

УДК

*Зейналова К.Р., Степанова Е.В.***МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РМЖ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ HER-2***Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва***Контактная информация***Зейналова Камала Руфатовна, врач-онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей***адрес:** 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24; **тел.** +7(495)324-96-80;**e-mail:** kamka80@yahoo.com, e_stepanova@nm.ru

Статья поступила: 14.10.2010, принята к печати 18.03.2011.

Резюме

Проведено исследование значения молекулярно-биологических маркеров для характеристики HER-2 положительного (HER-2(+)) рака молочной железы. Показано, что высокая экспрессия VEGF коррелирует со значительным уменьшением медианы времени до прогрессирования (с 28,6 до 16,6 мес; $p=0,039$) и длительности достигнутого эффекта (с 28,9 до 18,5 мес; $p=0,028$) при I линии лечения таксанамы + Трастузумаб HER-2(+) метастатического РМЖ. Высокая и умеренная экспрессия Bcl-2 при метастатическом HER-2(+) РМЖ ассоциируется с увеличением времени до прогрессирования болезни ($p=0,0001$; $r, r_s=0,54$). Высокая пролиферативная активность опухоли ($ki67 \geq 40\%$), высокая экспрессия Топо2а, высокая экспрессия S100A4, высокая и умеренно выраженная экспрессия pAkt в опухоли больных метастатическим HER-2(+) РМЖ ассоциируются с уменьшением медианы длительности эффекта на I линии лечения ($p < 0,05$ для каждого изученного маркера).

Маркерами, которые могут быть использованы для отбора больных с неблагоприятным прогнозом и, возможно, требующих новых подходов в лечении при метастатическом HER-2(+) РМЖ, являются: гиперэкспрессия VEGF, Ki67, Топо2а, pAkt, S100A4, отсутствие гиперэкспрессии Bcl-2.

Ключевые слова: рак молочной железы, HER-2(+), Трастузумаб, VEGF, Ki67, Топо2а, pAkt, S100A4.*Zaynalova K.P., Stepanova E.V.***MOLECULAR AND BIOLOGICAL CHARACTERISTICS
METASTATIC BREAST CANCER-OVEREXPRESSING HER-2***N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow***Abstract**

The study of molecular biological markers significance for the characterization of the HER-2 positive (HER-2 (+)) breast cancer. It is shown that high expression of VEGF is correlated with a significant decrease in median time to progression (from 28.6 mon to 16.6 mon; $p = 0.039$) and the duration of the achieved effect (from 28.9 mon to 18.5 mon; $p = 0.028$) for first-line HER-2 (+) metastatic breast cancer treatment with taxanes plus Trastuzumab. High and moderate expression of Bcl-2 in metastatic HER-2 (+) breast cancer is associated with increased time to disease progression ($p = 0.0001$; $r, r_s = 0.54$). High proliferative activity of tumors ($ki67 > 40\%$), high expression Topo2a, high expression of S100A4, high and moderate expression of pAkt in tumors of patients with metastatic HER-2(+) breast cancer are associated with a decrease in median duration of effect for the first-line treatment ($p < 0.05$ for each studied marker).

Overexpression of VEGF, Ki67, Topo2a, pAkt, S100A4, the absence of overexpression of Bcl-2 can be used to select patients with poor prognosis and may require new approaches in the treatment of metastatic HER-2(+) breast cancer.

Key words: breast cancer, HER-2(+), Trastuzumab, VEGF, Ki67, Topo2a, pAkt, S100A4.**Введение**

Рак молочной железы с гиперэкспрессией HER-2 представляет собой заболевание с достаточно агрессивным фенотипом. Амплификация и/или гиперэкспрессия HER-2 ассоциируется с повышенной клеточной пролиферацией, инвазивностью, усиленным ангиогенезом, сниженным апоптозом опухолевых клеток и, как следствие, высоким потенциалом метастазирования. Гиперэкспрессия HER-2 [1] является независимым прогностическим фактором более частого развития метастазов в головной мозг (~ в 25–53 % случаев). Гиперэкспрессия HER-2 является независимым прогностическим фактором повышенного риска рецидива заболевания, снижения общей выживаемости [2–4], а также предсказательным фактором снижения эффективности химиотерапии и эндокринотерапии [5–8]. Гиперэкспрессия HER-2 в опухолевой клетке часто коррелирует также с рядом других

