

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.И. Хасанова^{1,3}, Г.Н. Хусаинова³, И.Г. Гатауллин¹, С.В. Петров², Р.Ш. Хасанов^{1,3},

¹ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава»,

²ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава»,

³Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, г. Казань

Хасанова Альфия Ирековна – e-mail: haalfy@gmail.com

Исследовано 409 больных раком молочной железы в клинических и иммуногистохимических аспектах. Среди больных раком молочной железы были пациентки с метастазами в надключичные лимфатические узлы, печень, легкие, кости, яичники и головной мозг, которым проводили сравнительное фенотипирование – определение экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, гена HER-2-neu. Полученные данные указывают на различие строения первичной опухоли и метастазов.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы, иммуно-гистохимический анализ.

Decision making on systemic treatment of women with metastatic breast cancer is based on features like estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), and HER2 status assessed on the primary tumor. We evaluated the concordance of receptor status between primary tumor and liver metastases (mts), lung metastases, lymph nodes metastases and mts in adnexa its impact on treatment choice. We retrospectively and prospectively analyzed patients performed from 1998 to 2010. All tissue samples, both from primary tumor and liver, lung, nodules and adnexa mts, were analyzed for ER, PgR and HER2 status. Changes in ER status were observed in 29,5%. Changes in PgR status were observed in 25,8%. Changes in HER2 status were observed in 26%. There was a discordance in receptor status, and HER 2 status between primary tumor and mts, which led to change in therapy

Key words: metastatic breast cancer, liver metastasis, lung metastasis, lymph nodes metastasis.

Рак молочной железы (РМЖ) является самой распространенной злокачественной патологией у женщин в мире и составляет более четверти всех новых случаев злокачественных новообразований у женщин в Европе. При этом у 37,3% впервые заболевших женщин диагностируется III или IV стадии заболевания [1]. Заболеваемость раком молочной железы в России неуклонно растет: прирост показателя заболеваемости за десять лет составляет 22,2%; среднегодовой темп прироста – 2,3% [2].

За последние десятилетия в онкологии отмечены значительные достижения в области молекулярной биологии, расшифровки генов, факторов роста, белков, участвующих в трансдукции сигналов и апоптоза, что в конечном итоге позволило создать в онкологии новое направление в лечении злокачественных опухолей – таргетную терапию.

Ранее новообразования расценивались как относительно гомогенные структуры, состоящие из равноправных клеток. Даже если в некоторых неоплазмах и наблюдалась определенная гетерогенность, ее считали пассивным следствием геномной нестабильности ракового генома. Недавно целая серия экспериментов представила доказательства существования иерархии опухолевых клеток, что позволяет рассматривать новообразование как своеобразный «орган». Е.Н. Имянитов считает, что многим типам малигнизаций присуще наличие так называемых стволовых клеток. Последние, в отличие от «дифференцированных» клеток опухоли, представляют лишь небольшую (менее 1%) часть опухолевой массы; при этом они не только способны к неограниченному самовоспроизведению, но и отличаются по

некоторым фенотипическим характеристикам от основной клеточной популяции новообразования. Однако подобные наблюдения ставят под сомнение существующие стратегии поиска противоопухолевых препаратов, так как основными мишенями для последних являются преобладающие «дифференцированные» клетки трансформированной ткани [3].

Первичные опухоли молочной железы, состоящие из биологически различных популяций клеток, отличаются по многим параметрам, в частности по скорости роста, кариотипу, наличию или отсутствию гормональных рецепторов, продукции опухолеассоциированных белков, иммуногенности, чувствительности к гормоно- и химиотерапии.

Выбор тактики адъювантного (профилактического) и лечебного режимов лечения рака молочной железы во многом определяется отсутствием или наличием в опухоли определенных рецепторов, экспрессии гена HER-2-neu. Данный вопрос решается во всех онкологических клиниках на основании данных иммуногистохимического исследования (фенотипирования) первичной опухоли. Однако, остаются сложными и пока не решенными вопросы послеоперационной адъювантной химио-гормонотерапии рака молочной железы, так как значительного увеличения безрецидивной выживаемости не достигнуто [4].

Согласно данным исследования, проведенных в Эдинбурге, из рассматриваемых 385 больных в 46,9% случаев рецепторный статус рака молочной железы различался в первичной опухоли и пораженных регионарных лимфатических узлах. При раке молочной железы с отсутствием рецепторов эстрогенов и прогестерона в первичной опухоли эти

же рецепторы могут оказаться положительными в пораженных лимфатических узлах, такая же ситуация и с экспрессией гена HER-2-neu [5].

