

ОГЛЯДОВІ

УДК: 616-071:576.2:618.19-006.6

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТОВОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ ПРОГНОЗУ (ЧАСТИНА II)

Біктіміров В.В., Андрєєв С.А., Король А.П., Король Т.М.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Резюме. Представлені результати аналізу та узагальнення даних літератури щодо диференційованого підходу до вибору методів лікування раку молочної залози, заснованих на визначенні передбачувальних факторів, які корелюють з відповіддю на лікування незалежно від прогнозу.

Ключові слова: рак молочної залози, прогностичні фактори (*prognostic factors*), передбачувальні фактори (*predictive factors*).

Сучасний диференційований підхід до вибору методів лікування раку молочної залози (РМЗ) заснований на визначенні передбачувальних факторів, що корелюють із відповіддю на лікування незалежно від прогнозу.

Близько 70% пухлин у молочної залозі є гормоночутливими [Волченко, 2000]. Естроген (ER) та прогестерон (PR) рецепторний статус первинного РМЗ - є найголовнішим прогностичним фактором і безпосередньо пов'язаний з виходом на гормональну терапію [Олійниченко, Захарцева, 2002; Путьрський, 2003; Robert et al., 1994]. Наявність позитивних естрогенових та прогестеронових рецепторів дає можливість передбачити ефективність гормонотерапії антиестрогенними препаратами [Зотов и др., 2002]. В той же час, за даними РОНЦ ім.Блохіна, ER+ та PR+ статус має прогностичне значення лише в віці 40-55 років; у більш молодих та похилих жінок достовірної різниці не отримано [Путьрський, 2003]. Розподілення двох гормонів в цілому є таким [Волченко, 2000]: ER+, PR+ - 46%; ER-, PR- 23%; ER+, PR- - 25%; ER-, PR+ - 6%. Відсутність PR є індикатором "помилки" у функціонуванні ER-сигнального шляху, який є асоційованим з резистентністю до тамоксифену та з експресією рецепторів факторів росту Her2/neu та EGFR [Goldhirsch et al., 2005]. РМЗ із недостатнім вмістом обох рецепторів може бути потенційно чутливим до передопераційної цитотоксичної терапії, але, не дивлячись на високу частоту повних патоморфологічних ремісій (до 30%), виживаємість пацієнток з даним фенотипом нижче, ніж у хворих з рецепторно-позитивними пухлинами, у яких частота досягнення повної патоморфологічної ремісії може бути значно менше [Goldhirsch et al., 2005]. Найчастіше ER+ виявляються в ІПР високого ступеня диференціювання (67-90%). Прогностичне значення естроген-рецепторного статусу пухлини пояснюється також його кореляцією з іншими сприятливими факторами прогнозу: похилий вік, низький ступінь гістологічної злоякісності, низька S-фракція клітин, низький проліферативний індекс [Божок и др., 2005]. За даними Thorpe (1986) при відсутності ад'ю-

вантної гормонотерапії показник 5-річної безрецидивної виживаємість у випадку ER+РМЗ з метастазами до аксілярних лімфовузлів на 20% вище, ніж у пацієнток з ER-. Результати інших досліджень свідчать, що навіть за відсутності регіонарних метастазів, різниця в безрецидивній виживаємість всерівно існує, хоча і менш виразна [DeVita et al., 5th edition on CD-ROM]. У хворих з ER- РМЗ показник смертності при T1N0M0 досягає максимуму через 3 роки після закінчення лікування, в той час, як у хворих з ER+ РМЗ цей показник наростає повільно і досягає вершини через 8,5 років. Тобто стверджується, що деякі ER+ РМЗ володіють відстроченим агресивним потенціалом [Арзуманов, 2002]. Мова іде про різний час подвоєння (тобто про швидкість росту) прихованого системного захворювання - з коротким часом подвоєння (менше 90 діб) при ER-РМЗ і тривалим (понад 100 діб) при ER+ [Моисеєнко и др., 1997]. Певна частина РМЗ, не дивлячись на високий рівень специфічних рецепторів, не чутливі до гормонотерапії [Семиглазов, 2001]. Рецептори естрогену та прогестерону локалізуються в ядрі нормального протокового епітелію молочної залози та в ракових клітинах.

Єдиної системи розрахунку результатів імуногістохімічних (ІГХ) досліджень не існує. Найчастіше використовується система розрахунку H-score. Вона базується на сумарній певних кількостей клітин (%) з різним ступенем позитивної реакції: відсутня реакція = 0; слабка реакція = 1; помірна = 2; виражена = 3. Максимальний рахунок - 300, якщо 100% клітин є ER+ [Ellis, Elston, 1991].

Найбільш цінну інформацію про біологічні властивості РМЗ дає визначення ряду молекулярних маркерів. Прийнято розділяти декілька груп молекулярних маркерів.

1) Ростові фактори.