неблагоприятных факторов прогноза, в частности часто отсутствием экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в опухоли [4]. Хотя были определены ряд генов и молекулярных механизмов, которые являются мишенями HER-2, биологические основы агрессивности опухолей, гиперэкспрессирующих данный белок, остаются до конца не изученными. Исследования с использованием генных микрочипов показали только небольшое количество генов, экспрессия которых прямо сопряжена с активностью HER-2 при РМЖ, по разным данным 19–40 [8]. Также наблюдается снижение экспрессии 4–10 генов, обратно ассоциированных с гиперэкспрессией HER-2. Амплификация и/или гиперэкспрессия HER-2 коррелирует с мутацией p53, отрицательным РЭА, отсутствием Bcl, гиперэкспрессией TGF- α , гиперэкспрессией EGFR (HER-1), гиперэкспрессией HER-3 и гипоекспрессией HER-4, гиперэкспрессией COX-2, амплификацией топоизомеразы II α (Топо2а), c-kit [9–14].

В нашей работе изучена широкая панель молекулярно-биологических маркеров (Bcl-2, MUC4, Ki67, pAkt, PTEN, EGFR, Торо2а, VEGF, и S100A4), характеризующих или ассоциированных с пролиферацией, апоптозом, ангиогенезом и метастазированием у больных метастатическим РМЖ с гиперэкспрессией HER-2. Проведено сопоставление полученных результатов с клиническим течением болезни (частотой объективного эффекта, временем до прогрессирования, выживаемостью). В период с 2003 по 2010 гг. в исследование было включено 37 больных метастатическим HER-2(+) РМЖ, получивших в I линии лечения ХТ таксанами (Паклитакселом или Доцетакселом) в комбинации с Трастузумабом. Диагноз РМЖ подтверждался морфологически – на основании гистологического исследования. Гиперэкспрессия HER-2 подтверждена во всех случаях на основании иммуногистохимического исследования или FISH (в случае экспрессии HER-2 при ИГХ на 2+). Характеристика больных представлена в табл. 1.

37 больных в I линии лечения в сочетании с Трастузумабом получили 3-12 циклов химиотерапии на основе таксанов в монорежиме (Паклитаксел/Доцетаксел) или в комбинации с препаратами платины (Паклитаксел/Доцетаксел + Карбоплатин), винкаалкалоидами (Паклитаксел + Винорельбин) с последующим продолжением монотерапии Трастузумабом до прогрессирования болезни.

У всех больных метастатическим HER-2(+) РМЖ, включенных в исследование, выполнен анализ экспрессии молекулярно-биологических маркеров, их ассоциации с различными клинико-морфологическими особенностями опухоли и прогнозом течения заболевания.

Изучение маркеров проводилось ИГХ методом в первичной опухоли (биопсийном или операционном гистологическом материале, полученном до начала I линии лечения).

Характеристика маркеров дана в табл. 2.

Таблица 1

Клиническая и морфологическая характеристика больных (n=37)

Характеристика	n (%)
Возраст, годы диапазон медиана	29 – 77 54
Менопауза да нет	24 (64,9) 13 (35,1)
Гистологический вариант (инфильтративный рак) протоковый дольковый смешанный (протоковый+дольковый)	29 (78,4) 2 (5,4) 6 (16,2)
Степень злокачественности II III	29 (78,4) 8 (21,6)
Гормонально-рецепторный статус отрицательный (РЭ-/РП-) положительный (РЭ+ или РП+)	19 (51,4) 18 (48,6)
HER-2 статус 3+ 2+/FISH+	29 (78,4) 8 (21,6)
Локализация отдаленных метастазов висцеральные (печень, легкие) невисцеральные (мягкие ткани, кости) смешанные (висцеральные + невисцеральные)	9 (24,3) 15 (40,5) 13 (35,2)

