

УДК 618.19-006.6-08-037

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.Г. Гатауллин, С.В. Петров, Я.Ф. Шамсутдинова, Г.Н. Хусаинова,
Клинический онкологический диспансер МЗ РТ, кафедра онкологии и хирургии,
Казанская государственная медицинская академия

Результаты лечения больных раком молочной железы остаются неутешительными. У значительной части больных, несмотря на проводимое комбинированное и комплексное лечение, возникают отдаленные метастазы приводящие к гибели пациентов. Поэтому исследование дополнительных прогностических факторов опухолевого роста, их анализ и, в соответствии с этим, коррекция про-

водимого противоопухолевого лечения являются актуальной проблемой. Нами были проанализированы 297 историй болезни и амбулаторных карт больных раком молочной железы, объем проведенного лечения которых, помимо стандартного гистологического исследования удаленного препарата, основывался на результатах иммуногистохимического исследования гормонального статуса и

тканевых маркеров. Определение гормонального статуса выполняли при помощи 2 антител: моноклональных антител к эстрогеновым рецепторам клона 1D5 (DAKO), моноклональных антител к прогестероновым рецепторам клона PgR 636 (DAKO); иммуногистохимическое исследование проводили с помощью 5 антител: поликлональных антител к онкобелку c-erbB2/neu фирмы DAKO и моноклональных антител (МКАТ) клона CB 11 (NovoCastra) – оценку результатов проводили по протоколу Герцент-теста (фирма «DAKO Cytomation»); МКАТ к Ki67 антигену фирмы «DAKO» (клон MIB-I) и МКАТ клона PC10 к PCNA (NovoCastra). В качестве системы визуализации использовали наборы LSAB2 (DAKO) и Novostain (NovoCastra); МКАТ к мутантному белку гена-супрессора p53, клон DO-7 (DAKO). Все образцы первичных опухолей фиксировали в формалине и заливали в парафин.

Распределение больных по стадиям заболевания в основной группе было следующее: больных с I стадией было 58 человек, IIА стадией – 97, IIВ стадией – 56, IIIА – 41, IIIВ – 45. Преобладающим вмешательством у больных раком молочной железы была операция Пейти, которую выполняли в основной группе в 46,8%. Предоперационная лучевая терапия была проведена у 219 пациенток (73,7%), из них 139 (46,8%) – в режиме среднего фракционирования, 80 (26,9%) – в режиме классического фракционирования; 78 пациенткам (26,3%) предоперационная лучевая терапия не проводилась. Основным морфологическим вариантом опухоли являлся инфильтративный рак, составивший 276 наблюдений (92,9%).

Анализ результатов проводился по протоколу, в который, наряду со стандартными характеристиками опухоли: размером первичной опухоли, наличием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, гистологического варианта опухоли, были включены иммуногистохимические характеристики опухоли: рецепторный статус по прогестерону и эстрогену, статус по онкогену HER-2/neu, мутантному гену-супрессору p53, маркеру пролиферации ki67. Анализ результатов лечения проводился по следующим показателям: длительность безрецидивного периода, среднее время от прогрессии до смерти. Медиана 3-летней выживаемости у больных I стадией составила 32,4 месяца, IIА стадией – 28,8 месяца, IIВ стадией – 26,5 месяца, IIIА стадией – 24,1 месяца, IIIВ стадией – 19,2 месяца. За 3-летний период наблюдения в данной группе больных у 81 пациентки (27,3%) произошла прогрессия заболевания в виде отдаленного метастазирования. Наиболее частой локализацией отдаленных метастазов были метастазы в кости – 39 случаев (48,1%). Наиболее ранними проявлениями метастатического процесса являлись метастазы в головной мозг (8,36 мес.). Ведущей патологией, ставшей причиной смерти, стала раковая интоксикация, вызванная распространением метастатического процесса по лимфатическим узлам, костям и резистентным к лечению плевритом. Наиболее короткий период от момента верификации

до прогрессии имели больные с низкодифференцированным вариантом опухоли – 11,5 месяцев; у этой же группы больных было самое короткое время от прогрессии до смерти – 4,0 месяца. В группе с внутрипротоковым вариантом опухоли, напротив, отмечается самый длительный безрецидивный период – 22,92 месяца, и в то же время короткий (5,03 месяца) период от прогрессии до смерти. При анализе полученных данных было отмечено, что длительность безрецидивного периода и среднего времени от прогрессии до смерти уменьшалась с увеличением размеров первичной опухоли, при прогрессировании регионарного метастазирования, в группе больных с HER-2/neu позитивным статусом, в группе больных с негативным статусом по мутантному белку гена p53. Анализ полученных результатов позволяет сделать заключение о том, что размер первичной опухоли не влияет на ее гормональный статус, регионарное распространение опухоли в виде метастатического процесса также не изменяет гормональный статус первичной опухоли. Опухоль, независимо от изменения размеров и инвазивного потенциала, сохраняет свой основной биологический признак – наличие или отсутствие рецепторов эстрогена и прогестерона. По мере увеличения размеров опухоли и ее локорегионарного распространения число HER-2/neu положительных опухолей нарастает, в то время как количество наблюдений p53-позитивным статусом снижается. С увеличением размеров опухоли и ее инвазивного потенциала (N+) уровень пролиферации клеток снижается. Таким образом, при высокой экспрессии гена HER-2/neu в половине случаев наблюдалась достаточно низкая пролиферация, что является, с нашей точки зрения, парадоксальным явлением. Видимо, здесь существенную роль играет автокринный механизм регуляции пролиферации. Возможно, устранение стимулирующего эффекта сверхэкспрессии гена HER-2/neu на пролиферацию обусловлено также активацией Sustirozинкиназы, подавляющей клеточный рост в раке молочной железы.

Заключение. Полученные данные имеют большое практическое значение для определения показаний к проведению гормональной терапии вне зависимости от стадии заболевания. Определение экспрессии белка ki67, являющегося маркером пролиферативного статуса клеток рака молочной железы, позволяет объективизировать показания к системной терапии и прогнозировать исход заболевания. Определение мутантного белка p53 в клетках рака молочной железы является дополнительным фактором прогноза течения заболевания и оценки агрессивности опухоли. Определение онкогена HER-2/neu играет особую роль в определении биологического потенциала клеток рака молочной железы и выборе адекватного режима системной терапии. Больные с HER-2/neu позитивным статусом требуют применения более агрессивной терапии антрациклином, а также герцептином.