

## ЗНАЧЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА И КЛИНИКО-ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Г.Н. Хусаинова, И.Г. Гатауллин**

ГОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия,  
Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ

Хусаинова Гульнара Наилевна, врач отделения химиотерапии №2  
Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ,  
420029, Республика Татарстан, г. Казань, Сибирский тракт, 29,  
тел. (843) 5 257 256,  
e-mail: gulka-n@yandex.ru

Проанализированы сведения о 409 больных раком молочной железы в возрасте от 23 до 89 лет, получавших комбинированное и комплексное лечение. При исследовании уровня гормонов в крови выявили, что низкий уровень содержания лютеинизирующего гормона коррелировал с опухолями позитивными по статусу HER-2/neu и наличием эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в опухоли.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, гормоны, эстрогеновые и прогестероновые рецепторы, онкомаркер HER-2/neu.

## VALUES OF THE CLINICAL-IMMUNOMORPHOLOGICAL CRITERIA AND THE HORMONAL STATUS PATIENTS WITH CANCER OF MAMMARY GLAND FOR AN ESTIMATION OF THE REMOTE RESULTS OF TREATMENT

**G.N. Khusainova, I.G. Gataullin**

The Kazan state medical academy, Republican clinical oncological dispensary

Data on 409 sick by cancer of mammary glands in the age of from 23 till 89 years received combined and complex treatment are analysed. At research of level hormones in blood have revealed that low level of the content luteinizing hormone correlated with tumours positive under status HER-2/neu, and presence estrogen and progesterone receptors in tumor.

**The key words:** cancer of mammary gland, estrogen and progesterone receptors, HER-2/neu.

Рак молочной железы занимает лидирующее положение среди злокачественных опухолей у женщин и 3 место среди всех злокачественных новообразований. При этом у 37,3% впервые заболевших женщин диагностируется III или IV стадия заболевания. Эта нозологическая форма является ведущей причиной смерти женщин в возрасте 35-54 лет (достигая 20%), а после 55 лет – второй по значимости причиной смерти после сердечно-сосудистых заболеваний.

Характеризуя динамику заболеваемости РМЖ женщин в Республике Татарстан, следует отметить ее прогрессирующий рост с 88,35 случаев в 1997 году до 141,9 случаев на 100 тыс. женского населения в 2006 году [3].

Состояние эндокринной системы и гормонального статуса опухоли у больных раком молочной

железы является важным фактором при выборе правильных методов лечения.

Практически выбор метода лечения определяет стадией опухолевого процесса, гистологической структурой опухоли (и степенью ее злокачественности), уровнем рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона), гормональным статусом опухоли.

Большое значение в развитии опухолей молочной железы имеет нарушение гормонального фона женщины. На ведущую роль в генезе рака молочной железы могут претендовать фолликулостимулирующий гормон гипофиза, пролактин и эстрогены [2].

Целью нашего исследования является оценка отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы на основе исследования гормо-

нального статуса пациентов и тканевых биомаркеров опухоли.

### Материалы и методы

Нами проанализированы сведения о 409 больных раком молочной железы стадий T1-4 N0-3 M0-1 в возрасте от 23 до 89 лет, получавших комбинированное и комплексное лечение, основанное на анализе результатов клинических, лабораторных методов диагностики, иммуногистохимического исследования гормональных рецепторов и опухолевого тканевого маркера HER-2/neu.

У 112 пациенток исследовали гормональный фон, включающий исследование содержания пролактина, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, прогестерона, эстрадиола, тестостерона в сыворотке крови. Гормональный профиль у 92 женщин был исследован до оперативного вмешательства на молочной железе, а у 20 женщин при выявлении отдаленных метастазов, то есть при прогрессировании рака.

### Результаты и обсуждение

В нашей работе преобладали больные II A стадией заболевания - 133 человек (32,5%). Больных с I стадией заболевания 69 человека (16,8%), II B стадией - 74 человека (18%), III A - 57 человек (13,9%), III B - 49 человек (12,8%) и 27 человек с V стадией (7%).

Пациенток с опухолями в стадии T2 - 202 человека (49%). Другие стадии распределились следующим образом: T1 - 121 человек (29,58%), T3 - 18 человек (4,4%), T4 - 68 человек (16,6%).

В исследовании преобладали пациентки с регионарным метастазированием - 249 человек (60,8%). Стадии по символу N распределились следующим образом: опухоли в стадии N0 - 160 человек (39%), N1 - 143 человека (35%), N2 - 91 человек (22%), N3 - 15 человек (4%).

Таким образом, в основном преобладали пациентки с локо-регионарными формами рака молочной железы.

Больным проводили оперативное лечение в зависимости от локализации первичной опухоли и локо-регионарного распространения. По показаниям проводили лучевую терапию в режимах среднего или классического фракционирования, неoadъювантную, адъювантную химиотерапию. Преобладающим оперативным вмешательством была мастэктомия по Пейти.

Все удаленные препараты были подвергнуты патогистологическому исследованию.

Основным морфологическим вариантом опухоли являлся инфильтрирующий рак, составивший 384 случая (93,9%).

Послеоперационную химио- и гормонотерапию проводили в зависимости от полученных результатов гистологического исследования (размер первичной опухоли, наличие регионарных метастазов), иммуногистохимического исследования гормонального статуса и тканевого маркера опухоли (HER-2/neu).

За 3-летний период наблюдения умерли 72 пациентки (17,6%), и у ряда больных произошло прогрессирование процесса с появлением отдаленных метастазов. Основная доля метастатического процесса приходилась на кости (46%).