Таблица 2

Панель использованных в исследовании антител

Маркер	Клон	Фирма	Характеристика
Ki-67	MIB-1	Dako	Пролиферативная активность опухоли
Bcl-2	124	Dako	Ингибитор апоптоза
EGFR	31G7	Zymed	Рецептор эпидермального фактора роста I типа
pAkt	Phosphor T308	Abcam	Антиапоптотический белок
PTEN	VP-P985	Vector	Индуктор апоптоза
MUC4	1G8	Santa Cruz Biotech	Супрессор апоптоза
Торо2а	Ki-S1	Dako	Фермент, влияющий на топологию ДНК, чувствительность к антрациклинам
VEGFR	C-1	Santa Cruz Biotech	Стимулятор ангиогенеза
S100A4	8828MTS	Нидерланды	Индуктор метастазирования опухоли

Иммуногистохимический метод Определения молекулярно-биологических маркеров в опухоли

Иммуногистохимический анализ проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования в лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ ЭДнТО РОНЦ. Исползованные в работе диагностические антитела даны в табл. 2. Критерии оценки результатов соответствовали принятым в лаборатории и мировой практике.

Оценка эффекта

Результаты противоопухолевого лечения оценивали в соответствии со стандартными REGIST критериями. Анализировали частоту объективного эффекта, время до прогрессирования и показатели выживаемости. Статистический анализ проводили с использованием программы "SPSS" (v13.0. for Windows). Расчет выживаемости проводили методом Каплан-Мейер. Сравнение 2 кривых выживаемости проводили с помощью логранкового критерия.

Результаты

Частота объективного эффекта (ПР + ЧР) составила 67,6%; контроль болезни (ПР + ЧР + СБ $\geq$ 6 мес.) достигнут в 94,6% случаев.

Медиана длительности эффекта составила 18,3+ мес. (6,3÷57,4).

При медиане наблюдения 23,3 мес. прогрессирование болезни после I линии лечения отмечено у 24/37 больных. Медиана времени до прогрессирования составила 19,1 мес. (2,9÷57,4; табл. 3).

Медиана общей выживаемости не достигнута, так как на момент анализа 23/37 больных живы, продолжают лечение и наблюдение.

Оценка экспрессии 6 молекулярно-биологических маркеров (Ki67, Bcl-2, MUC4, pAkt, Торо2а и S100A4) выполнена у 37 больных, еще 3 молекулярно-биологических маркеров (VEGF, PTEN, EGFR) – у 36 больных.

Данные по частоте экспрессии маркеров приведены в табл. 4.

Таблица 3

Эффективность I линии лечения больных метастатическим HER-2(+) раком молочной железы (n=37)

Показатель	Эффективность
Общий эффект (ПР + ЧР), n больных (%)	25 (67,6)
Стабилизация ($\geq$ 6 мес.), n больных (%)	10 (27)
Контроль болезни (ПР + ЧР + СБ $\geq$ 6 мес.), n больных (%)	35 (94,6)
по невисцеральным метастадам	13
по висцеральным метастадам	4
по смешанным метастадам	18
Ранее прогрессирование (< 6 мес.), n больных (%)	2 (5,4)
Медиана времени до прогрессирования, мес.	19,1
1-летняя общая выживаемость, %	97,3
2-летняя общая выживаемость, %	67,6

Таблица 4

Экспрессия молекулярно-биологических маркеров в ткани первичной опухоли у больных метастатическим HER-2(+) раком молочной железы.

