

ЗНАЧЕНИЕ ВЫЯВЛЕНИЯ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ ЗАВИСИМОСТИ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.З. Мухаметшина

ГУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, г. Казань

Мухаметшина Гюзель Зиннуровна, зав. отделением химиотерапии,
420029, Россия, Республика Татарстан, г. Казань,
ул. Сибирский тракт, 29,
тел. 8 (432) 519-27-20,
e-mail: gzm_kazan@mail.ru

Авторами обследованы 356 больных раком молочной железы. Определены гормональный статус (эстрогены/ прогестерон), HER-2/neu и другие прогностические факторы – возраст больных, наличие региональных и отдаленных метастазов. Выявлено, что самыми значимыми факторами, влияющими на прогноз заболевания, являются экспрессия белка HER2/neu, наличие мутантного гена p53, наличие опухолевых эмболов в сосудах, прорастание капсулы лимфатического узла. Использование многофакторного анализа прогностической значимости молекулярно-биологических маркеров на выживаемость дает возможность прогнозировать клиническую ситуацию.

Ключевые слова: рак молочной железы, прогностические факторы, ген HER-2/neu.

IMPORTANCE OF DETECTING CORRELATION FUNCTION OF FACTORS AND PROGNOSIS AND CLINICAL DISEASE OF PATIENTS WITH BREAST CANCER

G.Z. Mukhametshina

Republic Clinical Oncology dispensary, Republic of Tatarstan

The authors have examined 358 patients with breast cancer. Hormonal status (estrogens/progesterone), HER-2/neu and other prognostic factors – age of patients, the presence of regional and remote metastases were determined. It is revealed, that the most significant factors affecting the prognosis of the disease are HER-2 /neu expression, presence of tumor emboli in vessels, germination of lymph node capsule. The use of multifactor analysis of prognostic significance of molecular-biological markers on survival makes possible to predict the clinical situation.

The key words: breast cancer, prognostic factors, gene HER-2/neu.

Введение

Лечение злокачественных новообразований, в частности, рака молочной железы является сложной, социально значимой и до конца нерешенной проблемой. При назначении комбинированного или комплексного лечения данного заболевания необходимо учитывать большое количество различных факторов прогноза, клинический статус пациентки и морфологические особенности опухоли.

5-летняя общая выживаемость больных составляет в среднем 65%, однако выживаемость зависит от стадии заболевания. Несмотря на большие усилия, направленные на раннюю диагностику и лечение, у значительного числа больных при постановке диагноза врачи выявляют метастатический или неоперабельный местнораспространенный рак молочной железы, медиана выживаемости для которого составляет примерно 2 года, несмотря на применение различных режимов терапии.

За последние 10 лет проведено большое количество исследований по изучению новых прогностических факторов на основе молекулярной характеристики опухолей у больных раком молочной железы. Определение геномных нарушений, детерминирующих развитие опухоли, степень её злокачественности, метастатический потенциал и скорость прогрессии является приоритетной областью молекулярно – генетических исследований в современной онкологии.

Материалы и методы

Нами обследованы 356 больных раком молочной железы, у которых были определены гормональный статус (эстрогены/ прогестерон), HER-2/neu и другие прогностические факторы.

В онкологической практике к группе традиционных прогностических факторов РМЖ относят такие клинические признаки как возраст больной, менструальный статус, размер первичного очага, количество пораженных лимфоузлов, стадию заболевания и гистологический тип опухоли. Традиционными прогностическими факторами считаются также морфологические характеристики опухоли. К неблагоприятным признакам относят низкую дифференцировку опухоли, инвазию опухолевыми клетками лимфоидных и кровеносных сосудов.

Сейчас большое значение имеют молекулярно-биологические/иммуногистохимические маркеры, отражающие не только функциональное состояние опухолевых клеток, но и особенности течения, чувствительность к терапии, исход онкологических заболеваний. К таким маркерам относят сверхэкспрессию онкобелков, мутации генов-супрессоров,

амплификацию онкогенов, экспрессию рецепторов гормонов, пролиферативную активность, выраженность ангиогенеза, состояние адгезивных молекул и факторов инвазии при новообразованиях различного гистогенеза.

