

УДК 618.19-006.6:616.24-097-07

## ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕГКИЕ

И.И. Андреяшкина, к. м. н., В.Н. Плохов, д. м. н., О.М. Конопашкова, д. м. н.,  
ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава»

*Андреяшкина Ирина Ивановна – e-mail: andreyashkina79@mail.ru*

В работе представлены результаты иммуногистохимического метода при диагностике и для определения тактики лечения у больных раком молочной железы с метастазами в легкие.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, метастазы в легкие, иммуногистохимический метод.

The work represents the study results of immunohistochemical method in diagnostics and determination of treatment tactics of patients with breast cancer metastases in lungs.

**Key words:** breast cancer, metastases in lungs, immunohistochemical method.

**Д**ля определения прогноза и выбора терапии при метастазах рака молочной железы в легкие важное значение имеет ряд молекулярных маркеров. Во многих исследованиях получены доказательства большого прогностического значения таких иммуногистохимических маркеров, как эпидермальный фактор роста HER 2 neu, тканевые маркеры пролиферации и апоптоза. Иммуногистохимическое исследование позволяет оценивать данные показатели в связи с клеточным циклом опухоли. Прорыв в области практического использования данных маркеров произошел после появления препарата Герцептин, представляющего собой гуманизированные антитела к HER 2 neu – одному из тирозинкиназных рецепторов семейства erbB. Это одна из важнейших регуляторных систем передачи митогенного сигнала. Блокирование HER 2 neu может существенно замед-

лить или остановить рост опухоли, зависимой от подобных стимулов [1, 2].

Многочисленные исследования посвящены изучению роли p 53 – гена-супрессора, локализуемого в 17-й хромосоме. Мутация в этом гене ведет к нарушению регуляции клеточного цикла и апоптоза. Лабораторными исследованиями установлено, что клетки с мутацией p 53 устойчивы в воздействию излучения и химиотерапевтических агентов, обычно вызывающих апоптоз. Есть сообщения об отрицательном влиянии p 53 на безрецидивную и общую выживаемость [3, 4].

Ki-67 – ядерный антиген, экспрессируемый в пролиферативной фазе клеточного цикла. Установлена корреляция между количеством клеток, экспрессирующих Ki-67, и степенью злокачественности опухоли, а также митотическим индексом [3, 5, 6].

Знание иммуногистохимических маркеров (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 [4, 6].

**Целью исследования** явилось изучение данных иммуногистохимического исследования при метастазировании рака молочной железы в легкие.

**Материал и методы.** Иммуногистохимические исследования были выполнены на первичных опухолях 62 пациентов раком молочной железы с метастазами в легкие. Для исследования применялся авидин-биотиновый метод. Этот метод основан на высокой аффинности авидина или стрептавидина к биотину. Авидин – это гликопротеин с молекулярной массой 68 кД, имеющий высокое сродство к биотину – витамину с малой молекулярной массой. Методика приготовления срезов из парафинового блока для ИГХ практически не отличается от обычного их изготовления для гистологической окраски. Однако есть ряд требований. Срез должен быть ровным, тонким (4–6) мкм, расправлять срез желателно в теплой дистиллированной воде или над спиртовкой, но не перегревать выше +56°C, так как высокая температура может разрушить антиген и результаты реакции могут быть отрицательными, фиксация материала должна проводиться в нейтральном формалине.

Продукт иммуногистохимических реакций имел в клетке различную локализацию: мембранную, цитоплазматическую, ядерную, в области аппарата Гольджи.

Результаты иммуногистохимической реакции оценивались полуколичественным способом. Следует отметить, что универсальной оценки иммуноокрашивания нет, в исследовании ограничивались только качественной оценкой реакции и выражались следующим образом: отрицательная (-), слабо положительная (+), умеренно положительная (++) и сильно положительная (+++) реакции.