Маркер	n больных	Частота экспрессии маркера n (%)		
		Высокая (+)	Умеренная (+/-)	Низкая/отсутствие (-)
Ki-67	37	19 (51,4)	9 (24,3)	9 (24,3)
Bcl-2	37	12 (32,4)	6 (16,2)	19 (51,4)
PTEN	36	20 (55,6)	9 (25)	7 (19,4)
VEGF	36	11 (30,5)	10 (27,8)	15 (41,7)
MUC4	37	22 (59,5)	4 (10,8)	11 (29,7)
pAkt	37	19 (51,4)	–	18 (48,6)
Торо2а	37	15 (40,6)	10 (27)	12 (32,4)
EGFR	36	3 (8,3)	3 (8,3)	30 (83,4)
S100A4	37	24 (64,9)	8 (21,6)	5 (13,5)

Наиболее часто при метастатическом РМЖ с гиперэкспрессией HER-2 обнаружена:

- высокая пролиферативная активность (Ki67 $\geq$ 40%) – в 51,4% случаев;
- высокая экспрессия PTEN – в 55,6% случаев (и 55,6% случаев умеренная экспрессия PTEN);
- высокая экспрессия MUC4 – в 59,5% случаев;
- высокая экспрессия S100A4 – в 64,9% случаев;
- отсутствие экспрессии EGFR – в 83,4% случаев.

Выполнен анализ корреляции экспрессии между различными молекулярными маркерами.

Высокая пролиферативная активность опухоли – экспрессия Ki-67 в $\geq$ 40% ядер HER-2(+) опухолевых

клеток – имела прямую взаимосвязь с высокой экспрессией Торо2а (p=0,035; r, r_s=0,45) и гиперэкспрессией MUC4 (p=0,049; r, r_s=0,40). Высокая + умеренно выраженная экспрессия PTEN прямо коррелировала с высокой экспрессией Торо2а (p=0,0001; r, r_s=0,70); и высокая экспрессия PTEN наблюдалась в опухоли с высокой экспрессией pAkt (p=0,018; r, r_s=0,45).

Выявлена прямая корреляция между гиперэкспрессией VEGF и Торо2а (p=0,043; r, r_s=0,44), S100A4 (p=0,014; r, r_s=0,52). Отмечена прямая взаимосвязь между гиперэкспрессией MUC4 и Торо2а (p=0,007; r, r_s=0,45), pAkt (p=0,038; r, r_s=0,37).

А также прямая корреляция наблюдалась между высокой экспрессией S100A4 и высокой экспрессией VEGF (p=0,014; r, r_s=0,52). Установлена корреляция экспрессии некоторых молекулярных маркеров с клинико-морфологическими характеристиками.

При гиперэкспрессии РЭ в опухоли достоверно чаще наблюдалась высокая + умеренная экспрессия Bcl-2 (в 73,3%), чем при негативных РЭ (31,8%) ($p=0,020$; r , $r_s=0,41$). РЭ(+) опухоли по сравнению с РЭ(-) достоверно чаще имели высокий метастатический потенциал (высокая экспрессия S100A4) – 86,7 против 50% ($p=0,035$; r , $r_s=0,38$).

Ни у одной из 15 больных с РЭ(+) не отмечена гиперэкспрессия EGFR, тогда как при анализе данных 21 больного с РЭ(-) гиперэкспрессия EGFR отмечена в 28,6% наблюдений ($p=0,030$; r , $r_s=-0,38$).

В опухоли больных с количеством зон метастазирования больше 2 по сравнению с таковыми больных с минимальным (1-2) количеством зон метастазирования достоверно чаще наблюдалась высокая экспрессия S100A4 – 85,7 против 37,5% случаев ($p=0,005$; r , $r_s=0,5$; рис. 3) и более часто выявлялась высокая экспрессия VEGF – 60 против 18,2% случаев ($p=0,051$; r , $r_s=0,42$).

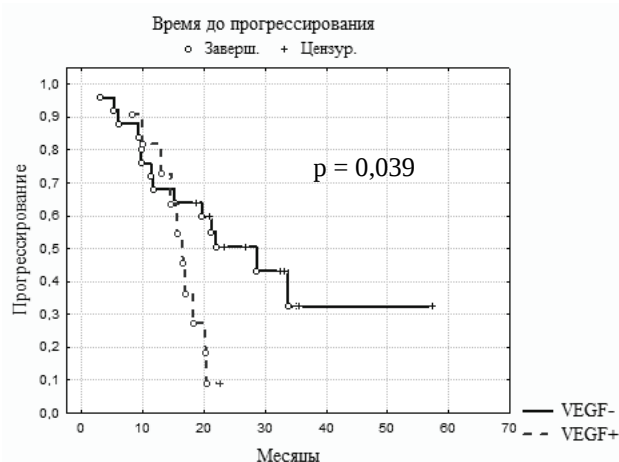


Рис. 1. Время до прогрессирования после лечения таксанами + Трастузумабом в зависимости от экспрессии VEGF.

