и уменьшения времени общей выживаемости, т.е. ухудшения отдаленных результатов лечения.

Чаще гиперэкспрессия HER-2/neu наблюдается у молодых пациенток (Keshgegian A. A., 1995). Опухоли с гиперэкспрессией белка значительно чаще имеют инфильтративное строение и высокую степень злокачественности (Keshgegian A. A., 1995; Ridolfi R. L., 2000). В некоторых исследованиях гиперэкспрессия HER-2/neu чаще наблюдалась в опухолях большого размера (Aziz S. A., 2001; Pierce L. J., 1994).

Некоторые авторы отмечают значимую корреляцию между уровнем HER-2 и наличием и количеством пораженных лимфоузлов (Aziz S. A., 2001; Gusterson B. A., 1992; Pierce L. J., 1994). При наличии метастазов рака в регионарные лимфатические узлы

гиперэкспрессия белка HER-2/neu выявляется в 38% случаев (по сравнению с 18,5% при отсутствии измененных периферических лимфатических узлов) (Seshadri R., Matthews C., Dobrovic A., Harsfall D. J., 1989).

На сегодняшний день изучению влияния уровня HER-2/neu на эффективность лечения и прогнозу при раке молочной железы посвящены более 200 исследований, включивших более 20000 пациенток, однако до настоящего времени нет единого мнения о роли этого белка в предсказании эффективности различных видов терапии (Ross J. S., 1999).

Нами обследованы 356 больных раком молочной железы, у которых были определены гормональный статус (эстрогены/прогестерон), HER-2/neu и другие прогностические факторы. Среди них положительный статус по HER-2/neu был у 88 пациенток, отрицательный — у 268. Это позволило выбрать оптимальные методы лечения для каждой пациентки в зависимости от того или иного прогностического фактора. Неoadьювантную химиотерапию получили 33 пациентки, лучевую терапию (послеоперационную) 152, адьювантную химиотерапию 286, гормональную терапию 101. Исследование продолжается.

Опухолевое поражение костного мозга у больных раком молочной железы

В. В. РОДИОНОВ, С. В. ПЕТРОВ, Э. Т. РАХМАТУЛЛИНА, А. В. СУЕТИН.

Ульяновский областной клинический онкологический диспансер, Клинический онкологический диспансер МЗ РТ.

Наиболее часто рак молочной железы (РМЖ) метастазирует в кости. Именно эта опухоль дает 70% всех костных метастазов при онкологических заболеваниях [2, 3, 4, 6, 8]. По данным I. Diel (1996) костные метастазы наиболее часто проявляются следующими симптомами: боль (50-90%), патологические переломы (10-40%), компрессия спинного мозга (<10%), гиперкальциемия (10-20%) и канцеромиеломатоз (<10%) [7]. Наименее изученными и наиболее интересными в теоретическом плане являются вопросы метастатического поражения костного мозга. Механизмы взаимосвязи между метастатическим поражением костного мозга и костной системы окончательно не определены. Метастазы распространяются преимущественно по оси скелета, что в основном отражает особенности распределения красного костного мозга. Считается, что клетка, попавшая в капилляры костного мозга, может легко мигрировать в костную ткань в связи с отсутствием базальной мембраны в этих капиллярах [5]. Таким образом, можно предпо-

ложить, что, с одной стороны, метастазы в костный мозг являются этапом костного метастазирования, а с другой стороны, своевременная диагностика и лечение канцеромиеломатоза позволит предотвратить развитие костных метастазов.

Проблему метастазов в костный мозг необходимо рассматривать в плане микрометастазов, которые протекают бессимптомно и диагностируются с помощью методов иммуногисто- или цитохимии; а также в плане макрометастазов, которые имеют манифестирующую клинику и выявляются с помощью обычной микроскопии. К сожалению, в доступной нам литературе мы не смогли найти симптомокомплекс, ассоциированный с поражением костного мозга макрометастазами. Еще больше «белых пятен» связано с обнаружением микрометастазов в костном мозге. Основным и наиболее широко распространенным методом обнаружения метастатического поражения костного мозга является цитологический. Исследование мазков костного мозга

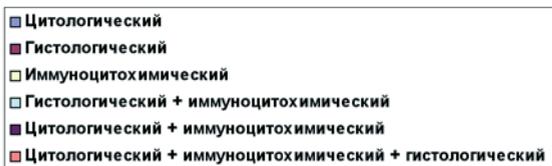
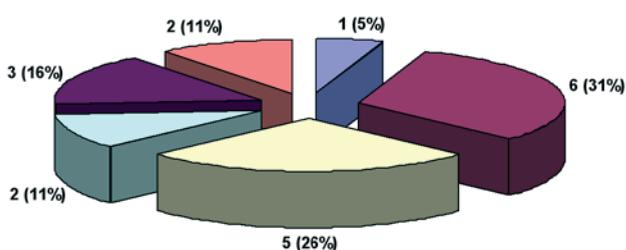


Рис. 1. Методы диагностики микрометастазов в костный мозг у больных раком молочной железы.

Таблица 1

Показатели общего анализа крови у больных с наличием и отсутствием микрометастазов в костный мозг

Показатель	КМ- (n=31)	КМ+ (n=19)	p
Гемоглобин, г/л			0,047
норма (115-145)	27 (87,1%)	12 (63,2%)	
анемия (<115)	4 (12,9%)	7 (36,8%)	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л			0,564
норма (4,0-8,8)	25 (80,6%)	14 (73,7%)	
лейкопения (<4,0)	6 (19,4%)	5 (26,3%)	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л			0,065
норма (180-320)	2 (6,5%)	0	
тромбоцитопения (<180)	29 (93,5%)	19 (100%)	
СОЭ, мм/час			<0,001
<30	20 (64,6%)	2 (10,5%)	
≥30-39	11 (35,4%)	17 (89,5%)	

Примечание:

КМ- — отсутствие микрометастазов в костный мозг;
КМ+ — наличие микрометастазов в костный мозг.