

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА В ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щуров Н. Ф.,¹ Пащенко С. Н.,² Баранчук С. В.,¹ Часовских А. С.¹

¹ – Запорожский государственный медицинский университет

² – Запорожская медицинская академия последипломного образования

Рак молочной железы – это полиморфное заболевание. Молекулярные маркеры могут помочь в прогнозировании исхода заболевания, а индивидуализация лечения пациентов на сегодняшний день должна планироваться с учётом факторов прогноза. В статье представлены результаты определения экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PgR), HER-2/neu, антигена Ki-67 и p53, а также наличие корреляции данных маркеров с выживаемостью пациентов. Рекомендовано комплексное иммуногистохимическое определение всех указанных маркеров для индивидуализации лечения больных с РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторы эстрогена, прогестерона, HER-2/neu (c-erb-B2), Ki-67 и p53.

Рак молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. Так, в 2010 году в Украине по данным национального канцер-регистра было зарегистрировано 16165 новых случаев РМЖ (35,31 на 100 тыс. населения), злокачественные опухоли (ЗН) этой локализации стали причиной 7662 смертей (16,74 на 100 тыс. населения) [1]. РМЖ является молекулярно гетерогенным заболеванием, которое включает, по крайней мере, четыре основных подтипа [6]. Исследования в области биологической химии и молекулярной биологии открывают новые возможности лечения ЗН данной локализации, основанные на генетической характеристике каждой опухоли. Биологические особенности опухоли, молекулярные маркеры могут помочь в прогнозировании исхода заболевания и в индивидуализации лечения [3]. Но прогностическая роль многих факторов остается предметом дискуссий. В настоящее время перспективным направлением при выборе адьювантного лечения, кроме учета степени распространения опухоли (система TNM), является определение уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов, экспрессии HER-2/neu-белка (c-erb-B2), а также рекомендуется учитывать возраст больной. В последнее время появились сообщения о прогностической значимости определения биомаркеров, характеризующих апоптоз (p53) и пролиферацию (Ki-67).

Цель исследования

Определить содержание и уровень экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PgR),

HER-2/neu, антигена Ki-67 и p53, а также наличие корреляции этих маркеров, выявляемых иммуногистохимическим методом, с выживаемостью пациентов.

Материалы и методы

В исследование включена 431 пациентка с раком молочной железы T1-2N0-1M0. Больные получали лечение в Запорожском областном клиническом онкологическом диспансере с 2004–2011 гг. У всех пациентов диагноз подтвержден гистологически. Определение экспрессии ER и PgR, HER-2/neu, Ki-67 и p53 осуществляли иммуногистохимическим методом. Лечение начиналось с оперативного вмешательства: секторальной резекции молочной железы с подмышечной лимфатэктомией, либо радикальной резекции, или радикальной мастэктомии в модификации Маддена, Пейти. Все пациенты получили комбинированное или комплексное лечение. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием коэффициента корреляции, метода Каплана-Майера, программы Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и их обсуждения

Одними из первых, вошедших в практику клеточных маркеров, были рецепторы эстрогенов и прогестерона. Известно, что рецепторный статус имеет принципиальное значение, как предсказательный фактор [5]. Но в литературе также имеются данные о более благоприятном прогнозе у пациентов с положительным рецепторным статусом опухоли [2]. В нашем исследовании все

Таблиця 1

Характерные иммуногистохимические уровни экспрессии рецепторов ER, PgR и HER2/neu у пациентов с РМЖ

%	ER		PgR		HER2/neu	
	Абс. кол-во больных	%	Абс. кол-во больных	%	Абс. кол-во больных	%
0–10	84	19	96	22	244	57
11–50	182	42	206	48	145	34
более 50	165	38	129	30	42	10

Таблиця 2

Иммуногистохимические уровни экспрессии Ki-67 и p53 у пациентов с РМЖ

%	Ki-67		p53	
	Абс. кол-во больных	%	Абс. кол-во больных	%
0	86	20	88	20
1–20	184	43	186	43
21–50	49	11	53	12
более 50	112	26	104	24

пациенты в зависимости от уровня экспрессии ER, PgR и HER2/neu были распределены на три группы: 1-я группа пациенты, у которых уровень экспрессии составил не более 10%, 2-я группа – от 11% до 50% и третья группа больных у которых исследуемые показатели составили более 50% (табл. 1).

Проведя статистический анализ, мы обнаружили прямую корреляционную связь между наличием экспрессии в опухоли ER (+0,27), PgR (+0,18) и общей выживаемостью больных. При дальнейшем анализе выявлено обратную корреляционную связь гиперэкспрессии HER-2/neu с общей выживаемостью (-0,24), что подтверждается литературными данными о неблагоприятном влиянии гиперэкспрессии HER-2/neu на выживаемость пациентов с РМЖ [5]. HER-2/neu 100% (+++) был получен у 34 больных (8% от общего количества пациентов). Анализ этой подгруппы показал, что 12 из 34 женщин умерли, не прожив 5 лет после начала лечения, а это 35%, то есть каждая третья больная. Мы также обнаружили четкую корреляцию между процентными показателями экспрессии ER, PgR, HER-2/neu и общей выживаемостью пациентов.