Медиана продолжительности эффекта при I линии химиотерапии таксаны + Трастузумаб была достоверно ниже у больных:

- с высокой экспрессией VEGF в опухоли – 16,6 мес. (95 %-ный ДИ 14,2–19,0), по сравнению с умеренно выраженной + отсутствием/низкой экспрессией VEGF в опухоли 23,3 мес. (95 %-ный ДИ 15,4–31,2; $p=0,0002$);
- с высоким пролиферативным индексом опухоли – Ki67 $\geq 40\%$ 18,5 мес. (95 %-ный ДИ 17,6–19,4), нежели с умеренно выраженной + отсутствием/низкой экспрессией Ki67 в опухоли 28,9 мес. (95 %-ный ДИ 14,4–43,4; $p=0,028$);
- с высокой экспрессией Торо2а 18,9 мес. (95 %-ный ДИ 18,1–19,8), по сравнению с отсутствием/низкой экспрессией маркера в опухоли 28,9 мес. (95 %-ный ДИ 23,3–34,6) ($p=0,0063$);
- с высокой + умеренно выраженной экспрессией pAkt 18,4 мес. (95 %-ный ДИ 17,3–19,5), по сравнению с отсутствием/низкой экспрессией pAkt в опухоли 22,1 мес. (95 %-ный ДИ 16,7–27,5; $p=0,032$);

При анализе показателей эффективности лечения в зависимости от экспрессии молекулярно-биологических маркеров выявлен ряд закономерностей.

Медиана времени до прогрессирования на I линии ХТ таксанами + Трастузумабом у больных с относительно низкой экспрессией VEGF(-) составила 28,6 мес. (95 %-ный ДИ 15,0–42,2) и значительно меньше был период до прогрессирования – 16,6 мес. (95 %-ный ДИ 14,0–19,2) при VEGF(+) ($p=0,039$; рис. 1).

Выявлена тенденция к различию времени до прогрессирования на I линии химиотерапии + Трастузумаб в зависимости от уровня Bcl-2 в опухоли.

Медиана времени до прогрессирования у больных с Bcl-2(-) (с нормальной экспрессией) опухолью составила 15,7 мес. (95 %-ный ДИ 11,8–19,6) и 28,6 мес. (95 %-ный ДИ 13,1–44,2) у Bcl-2(+) пациентов (с высокой + умеренной экспрессией; $p=0,061$; рис. 2).

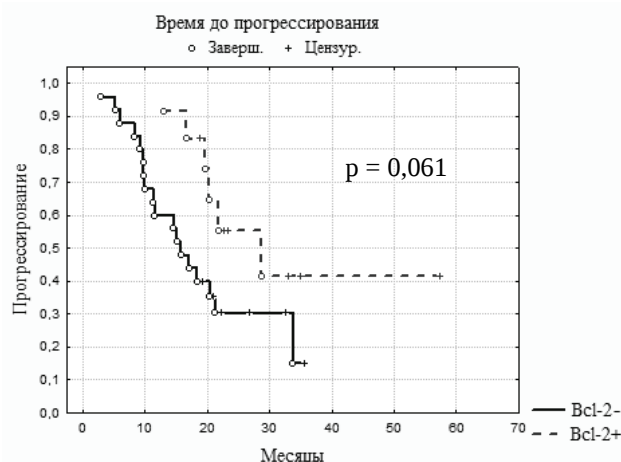


Рис. 2. Время до прогрессирования после лечения таксанами + Трастузумабом в зависимости от экспрессии Bcl-2.