Исследования последних лет показали, что не все клетки первичной опухоли могут давать метастазы. По данным Н.М. Аничкова (2003) [6] лишь 0,05% опухолевых клеток обладают метастатическим потенциалом, т. е. 1 из 2000 клеток. До сих пор неясен механизм метастазирования при злокачественных опухолях. Известно, что при локальных формах рака молочной железы T1-2N0M0 у 10–20% больных развиваются метастазы в отдаленные органы и ткани в течение 2–3 лет после радикальной операции. Более того, у больных с T2-3N1-2M0 у 30–40% метастазы диагностируют в сроки 5–10 и более лет [7, 8].

Целью настоящего исследования является проведение сравнительного анализа фенотипов первичной и вторичной (метастатической опухоли) молочной железы.

Материалы и методы

Проанализированы ретроспективно и проспективно 409 историй болезни и амбулаторных карт больных раком молочной железы стадий T1-4 N0-3 M0-1 в возрасте от 20 до 80 лет, получавших комбинированное лечение, основанное на анализе результатов клинических, лабораторных методов диагностики, иммуногистохимического исследования гормонального статуса и тканевых маркеров первичной опухоли. Среди больных РМЖ были пациентки с метастазами в надключичные лимфатические узлы, печень, легкие, кости, яичники и головной мозг.

Иммуногистохимические исследования проводили с помощью набора моноклональных антител к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам, белку онкогена HER-2-neu.

Собственные исследования: больным проводили оперативное лечение в зависимости от локализации первичной опухоли и локорегионарного распространения. По показаниям проводили лучевую терапию в режимах среднего или классического фракционирования, неоадьювантную, адьювантную химиотерапию. Преобладающим оперативным вмешательством была мастэктомия по Пейти. Основным морфологическим вариантом опухоли являлся инфильтрирующий рак, составивший 384 случая (93,9%).

Из 409 наблюдаемых большинство находились в возрасте от 40 до 49 лет – 169 человек (42%); от 20 до 29 лет – 6 больных (1,46%); от 30 до 39 лет – 63 человека (15,4%), от 50 до 59 – 120 пациентов (29,3%), от 60 до 69 – 29 человек (7%), от 70 до 79 – 18 человек (4,4%), от 80 до 89 – 3 человека (0,73%).

Распределение пациентов по стадиям заболевания представлено в таблице.

За 3-летний период наблюдения умерли 72 пациентки (17,6%). При анализе причин смертности больных раком молочной железы выявлено, что основной причиной стала раковая интоксикация, вызванная диссеминацией опухолевого процесса. Раковая интоксикация стала причиной смер-

ти в 41% случаев, метастазы в печень – в 23%, в легкие – в 21%, метастазы в головной мозг – в 14%, метастатический плеврит – в 1% случаев.

Адьювантную химио- и гормональную терапии проводили в зависимости от возраста, результатов гистологического исследования (размер первичной опухоли, наличие регионарных метастазов), иммуногистохимического исследования гормонального статуса и тканевого маркера опухоли HER-2-neu (ИДО).

ТАБЛИЦА 1.

Распределение больных по стадиям заболевания

ТАБЛИЦА 2.

Распределение больных по размеру первичной опухоли (T)

ТАБЛИЦА 3.

Распределение пациентов в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов

Стадия заболевания	Количество пациентов	Размер опухоли	Количество пациентов	N	Количество пациентов
I	69 (16,8%)	T1	121 (29,6%)	N0	160 (39,1%)
II A	133 (32,5%)	T2	202 (49,3%)	N1	143 (35%)
II B	74 (18%)	T3	18 (4,4%)	N2	91 (22%)
III A	57 (13,9%)	T4	68 (16,6%)	N3	15 (4%)
III B	49 (12,8%)				
IV	27 (6,6%)				

При определении гормонального статуса и онкомаркера HER-2-neu в исследовании преобладали пациентки с эстроген-рецепторнегативными опухолями – 266 человек (45%), прогестерон-рецепторнегативными опухолями – 309 человек (75,3%) и пациентки с опухолями негативными по статусу HER-2-neu – 343 человека (83,9%).

Результаты исследования. Отдаленные результаты лечения в зависимости от рецепторного статуса первичной опухоли представлены в таблице 4.

ТАБЛИЦА 4.

