

ФАКТОРЫ АГРЕССИИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА: HER 2 neu, Ki 67, P 53 ПРИ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕГКИЕ

И.И. АНДРЕЯШКИНА

*Дорожная клиническая
больница, г.Саратов*

e-mail: andreyashkina79@mail.ru

В работе представлен анализ данных литературы и результатов собственных наблюдений авторов относительно выявления закономерностей экспрессии маркеров опухолевого роста: HER 2 neu, Ki 67, P53 при метастазировании рака молочной железы в легкие. Рассмотрено влияние гиперэкспрессии HER 2 нео на клинические варианты метастазирования рака молочной железы в легкие. Оценены изменения иммуногистохимических маркеров на фоне проведения полихимиотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в легкие, иммуногистохимические маркеры.

Для определения прогноза и выбора терапии при метастазах рака молочной железы в легкие, важное значение имеют ряд морфологических маркеров. Во многих исследованиях получены доказательства большого прогностического значения таких иммуногистохимических маркеров, как эпидермальный фактор роста HER 2 neu, тканевые маркеры пролиферации и апоптоза при раке молочной железы[3;6]. Иммуногистохимическое исследование позволяет оценивать данные показатели в связи с клеточным циклом опухоли [2, 5, 8].

Знание иммуногистохимических маркеров как эпидермальный фактор роста HER 2 neu, тканевые маркеры пролиферации и апоптоза позволяют разработать оптимальную модель для оценки риска метастазирования рака молочной железы в легкие у отдельного больного и выбора метода лечения [1, 4, 7, 9].

В изученной нами литературе практически отсутствуют систематизированные сведения о значении таких иммуногистохимических маркеров как эпидермальный фактор роста HER 2 neu, тканевые маркеры пролиферации и апоптоза в построении оптимальной модели для оценки риска метастазирования рака молочной железы в легкие у отдельного больного и выбора метода лечения.

Цель работы. Установление закономерностей экспрессии маркеров опухолевого роста: HER 2 neu, Ki 67, P53 при метастазировании рака молочной железы в легкие.

Методика исследования. Проведена сравнительная оценка показателей иммуногистохимического статуса у больных раком молочной железы с метастазами в легкие, находившихся на лечении в клинике факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО Саратовского ГМУ имени В.И.Разумовского Минздравсоцразвития России, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД» за период с 2008 по 2010 гг.

В группы наблюдения были включены 62 больных раком молочной железы с метастазами в легкие (средний возраст составил 57,6 лет). Исследование проводилось в три этапа исследования: I этап – исследование уровня HER 2 neu, Ki 67, P 53 у первичных больных (до выявления метастазов в легкие); II этап - исследование уровня HER 2 neu, Ki 67, P 53 в метастатическом лимфоузле у первичных больных (до выяв-

ления метастазов в легкие); III этап – исследование уровня HER 2 neu, Ki 67, P 53 метастатического узла в легких у больных раком молочной железы.

Определение HER 2 neu, Ki 67, P 53 проводилось авидин-биотиновым методом. Методика приготовления срезов из парафинового блока для иммуногистохимии практически не отличается от обычного их изготовления для гистологической окраски. Результаты иммуногистохимической реакции могут оцениваться полуколичественным способом. Следует отметить, что универсальной оценки иммуноокрашивания нет, в исследовании применялась качественная оценка реакции и выражалась как отрицательная (-), слабо положительная (+), умеренно положительная (++) и сильно положительная (+++) реакции.

Статистический анализ и графика выполнялись с помощью стандартного пакета прикладных программ «Statistica 6.0», «Excel 2000». При статистической обработке полученных результатов использовались: критерий Шапиро-Вилкс для оценки нормальности распределения; критерий Стьюдента для независимых переменных; критерий Манна-Уитни для оценки значимости различий между группами при отсутствии нормальности распределения признака; односторонний критерий Фишера для оценки значимости различий между группами по качественным признакам.