- с высоким метастатическим потенциалом опухоли – S100A4 18,9 мес. (95 %-ный ДИ 17,8–20,0), нежели с отсутствием/низкой экспрессией S100A4 в опухоли 26,7 мес. (95 %-ный ДИ 16,8–36,6) ($p=0,028$).

У больных из группы со временем до прогрессирования болезни на I линии таксанами в комбинации с Трастузумабом ≥ 1 года по сравнению с больными из группы со временем до прогрессирования < 1 года достоверно чаще наблюдалась высокая экспрессия Bcl-2 – в 44,4 против 0% случаев ($p=0,015$; r , $r_s=0,42$), высокая + умеренная экспрессия Bcl-2 – в 66,7 против 0% случаев ($p=0,0001$; r , $r_s=0,59$; рис. 3).

Обсуждение

Больные HER-2 позитивным РМЖ имеют неблагоприятный общий прогноз и наиболее быстрое рецидивирование болезни на всех стадиях развития РМЖ.

Значительным достижением является выделение HER-2(+) РМЖ, что обеспечивает рациональное и высокоэффективное лечение в этой группе больных. Наибольший эффект достигается при использовании Трастузумаба в добавлении к ХТ.

О влиянии уровня других молекулярно-биологических маркеров на непосредственную эффективность и отдаленные результаты лечения больных РМЖ с гиперэкспрессией HER-2, в том числе маркеров, влияющих на эффективность терапии с включением Трастузумаба, на сегодняшний день **не сформировано** единого мнения.



Рис. 3. Время до прогрессирования после I линии лечения с Трастузумабом и экспрессия Bcl-2.

Известно, что гиперэкспрессия HER-2 является предиктивным фактором снижения эффективности эндокрино- и ХТ. Существуют неоднозначные данные относительно снижения эффективности ХТ, в частности – таксанами. В нашей работе показана высокая эффективность химиотерапии I линии на основе таксанов в комбинации с Трастузумабом в лечении больных метастатическим HER-2(+) РМЖ: общий эффект составил 67,6% при медиане длительности эффекта 18,3+ мес., медиана времени до прогрессирования составила 19,1+ мес.

Нами изучено значение уровня экспрессии молекулярно-биологических маркеров в течении болезни этих больных.

Гиперэкспрессия VEGF встречается особенно часто в клетках опухоли молочной железы с гиперэкспрессией HER-2 и ассоциируется с усиленным ангиогенезом и возможно обуславливает резистентность к Трастузумабу. По результатам нашего исследования высокая экспрессия VEGF (при значимом окрашивании $\geq 25\%$ опухолевых клеток) в HER-2(+) опухоли больных метастатическим РМЖ показала свою предсказательную значимость и достоверно ($p=0,039$) влияла на значительное уменьшение времени до прогрессирования – 16,6 мес. по сравнению с 28,6 мес. у больных с нормальной экспрессией маркера. Неблагоприятная предсказательная значимость с тенденцией к статистической достоверности в отношении времени до прогрессирования на I линии химиотерапии таксанами в комбинации с Трастузумабом обнаружена также для Ki67 ($p=0,064$; r , $r_s=0,39$) и Торо2а ($p=0,083$; r , $r_s=0,34$). Время до прогрессирования больных с высокой экспрессией Ki67 (с индексом $\geq 40\%$) и Торо2а (≥ 4 баллов по интенсивности окрашивания + количеству окрашенных клеток) составляет < 2 лет.

А высокая + умеренная экспрессия ингибитора апоптоза Bcl-2 (при окрашивании цитоплазмы $> 1\%$ опухолевых клеток) с высокой степенью достоверности коррелировала с более длительным временем до прогрессирования (≥ 1 года) по сравнению с больными с Bcl-2– опухолью, имевших время до прогрессирования < 1 года ($p=0,0001$; r , $r_s=0,54$).