**Результаты.** Частота встречаемости опухолей с гиперэкспрессией HER 2 neu составила 58%, тогда как опухоли с отрицательным HER 2 neu статусом отмечались в 14,5% наблюдений. Экспрессия HER 2 neu как фактор прогноза статистически коррелирует с экспрессией РЭ, РП. При оценке гормонального статуса иммуногистохимическим методом положительная экспрессия рецепторов эстрогенов выявлена в 35% наблюдений, из них слабая отмечена в 57,2% наблюдений, умеренная в 28,6% и выраженная – в 14,3% наблюдений. Экспрессия рецепторов прогестерона отмечена в 45% наблюдений, из них выраженная экспрессия выявлена в 22,2% наблюдений, умеренная – в 22,2%, слабая – в 55,6% наблюдений. Экспрессия HER 2 neu отмечена в 70% исследований, из них выраженная положительная экспрессия наблюдалась в 35,7% наблюдений, умеренная – в 50% наблюдений и слабая – в 14,3% (p<0,05).

Увеличение экспрессии HER 2 neu сопровождается уменьшением экспрессии РЭ в 75% наблюдений и уменьшением экспрессии РП в 80% наблюдений (p<0,05).

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 проведенном корреляционном анализе связи экспрессии HER 2 neu с морфологическими параметрами при прогрессировании рака молочной железы было отмечено, что высокий уровень экспрессии HER 2 соответствует низкой степени дифференцировки и III степени злокачественности опухоли. Сочетание данных морфологических параметров в метастатическом узле в легких свидетельствует о том, что в метастазировании в легкие принимает участие наиболее агрессивный пул опухолевых клеток.

При проведении неoadъювантной полихимиотерапии (от 3 до 6 курсов в стандартном режиме с антрациклинами) на этапе лечения первичной опухоли изменения HER 2 neu-статуса отмечено в 25% наблюдений и в 75% наблюдений, статус не изменился. Усиление экспрессии HER 2 neu у 12,5% пациенток и у 12,5% экспрессия снизилась. Изменение экспрессии HER 2 neu после проведения неoadъювантной полихимиотерапии носит неопределенный характер и не позволяет сделать клинически значимого заключения.



**РИС.** Распределение больных по экспрессии HER 2 neu, маркера пролиферации (Ki 67), апоптоза (p 53) и онкопротеина C-erb-2 опухолевой клетки при прогрессировании опухолевого процесса.

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% 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%, слабая – в 25% наблюдений. Экспрессия онкопротеина С-erb-2 отмечена в 85% наблюдений, из них выраженная положительная реакция наблюдалась в 23,5% наблюдений, умеренная – в 64,7% и слабая – в 11,8% наблюдениях ( $p < 0,05$ ).

Экспрессия HER 2 neu, маркера пролиферации (Ki 67), апоптоза (p 53) и онкопротеина С-erb-2 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 прогрессирувания ( $p < 0,05$ ).

#### Выводы

Таким образом, при сравнении уровня экспрессии маркеров по мере прогрессирувания опухолевого процесса наблюдается нарастание экспрессии в метастатическом узле в легких, по сравнению с экспрессией маркеров в первичной опухоли. Однако нельзя оценить роль этих маркеров в метастазировании рака молочной железы в легкие изолированно. При анализе факторов прогноза метастазирования в

легкие и плевру необходимо учитывать наряду с иммуногистохимическими маркерами прогрессии такие показатели опухоли, как морфологическая структура, степень злокачественности, степень дифференцировки опухолевой клетки и ее рецепторный статус.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Рецепторы эпидермального фактора роста при раке молочной железы: от эксперимента к клинике. Булл. эсп. биол. мед. 1998. № 11. С. 485–496.
2. Bednar M. DNA microarray technology and application. // Med Sci Monit 2000. V. 6. P. 796–800.
3. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы. Практическая онкология: избранные лекции. (Под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко). СПб.: «Центр ТОММ», 2004. С. 41–50.
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. // Med Sci Monit. 2004. V. 10. P. 577–586.
5. Duffy M.J. Evidence for the clinical use of tumor markers. // Ann Clin Biochem 2004. V. 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. // Clin Biochem. 2004. V. 37. P. 541–548.