Результаты их обсуждение. Результаты исследований показали, что частота встречаемости опухолей с гиперэкспрессией HER 2 neu на I этапе исследования составила 58%, тогда как опухоли с отрицательным HER 2 neu статусом отмечались в 14,5 % наблюдениях. Экспрессия HER 2 neu, как фактор прогноза статистически коррелирует с экспрессией рецепторов эстрогенов, рецепторов прогестерона. При оценке гормонального статуса иммуногистохимическим методом положительная экспрессия рецепторов эстрогенов выявлена в 35% наблюдениях, из них слабая отмечена в 57,2% наблюдениях, умеренная в 28,6% наблюдениях и выраженная – в 14,3% наблюдениях. Экспрессия рецепторов прогестерона отмечена в 45% наблюдениях, из них выраженная экспрессия выявлена в 22,2% наблюдениях, умеренная - в 22,2% наблюдений, слабая в 55,6% наблюдений. Увеличение экспрессии HER 2 neu сопровождается уменьшением экспрессии рецепторов эстрогенов в 75% наблюдений и уменьшением экспрессии РП в 80% наблюдений ($p < 0,05$).

По влиянию выраженности экспрессии HER 2 нео на сроки метастазирования в легкие были получены следующие результаты (рис. 1). В 75% случаях у больных с гиперэкспрессией HER 2 нео определялись ранние метастазы в легкие (до 1 года) и в 46,7% случаях у больных с гиперэкспрессией HER 2 нео были выявлены поздние метастазы (более 1 года).

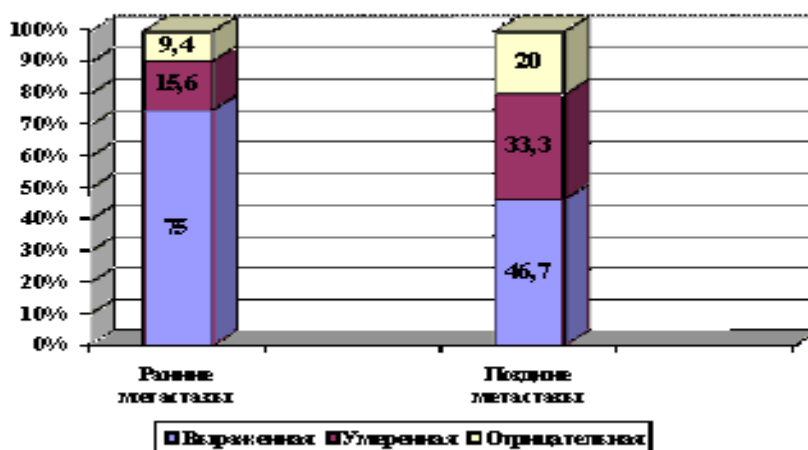


Рис 1. Распределение по экспрессии HER 2 neu в группах больных с ранними и поздними метастазами в легкие

При сравнении экспрессии HER 2 neu в первичной опухоли, метастатическом лимфоузле и узле в легких отмечено умеренное увеличение экспрессии по мере прогрессирования. При прогрессировании опухоли изменение экспрессии HER 2 neu не наблюдается, таким образом, изначально агрессивная опухолевая клетка сохраняет свой потенциал, как при лимфогенном метастазировании, так и при гематогенном метастазировании в легкие.

При проведении неоадъювантной полихимиотерапии на этапе лечения первичной опухоли изменения HER 2 neu - статуса отмечено в 25% наблюдений, статус не изменился в 75% наблюдениях. Увеличение экспрессии HER 2 neu отмечено в 12,5% наблюдениях и в 12,5% отмечалось снижение экспрессии. Изменение экспрессии HER 2 neu после проведения неоадъювантной полихимиотерапии носит неопределенный характер и не позволяет сделать клинически значимого заключения.

При оценке маркера пролиферативной активности Ki 67 положительная экспрессия выявлена в 90% наблюдений, из них слабая отмечена в 33,4% наблюдений, умеренная - в 44,4% наблюдений и выраженная - в 22,2% наблюдений. Экспрессия маркера апоптоза p 53 отмечена в 80% наблюдений, из них выраженная экспрессия выявлена в 37,5% наблюдений, умеренная - в 37,5% наблюдений, слабая - в 25% наблюдений ($p < 0,05$) (рис.2).