Факторами короткой продолжительности эффекта, достигнутого на I линии химиотерапии таксанами + Трастузумаб, явились: высокая пролиферативный индекс Ki67– 16,6 мес. против 23,3 мес. ($p=0,0002$); высокая экспрессия фактора неблагоприятного прогноза болезни Торо2а – 18,9 мес. против 28,9 мес. ($p=0,0063$); высокая + умеренная экспрессия антиапоптотического белка, обуславливающего резистентность к Трастузумабу, pAkt (при окрашивании высокой интенсивности опухолевых клеток на 2+ и 3+) – 18,4 мес. против 22,1 мес. ($p=0,032$); высокая экспрессия индуктора метастазирования опухоли S100A4 (при значимом окрашивании $\geq 25\%$ опухолевых клеток) – 18,9 мес. против 26,7 мес. ($p=0,028$), а также высокая экспрессия VEGF – 18,5 мес. против 28,9 мес. ($p=0,028$).

Дополнительно мы изучили уровень экспрессии других маркеров. В достаточно высоком проценте случаев наблюдалась гиперэкспрессия в опухоли факторов и благоприятного, и неблагоприятного прогноза болезни. Так, большинство опухолей обладали высокой пролиферативной активностью – Ki67 $\geq 40\%$, что возможно и обуславливает высокую частоту быстрого и значительного ответа опухоли на лечение, полученную в нашей работе. Гиперэкспрессия индуктора апоптоза PTEN, высокий уровень которого по литературным данным коррелирует с высокой непосредственной эффективностью терапии на основе Трастузумаба, нами наблюдалась в 80,6% случаев. Гиперэкспрессия индуктора метастазирования S100A4, свидетельствующая о высоком метастатическом патенциале HER-2 позитивного РМЖ, отмечена в 86,5% опухолей. Гиперэкспрессия супрессора апоптоза, отвечающего за неблагоприятный исход болезни, резистентность к Трастузумабу, присутствовала в опухоли большинства (70,3%) наших больных. В 83,4% наблюдений в опухоли отсутствовала гиперэкспрессия фактора, снижающего эффективность Трастузумаба, EGFR, что возможно объясняет высокие результаты лечения больных Трастузумабом в нашей работе.

Также проведен подробный анализ экспрессии молекулярно-биологических маркеров в опухоли больных, имевших выраженный эффект (ПР + ЧР + СБ ≥ 6 мес., время до прогрессирования ≥ 2 лет) и не имевших эффекта (ПРГ + СБ < 6 мес. или время до прогрессирования < 6 мес.) на I линии химиотерапии в комбинации с Трастузумабом. Замечено, что в случае эффекта опухоль имела низкий пролиферативный индекс, отличалась гиперэкспрессией маркеров благоприятного исхода болезни и чувствительности к Трастузумабу – Bcl-2 и PTEN, отсутствием повышенной экспрессии маркеров агрессивного течения болезни и резистентности к Трастузумабу – VEGF, Торо2а и MUC4, pAkt, EGFR.

Заключение

Полученные комплексные данные об экспрессии молекулярно-биологических маркеров при HER-2(+) раке молочной железы в сопоставлении с результатами лечения таксанами и Трастузумабом являются приоритетными в характеристике HER-2(+) РМЖ и вносят значительные знания в развитие системы рационального лечения.

Работа поддержана Советом по грантам Президента Российской Федерации для поддержки молодых российских ученых – докторов наук и государственным контрактом с Федеральным агентством по науке и инновациям № 02.512.12.2009 от 25 июня 2008 г.