Среди прогностических факторов количество пораженных лимфоузлов остается одним из важных. 5-летняя общая выживаемость составляет 92% среди больных без поражения аксиллярных лимфоузлов, 81% - среди больных, имеющих 1-3 пораженных лимфоузла, и 57% - среди имеющих 4 и более лимфоузлов с метастазами [7]. Однако, даже среди больных, не имеющих метастазов в лимфоузлы на момент удаления первичной опухоли, у 20-30% больных развиваются метастазы в течение 10 лет после лечения первичной опухоли [9]. Клинические и морфологические характеристики болезни являются недостаточно точными для предсказания прогноза течения болезни и эффекта химиотерапии, поэтому актуальность поисков дополнительных критериев злокачественности опухолей и прогностических факторов несомненна.

В связи с этим на первое место в прогнозировании течения опухолей выходит молекулярная морфопатология, которая учитывает наличие / отсутствие онкогенов и супрессоров опухолевого роста (т.н. молекулярно-биологических маркеров) в клетках [1]. Различия в экспрессии определенных маркеров могут объяснить, почему сравнимые по распространенности и гистологической структуре опухоли различаются по агрессивности течения заболевания. Определение молекулярно-биологических маркеров в ткани опухоли может давать дополнительную информацию о биологическом поведении опухоли: о скорости ее роста, способности к инвазии и метастазированию, устойчивости к химиопрепаратам [2].

Основные методы определения статуса белков в ткани основаны на двух подходах: определения изменений на геномном уровне (по амплификации гена или по увеличению числа копий мРНК, по наличию мутантного гена) или на белковом уровне (по гиперэкспрессии белка, по экспрессии мутантного белка). Иммуногистохимическое определение белков в клетках совпадает с данными, полученными при использовании методов определения изменений на геномном уровне.

Однако до сих пор идентификация маркеров для более точного прогноза течения заболевания и выбора адекватной терапии является еще не полностью решенной проблемой. Исследование про-

гностических маркеров в комплексе со всеми подходами, которые обычно доступны в клинической практике, в будущем поможет выбрать наиболее эффективные методы лекарственной терапии индивидуально для каждого больного.

Нами подтверждены данные литературы о том, что гиперэкспрессия гена HER-2/neu вызывает независимую от лиганда активацию рецептора и, как следствие - митогенную активность. У пациенток с данными изменениями наблюдается более агрессивное течение болезни и неблагоприятный прогноз.

Чаще гиперэкспрессия HER-2/neu наблюдается у молодых пациенток, и опухоли с гиперэкспрессией белка значительно чаще имеют инфильтративное строение и высокую степень злокачественности [8]. В некоторых исследованиях гиперэкспрессия HER-2/neu чаще наблюдалась в опухолях большого размера [6,10].

Некоторые авторы отмечают значимую корреляцию между уровнем HER-2 и наличием и количеством пораженных лимфоузлов [6]. При наличии метастазов рака в регионарные лимфатические узлы гиперэкспрессия белка HER-2/neu выявляется в 38% случаев (по сравнению с 18,5% при отсутствии измененных периферических лимфатических узлов) [11].

Гиперэкспрессия HER-2/neu нами была выявлена у 24,6 % больных, находящихся под наблюдением. Гиперэкспрессия HER-2/neu обратно коррелировала с присутствием в опухоли рецепторов эстрадиола и прогестерона. При гиперэкспрессии HER-2/neu по нашим данным чаще встречаются отрицательные рецепторы эстрогенов (17,6 %) и прогестерона (18,4%). При изучении закономерности комбинации эстрогеновых и прогестероновых рецепторов и гиперэкспрессии HER2/neu нами обнаружена закономерность: минимальное количество случаев комбинации ЭР+ и ПР + и гиперэкспрессии HER-2/neu (7% и 6,7%).