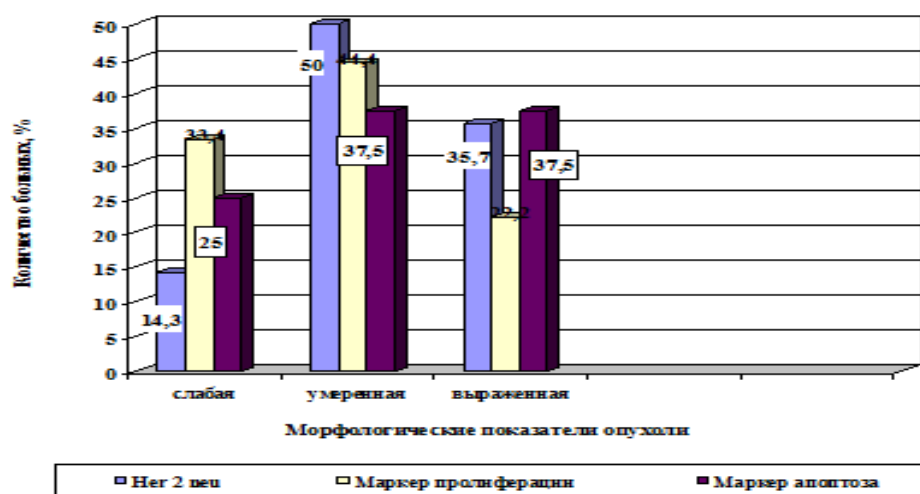


Рис 2. Распределение больных раком молочной железы с метастазами в легкие по экспрессии HER 2 neu, маркера пролиферации (Ki 67), апоптоза (p 53)

Экспрессия HER 2 neu, маркера пролиферации (Ki 67), апоптоза (p 53) взаимосвязана, при прогрессии опухолевого процесса отмечается увеличение экспрессии маркеров. При сравнении уровня экспрессии маркеров в первичной опухоли, метастатическом лимфоузле и узле в легком отмечено умеренное нарастание экспрессии по мере прогрессирования (рис.3).

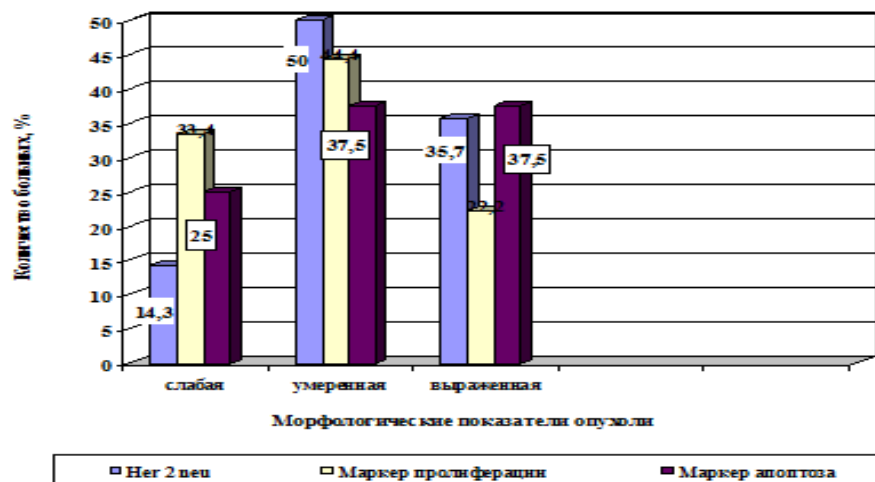


Рис 3. Распределение больных по экспрессии HER 2 neu, маркера пролиферации (Ki 67), апоптоза (p 53) при прогрессировании опухолевого процесса

По мере нарастания опухолевой прогрессии рака молочной железы наблюдалось статистически значимое повышение экспрессии HER 2 neu, маркера пролиферации (Ki 67), апоптоза (p 53). Так, средний уровень Ki 67 составил в первичной опухоли 90%, метастатическом лимфоузле - 91,2%, метастазе в легкие - 94,4%. Уровень p 53 в первичной опухоли - 80%, метастатическом лимфоузле - 87,5%, метастазе в легкие - 93,7%. Уровень HER 2 neu в первичной опухоли - 70%, метастатическом лимфоузле - 85,7%, метастазе в легкие - 92,2% ($p < 0,05$).