Литература

1. Gabos Z., Sinha R., Hanson J. et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. – J. Clin. Oncol. – 2006;24:5658–63.
2. M.D. Anderson Cancer Center. Early stage, HER2-positive breast cancer patients at increased risk of recurrence. Cancer Newline Audio Podcast Series November 2009.
3. Kallioniemi O.P., Holli K., Visakorpi T. et al. Association of c-erbB-2 protein overexpression with high rate of cell proliferation, increased risk of visceral metastasis, and poor long-term survival in breast cancer. – Int. J. Cancer – 1991; 49:650–5.
4. Ross J.S., Fletcher J.A. The Her-2/neu Oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. – Stem Cells – 1998, 16: 413–28.
5. Jukkola A., Bloigu R., Soini Y. et al. c-erbB-2 positivity is a factor for poor prognosis in breast cancer and poor response to hormonal or chemotherapy treatment in advanced disease. – Eur. J. Cancer – 2001;37:347–54.
6. Carlomagno C., Perrone F., Gallo C. et al. CerbB2 overexpression decreases the benefit of adjuvant Tamoxifen in early-stage breast cancer without ancillary lymph node metastases. – J. Clin. Oncol. – 1996;14:2702–8.
7. Ferrero-Pou's M., Hacène K., Bouchet C. et al. Relationship between cerbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. – Clin. Cancer Res. – 2000;6:4745–54.
8. Степанова Е.В., Загрекова Е.И., Ермилова В.Д. и др. Молекулярно-биологические маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы I – II стадии. – Архив патологии – 2003,3: 14–7.
9. Beenken S.W., Grizzle W.E., Crowe D.R. et al. Molecular biomarkers for breast cancer prognosis: Coexpression of c-erbB-2 and p53. – Ann. Surg. – 2001;233:630–8.
10. Piccart M., Lohrisch C., Di Leo A. et al. The predictive value of HER2 in breast cancer. – Oncology 2001;61(suppl 2):73–82.
11. Ristimäki A., Sivula A., Lundin J. et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. – Cancer Res. 2002;62:632–5.
12. Suo Z., Risberg B., Kalsson M.G. et al. EGFR family expression in breast carcinomas. c-erbB-2 and c-erbB-4 receptors have different effects on survival. – J. Pathol. 2002;196:17–25.
13. Tsutsui S., Ohno S., Murakami S. et al. Prognostic significance of the coexpression of p53 protein and c-erbB2 in breast cancer. – Am. J. Surg. – 2003; 185:165–7.
14. Umekita Y., Ohi Y., Sagara Y. et al. Co-expression of epidermal growth factor receptor and transforming growth factor- α predicts worse prognosis in breast-cancer patients. – Int. J. Cancer 2000; 89:484–7.

Информационное письмо № 1

III Всероссийская научная конференция с международным участием «Наноонкология», САРАТОВ, 6–7 СЕНТЯБРЯ 2011 г.

Глубокоуважаемые коллеги!

Нанотехнологическое общество России,
Российская академия медицинских наук, РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН,
Российская академия наук,
Министерство промышленности и энергетики Саратовской области,
Саратовский научный центр РАН,
Учреждение Российской академии наук,
Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН (ИБФРМ РАН),
ГОУ ВПО Саратовский Государственный Университет имени Н.Г. Чернышевского,
ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского
6–7 сентября 2011 года проводят

III Всероссийскую научную конференцию с международным участием «Наноонкология»

Адрес проведения конференции: г. Саратов, проспект Энтузиастов 13. ИБФРМ РАН.

как доехать: от ж/д вокзала до ИБФРМ РАН:

марш. такси №№ 55А, 63 и 79 около 30 мин. до остановки «ул. Пензенская»

или от ж/д вокзала до остановки «проспект Кирова» (5 остановок): трол. № 15, марш. такси №№ 79, затем - авт. №№ 2, 2А, 6, 90, марш. такси №№ 21, 62, 83, 99 около 40 мин. до остановки «ул. Пензенская»

Расположение ИБФРМ РАН, вокзала и остановок транспорта можно посмотреть на интерактивной карте. Также на карте представлены основные достопримечательности г. Саратова и другая полезная информация.

Председатель Оргкомитета: зам. директора РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН,
директор НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей

доктор медицинских наук, профессор

Барышников Анатолий Юрьевич

Сопредседатель Оргкомитета – директор ИБФРМ РАН

доктор химических наук, профессор

Щеголев Сергей Юрьевич

Секретарь Оргкомитета: **Решетникова Вера Владимировна** тел.: 324-55-85,
8-926-505-72-55, 8-905-523-72-06.

Зам. секретаря Оргкомитета: Шубина Ирина Жановна тел.: 8-910-434-68-81

факс: (495) 324-22-74, E-mail: nanoconference2011@rambler.ru

(продолжение см. на стр. 71)