Положительный статус по HER-2/neu был у 88 пациенток, отрицательный - у 268. Это позволило выбрать оптимальные методы лечения для каждой пациентки в зависимости от того или иного прогностического фактора. Неоадьювантную химиотерапию получили 33 пациентки, лучевую терапию (предоперационную или послеоперационную) - 441, адьювантную химиотерапию - 286, гормональную терапию - 86.

Выводы

1. Самыми значимыми факторами, влияющими на прогноз заболевания, являются экспрессия белка HER-2/neu, наличие мутантного гена p53, наличие опухолевых эмболов в сосудах, прорастание капсулы лимфатического узла. Пациентки, имеющие положительные рецепторы стероидных гормонов, имеют лучшую выживаемость. Экспрессия прогестероновых рецепторов оказывает большее влияние на выживаемость больных, чем экспрессия эстрогеновых рецепторов (в числовом выражении 3,5 и 1,6).

2. Использование многофакторного анализа прогностической значимости молекулярно-био-

логических маркеров на выживаемость дает возможность не только оценить прогностическую значимость каждого фактора в отдельности, но и, суммируя цифровые значения, прогнозировать клиническую ситуацию. Каждый отдельно взятый фактор не несет полную информацию о прогнозе заболевания, и только совокупность факторов позволяет в полной мере оценить клиническую ситуацию и прогнозировать течение заболевания.

Список литературы

1. Ермилова В.Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы. Практическая онкология. - 2002. - №3(1). - С.15-20.
2. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического «поведения» рака молочной железы // Вестн. РАМН. - 2001. - № 9. - С. 65-70.
3. Личиницер М.Р., Степанова Е.В., Перевощиков А.А., Яншин А.А. Избыточная экспрессия HER2/neu и новые лечебные возможности герцептина // Международный журнал медицинской практики. - 2000. - № 9. - С. 52-57.
4. Степанова Е.В., Загрекова Е.И., Ермилова В.Д., Турбин Д., Петровичев Н.Н., Высоцкая И.В., Дбар Ж.Н., Пащенко Н.В., Барышников А.Ю., Личиницер М.Р. Молекулярно-биологические маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы I-IIA стадии // Архив патологии. - 2003. - №3. - С. 14-17.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 г. - М., 2009.
6. Aziz S.A., Pervez S., Khan S., Kayani N., Azam S.I., Rahbar M.H. Significance of Immunohistochemical c-ErbB-2 Product Localisation Pattern for Prognosis in Human Breast Cancer // Pathology Oncology Res. - 2001. - № 7(3). - P. 190-196.
7. Carter CL., Allen C., Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases // Cancer. - 1989. - Vol. 63. - P. 181-187.
8. Keshgegian AA. ErbB-2 oncoprotein overexpression in breast carcinoma: inverse correlation with biochemically- and immunohistochemically-determined hormone receptors // Breast Cancer Res Treat. - 1995 Aug. - Vol. 35(2). - P. 201-210.
9. Magennis DP. Angiogenesis. a new marker for breast cancer // Br J Biomed Science. - 1998. - Vol. 55. - P. 214-220.
10. Pierce LJ., Merino MJ., D'Angelo T., Barker EA., Gilbert L., Cowan KH., Steinberg SM., Glatstein E. Is c-erb B-2 a predictor for recurrent disease in early stage breast cancer? // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 1994. - Jan 15. - Vol. 28(2). - P. 395-403.
11. Rein DT., Schondorf T., Breidenbach M., Janat MM., Weikelt A., Gohring UJ., Becker M., Mallmann P., Kurbacher CM. Lack of correlation between P53 expression, BCL-2 expression, apoptosis and ex vivo chemosensitivity in advanced human breast cancer // Anticancer Res. - 2000. - Nov-Dec. - Vol. 20(6D). - P. 5069-5072.