Заключение. Анализ приведенных выше данных относительно закономерностей экспрессии маркеров опухолевого роста: HER 2 neu, Ki 67, P53 при метастазировании рака молочной железы в легкие позволил сделать следующие выводы:

1. Экспрессия HER 2 neu, как фактор прогноза статистически взаимосвязан с экспрессией рецепторов эстрогена, рецепторов прогестерона при определении прогноза метастазирования рака молочной железы в легкие.

2. При проведении неоадьювантной полихимиотерапии на этапе лечения первичной опухоли не отмечено существенного изменения экспрессии HER 2 neu.

3. При оценке влияния гиперэкспрессии HER 2 neo на сроки метастазирования рака молочной железы в легкие отмечено, что ранние метастазы в легкие (до 1 года) определялись при высоком уровне экспрессии маркера HER 2 neo.

4. Отмечено влияние экспрессии таких маркеров опухолевого роста, как HER 2 neu, маркер пролиферации (Ki 67), апоптоза (p 53) на метастазирование рака молочной железы в легкие.

5. При сравнении уровня экспрессии маркеров по мере прогрессирования опухолевого процесса наблюдается нарастание экспрессии в метастатическом узле в легких, по сравнению с экспрессией маркеров в первичной опухоли.

6. При метастазировании рака молочной железы в легкие показатели экспрессии маркеров оценивают комплексно, так как оценка отдельных показателей не дает ясной картины диссеминации.

Список литературы

1. Герштейн, Е.С. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы/Е.С.Герштейн, Н.Е.Кушлинский//Практическая онкология: избранные лекции. – СПб.: Центр ТОММ, 2004.- С.41-50.
2. Кушлинский, Н.Е. Рецепторы эпидермального фактора роста при раке молочной железы: от эксперимента к клинике/ Н.Е Кушлинский, Е.С. Герштейн// Бюлл.эсп.биол.мед.- 2008.- №11.- С.485-496.

3. Bednar, M. DNA microarray technology and application./M.Bednar// Med Sci Monit.- 2007.-Vol 6.- P.796-800.
4. Chrapusta S.J., Giermek J., Pitenkovsky T. long-term survival in primary breast cancer: correlation with estrogen and progesterone receptor assay results and adjuvant tamoxifen therapy./ S.J.Chrapusta, J.Giermek, T.Pitenkovsky// Med Sci Monit.- 2004.- Vol 10.- P.577-586.
5. Duffy, M.J. Evidence for the clinical use of tumor markers./ M.J. Duffy// Ann Clin Biochem.- 2004. Vol 41.- P.370-377.
6. Duffy M.J., Duggan C. The urokinase plasminogen activator system: a rich source of tumor markers for the individualized management of patients with cancer./ M.J.Duffy, C.Duggan// Clin Biochem.- 2008. Vol 37.-P. 541-548.
7. Slamon, D.J. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. / D.J. Slamon // N. Engl. J. Med. - 2011. - Vol. 344. - P. 783-792.
8. Sorlie T. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. / T. Sorlie // Proc. Natl Acad. Sci.USA.-2009.-Vol. 98 . - P . 10869-10874.
9. Sun, J.M. Clinical relevance of Her-2 expression in node-negative breast cancer patients. / J. M. Sun, W. Han, D. W. Kim // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. - 2004. -Vol. 23. Abstr. 598.

AGRESSION FACTORS TUMOR GROWTH: HER 2 NEU, KI 67, P 53 WITH METASTASIS OF BREAST CANCER IN LUNGS

I.I. ANDREYASHKINA

Road Clinical Hospital, Saratov

e-mail: andreyashkina79@mail.ru

The paper presents an analysis of literature data and results of authors own observations of the identification of patterns of markers expression of tumor growth: HER 2 neu, Ki 67, P 53, in cases of metastatic breast cancer in the lungs. The influence of overexpression of HER 2 neo on clinical variants of metastatic breast cancer in the lungs was investigated. Evaluated the changes of immunohistochemical markers on the background of the chemotherapy.

Keywords: breastcancer, lungmetastases, immunohisto- chemicalmarkers.