При анализе причин смерти пациенток выявлено, что основной причиной стала раковая интоксикация, вызванная диссеминацией опухолевого процесса.

Раковая интоксикация стала причиной смерти в 41% случаев, метастазы в печень - в 23%, метастазы в легкие - в 21%, метастазы в головной мозг - в 14%, метастатический плеврит - 1%.

Мы выявили, что в зависимости от размера опухоли, наибольшая летальность отмечена в группе больных с опухолями в стадии T3 - 50%. При других стадиях летальность составила: T1 - 5,7%, T2 - 14,3%, T4 - 38,2%. В зависимости от локо-регионарного распространения наибольшая летальность была в группах больных с метастазами в коллекторах N3 - 46,6%. В других группах летальность составила: N0 - 9,4%, N1 - 11,9%; N2 - 36,2%.

Как видно, смертность больных достоверно повышается с увеличением размера опухоли и степени регионарного распространения. Наиболее благоприятный прогноз был у больных со стадиями опухоли T1-2 N0-1.

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

При исследовании уровня гормонов в сыворотке крови женщин, больных раком молочной железы, отмечено повышение значений ФСГ у 57%, ЛГ - у 47%, прогестерона - у 41%, эстрадиола - у 47%, тестостерона - у 26% и снижение уровня пролактина у 69% пациенток.

При анализе отдаленных результатов наибольшую летальность наблюдали у пациенток с эстроген-негативными опухолями - 61 человек (22,9%), прогестерон-негативными - 64 человека (20,7%) и с опухолями позитивными по статусу HER-2/neu - 19 человек (29,1%).

В связи с этим нами была изучена взаимосвязь между отдаленными результатами лечения больных РМЖ и рецепторным статусом опухоли, наличием онкогена Her/2-neu, размером опухоли и локо-регионарным распространением опухоли. Зависимость отдаленных результатов лечения больных от рецепторного статуса опухоли представлена в таблице 1.

В группах больных со статусом Эр+Пр+Неу+ и Эр-Пр+Неу+ умерших нет. Наибольшую смертность отметили в группе больных с Эр-Пр-Неу+ статусом - 71%.

Таким образом, смертность больных раком молочной железы повышается при опухолях с негативным рецепторным статусом по эстрогену и прогестерону и позитивным статусом по онкогену HER-2/neu, а также с увеличением размера первичной опухоли и локо-регионарным распространением.

Таблица 1

**Отдаленные результаты лечения в зависимости от рецепторного статуса опухоли**

| 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              |

**«Эр-» опухоли негативные по рецептору эстрогенов**

**«Эр+» опухоли позитивные по рецептору эстрогенов**

**«Пр-» опухоли негативные по рецептору прогестеронов**

**«Пр+» опухоли позитивные по рецептору прогестеронов**

Нами были оценены особенности рецепторной дифференцировки (рецепторы эстрогенов, прогестеронов) молочной железы в зависимости от гормонального статуса женщин. При высокой концентрации уровня пролактина в сыворотке крови пациенток снижается вероятность наличия рецепторов прогестерона в опухоли молочной железы, а при высокой концентрации уровня ЛГ в сыворотке крови женщин, болеющих раком молочной железы, снижается вероятность наличия рецепторов эстрогена в опухоли молочной железы.

Остальные гормоны не оказывают прямого влияния на рецепторы опухоли молочной железы.

Мы изучили зависимости гормонального статуса женщин, болеющих раком молочной железы, и онкогена HER-2/neu. Из нашего анализа следует, что гормональный статус женщин, болеющих раком молочной железы, не влияет на наличие онкогена HER-2/neu в ткани опухоли молочной железы.

### Заключение

На современном этапе важной задачей является расширение исследований по прогнозированию

лечебного результата с использованием различных молекулярно-биологических маркеров.

У больных распространенным раком молочной железы особо актуальным является определение гормональной и лекарственной чувствительности опухоли для индивидуального подбора схем. С этой целью используется идентификация молекулярно-биологических тканевых маркеров в опухолях. Большинство из них характеризуют определенные биологические особенности опухоли, специфика ее «поведения» - например, гормональная зависимость или способность к метастазированию [1].

Таким образом, на отдаленный результат лечения больных раком молочной железы большое влияние оказывают клиничко-морфологические, иммуногистохимические параметры, гормональный статус женщин, которые характеризуют как степень распространенности опухолевого процесса, так и клиническое течение заболевания. Комплексный подход к изучению прогностических факторов на основе современного статистического анализа позволяют выстроить эффективную математическую модель прогноза, а использование данной модели в клинической практике поможет правильнее выстроить лечебную тактику и выбрать оптимальный режим диспансеризации индивидуально для каждого больного.

### Список литературы

1. Семиглазов В.Ф. Значение прогностических и предсказывающих факторов при выборе лечения у больных метастатическим раком молочной железы / В.Ф. Семиглазов // Практическая онкология. - 2000. - №2. - С. 26-28.
2. Сергеева Н.И. Участие пролактина в маммогенезе и канцерогенезе молочной железы / Н.И. Сергеева, Л.К. Дзеранова, Е.В. Меских и др. // Акушерство и гинекология. - 2005. - №3. - С. 13-15.
3. Хасанов Р.Ш. Компонентный анализ заболеваемости раком молочной железы у женщин в Республике Татарстан за период 1997-2006 гг. / Р.Ш. Хасанов, С.Е. Габитова // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. - 2008 - С. 35