Отдаленные результаты лечения

Рецепторный статус	Количество наблюдений	Количество умерших	Летальность (%)
Эр + Пр + Neu +	9 (2,2%)	0	0
Эр + Пр - Neu +	6 (1,46%)	2	33,3
Эр + Пр + Neu -	64 (15,6%)	5	7,8
Эр + Пр - Neu -	55 (13,4%)	4	7,3
Эр - Пр - Neu -	162 (39,6%)	37	22,8
Эр - Пр + Neu -	7 (1,7%)	2	28
Эр - Пр - Neu +	31 (7,58%)	22	71
Эр - Пр + Neu -	3 (0,73%)	0	0

Примечание: «Эр-», «Пр-» опухоли негативные по рецептору эстрогенов, прогестерона; «Эр+», «Пр+» опухоли позитивные по рецептору эстрогенов, прогестерона; Neu +/- статус опухоли на экспрессию гена HER-2-neu.

Таким образом, на основании анализа таблицы 4 выявлено, что наибольшая летальность больных раком молочной

железы наблюдалась при триплет-негативном фенотипе опухоли и при гиперэкспрессии гена HER-2-neu.

Из 409 пациенток у 27 больных с метастатическим раком молочной железы проведено фенотипирование первичной и вторичной (метастатической) опухоли на гормональные рецепторы и статус HER-2-neu. У всех пациентов имелись отдаленные метастазы: у 2 пациентов – метастазы в головной мозг, у 10 пациентов – очаги в легких, у 9 пациентов – метастазы в печень и у 5 пациентов кожная диссеминация, у 1 больной метастазы в яичник. Все метастазы морфологически и фенотипически верифицированы.

Настоящие исследования показали, что только в 42% случаев отмечалось полное совпадение фенотипа первичной и метастатической опухоли. В остальных 58% наблюдалось расхождение иммунофенотипов первичной и вторичной опухоли; из них в 26% случаев фенотип первичной опухоли не совпадал со вторичной по экспрессии гена HER-2-neu. В 29,6% отмечалось несоответствие по экспрессии эстрогеновых рецепторов и в 25,8% несовпадение по рецепторам прогестерона.

В настоящее время выбор препарата и определение тактики лечения метастатического рака молочной железы основывается на гистологическом варианте первичной опухоли, а также известных клинических и иммуно-морфологических прогностических и предсказывающих факторах. Согласно современным исследованиям более логичным является определение фенотипа метастатической опухоли, что позволяет основывать выбор тактики лечения и препарата на индивидуальных характеристиках метастатической опухоли.

Определение прогноза любого онкологического заболевания, включая и рак молочной железы, предполагает по существу идентификацию маркеров, которые в той или иной

степени связаны с биологическими особенностями опухоли и позволяют прогнозировать развитие «естественной истории», подбирать оптимальную лечебную тактику и предсказывать ее эффективность.

Закключение

Таким образом, если исходить из предпосылок, что в 58% случаев первичная и вторичная опухоли имеют различный фенотип по основным характеристикам опухолевого роста, то выбор оптимальной схемы лечения должен основываться на результате иммуно-гистохимического обследования метастатической опухоли. Данный подход может принципиально изменить алгоритм и последовательность проводимого обследования и лечения. При проведении более прицельного, индивидуального лечения можно говорить о «таргетном» подходе в онкологии, что впоследствии, возможно, приведет к увеличению общей и безрецидивной выживаемости. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Одинцова И.Н., Муранова О.Ю., Фокин В.А. // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. 2008. С. 27.
2. Ганцев Ш.Х. Рак молочной железы. /Ш.Х. Ганцев, А.М. Ханов, С.М. Демидов, А.Г. Пухов, М.Г. Галеев, Э.А. Харипова. М.: МИА. 2004. 120 с.
3. Имянитов Е.Н. Молекулярная онкология. Санкт-Петербург. 2008.
4. Новик А.В., Моисеенко В.М. Теоретические предпосылки адьювантной терапии злокачественных опухолей. 2008.
5. Aitken S.J., Thomas J.S., Langdon S.P., Harrison D.J., Faratian D. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases. Division of Pathology, University of Edinburgh, Edinburgh, UK. 2010. Jun. № 21 (6). P. 1254–1261. Epub. 2009. Oct. 25.
6. Аничков Н.М. Биологические и клиноморфологические аспекты учения о метастазировании злокачественных опухолей. Мед. акад. журнал. 2003. С. 1, 3–13.
7. Летагин В.Я. Опухоли молочной железы. Клиника, диагностика, лечение. Проноз. М. 2000. 244 с.
8. Hart I.R. Metastasis. //Oxford textbook of oncology. 2002. P. 102–113.