Количество потенциальных молекулярных маркеров постоянно увеличивается. Так, в литературе имеется немало данных о широком применении антигена Ki-67, который экспрессируется практически во всех фазах митотического цикла и отражает пролиферативную активность опухоли [4]. В некоторых исследованиях пока-

зано наличие корреляция между экспрессией мутантного p53 и плохим клиническим исходом [5]. Поэтому мы дополнительно включили эти факторы в статистический анализ.

Пациенты были распределены на 4 группы: 1-я группа женщин, у которых уровень экспрессии Ki 67 и p53 был равен 0%, 2-я группа – от 1 до 20%, 3-я группа – от 21 до 50% и 4-я группа с показателями более 50% (табл. 2).

При статистическом анализе мы получили наличие сильной прямой корреляционной связи экспрессии антигена Ki-67 (+0,85), а также сильной обратной корреляции p53 (-0,83) с общей выживаемостью пациентов с РМЖ.

Выводы

1. Определение экспрессии только ER, PgR в опухоли и HER-2/neu является недостаточным для индивидуализации лечения больных РМЖ.
2. Для составления плана адъювантного лечения пациентов важно не только наличие или отсутствие ER и PgR, HER-2/neu в опухоли, но и уровень их экспрессии.
3. Экспрессия ER, PgR, HER-2/neu, Ki-67 и p53 является независимым прогностическим фактором, влияющим на выживаемость больных.
4. Рекомендуются комплексное иммуногистохимическое определение всех указанных маркеров для индивидуализации лечения больных с РМЖ.

Литература

1. Рак в Україні 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, А. В. Гайсенко, Л. О. Гулак [та ін.] // Бюллетень національного канцер-реєстру України. – 2011. – № 12. – С. 56.
2. Герштейн Е. С. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы / Е. С. Герштейн, Н. Е. Кушлинский // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 38–44.
3. Кушлинский Н. Е. Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического «поведения» рака молочной железы / Н. Е. Кушлинский, Е. С. Герштейн // Вестник российского научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН. – 2001. – № 9. – С. 65–70.
4. Мацко Д. Е. Современные методы в практической онкоморфологии / Д. Е. Мацко, К. В. Шелихова // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 182–187.
5. Ермилова В. Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы / В. Д. Ермилова // Практическая онкология. – 2002., Т. 3, № 1 – С. 15–20.
6. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer / C. U. Cheang, S. K. Chia, D. Voduc [and all.] // J Natl Cancer Inst. – 2009. – № 101. – P. 736–750.

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ В ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Щуров М. Ф.,¹ Пащенко С. М.,² Баранчук С. В.,¹ Часовських О. С.¹

¹ – Запорізький державний медичний університет

² – Запорізька медична академія післядипломної освіти

Рак молочної залози – це поліморфне захворювання. Молекулярні маркери можуть допомогти при прогнозуванні результату захворювання, а індивідуалізація лікування пацієнтів сьогодні повинна плануватися з урахуванням факторів прогнозу. В роботі наведені результати визначення експресії рецепторів естрогена (ER), прогестерона (PgR), HER-2/neu, антигена Ki-67 та p53, а також наявність кореляції вказаних маркерів із виживаністю пацієнтів. Рекомендовано комплексне імуногістохімічне визначення всіх зазначених маркерів для індивідуалізації лікування хворих на рак молочної залози.

Ключові слова: рак молочної залози, рецептори естрогена, прогестерона, HER-2/neu (c-erb-B2), Ki-67 та p53.

IMMUNOHISTOCHEMICAL PROGNOSTIC FACTORS IN THE INDIVIDUALIZATION OF THE TREATMENT OF BREAST CANCER PATIENTS

Schurov N. F.,¹ Pashenko S. N.,² Baranchuk S.V.,¹ Chasovskih A. S.¹

¹ – Zaporozhye State Medical University

² – Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education

A cancer of mammary gland – it is polymorphous disease. Molecular markers may help in predicting disease outcome, and the individualization of patient care to date should be planned taking in to account the factors of prognosis. The paper presents the results of determining the expression of estrogen receptor (ER), progesterone (PgR), HER-2/neu, Ki-67 antigen and p53, as well as the correlation of these markers with patient survival. Recommended a comprehensive definition of all of these immunohistochemical markers to individualize treatment for patients with breast cancer

Keywords: breast cancer, estrogen receptors, progesterone receptors, HER-2/neu (c-erb-B2), Ki-67 and p53.