Ідентифіковано 9 класів рецепторів тирозин-кіназних ростових факторів. До першої групи відносяться рецептори епідермального ростового фактору (EGFR, c-erbB-1), c-erbB2 (Her2/neu), c-erbB3 (HER3), c-erbB4 (HER4). Всі чотири рецептори можуть експресуватися

при РМЗ [Ellis, Elston, 1991]. Мітогенний ефект епідермального фактору росту (с-erbB-1) реалізується через зв'язування із специфічним рецептором EGFR. Він представляє собою трансмембранний глікопротеїд вагою 170 кД з глікозилуванням зовнішнім доменом, відповідальним за зв'язування з лігандом. Активація рецептору індукує клітинний поділ сумісно з іншими ростовими регуляторними сигналами [Ройт и др., 2000; Ellis, Elston, 1991]. Регуляція EGFR остаточно не зрозуміла, але на рівень експресії рецептора у клітинах молочної залози впливають стероїдні гормони [Ройт и др., 2000]. Відмічену стійку зворотно пропорційну залежність між рівнем експресії EGFR та експресії рецепторів естрогену та прогестерону [Ellis, Elston, 1991]. Частота виявлення EGFR при РМЗ складає 15-60%. Існує пряма залежність між рівнем експресії EGFR та розміром пухлини, рівнем інвазії та дисемінації. EGFR розглядається як клінічний маркер поганого прогнозу [Ellis, Elston, 1991].

Протоонкоген с-erbB2 кодує трансмембранний глікопротеїд (her-2neu) масою 190кД подібний за структурою до рецептору епідермального фактору росту. Ген с-erbB2 схожий на ген с-erbB1. Ген локалізується в 17 хромосомі [Ройт и др., 2000; Ellis, Elston, 1991]. Структура EGFR та с-erbB2 ідентична на 40% і обидва рецептори мають однакові ділянки багаті на залишки цистеїну які відповідальні за просторову організацію рецептора та його зв'язування з лігандом [Ройт и др., 2000]. Стимуляція her-2neu призводить до запуску транскрипційних механізмів, які прискорюють проліферацію та ріст клітин і зумовлюють резистентність пухлини до цитостатиків та ендокринотерапії за рахунок втручання у фосфориліацію апоптотичних протеїнів та рецепторів естрогенів. Моноклональні антитіла, які зв'язують та пригнічують активність мутантного с-erbB2, пригнічують пухлинний ріст (трастузумаб). Гіперекспресія онкогена her-2neu спостерігається у 25-30% випадків інфільтруючих карцином молочної залози [DeVita et al., 5th edition on CD-ROM]. Більш висока частота експресії her-2neu (50%) спостерігається при ВПР (особливо при камедокарциномі) та майже 90% при хворобі соска Педжета, грає визначальну роль в прогресії ВПР в інвазивний рак [Park et al., 2006]. Her2/neu є єдиним молекулярним маркером прогнозу, який має власне прогностичне значення незалежно від розміру пухлини, ступеня дисемінації та гормонального статусу [Божок и др., 2005; Eleanor et al., 2006]. Згідно класифікації ступеней ризику рецидиву (St Gallen, 2005), прогностичне значення her2/neu найбільше проявляється в групах із середнім та високим ризиком рецидиву (табл. 1). Автори пропонують за допомогою визначення рівня експресії her2/neu виділяти серед хворих на ранній РМЗ (pN 0) таких, що потребують системної ад'ювантної терапії [Божок и др., 2005]. Ця рекомендація потребує подальшого дослідження та вдосконалення. Експресія her2/neu часто корелюється з прогностично важливими несприятливими ознаками: молодий вік, інфільтративна будова,

високий ступень злоякісності та великі розміри первинної пухлини, метастатичне ураження лімфатичних вузлів [Varga et al., 2004; Park et al., 2005]. Her-2/neu - пухлини частіше є негативними за рецепторами естрогенів та прогестерону. Експресія her-2neu обумовлює ефективність режимів ад'ювантної хіміотерапії що містить антрацикліни (CMF, CMF - VP). Імуногістохімічно рецептор her2/neu виявляється в клітинній мембрані.

2) Гени, асоційовані з РМЗ.

Формування та прогресія злоякісного фенотипу клітин РМЗ пов'язані зі зміною структури та функції протоонкогенів та/або мутацією супресорних генів, таких як р53 [Ройт и др., 2000]. Ген р53(17p13) кодує короткоживучий протеїн р53. Цей білок з молекулярною масою 53кДа локалізується в ядрі та є одним із транскрипційних факторів [Ройт и др., 2000]. На рівні транскрипції р53 регулює: а) ген р21-інгібітор циклін-залежних кіназ, що викликає блокаду клітинного циклу; б) комплекси, що визначають синтез та репарацію ДНК; в) білки, що модулюють апоптоз-Bax, Bad, Bcl-Xs, Bcl, Bid [Якубовская, 2000].

Мутація гена р53 супроводжується синтезом аномального білка р53, що має подовжений період напіврозпаду та імуногістохімічно виявляється як ядерна позитивність за допомогою анти-р53-антитіл. В методичному плані слід підкреслити, що дикий тип р53 - це протеїн з тривалістю напіврозпаду 20 хвилин, а тому вміст його в клітині значно менше чутливості імуногістохімічних методів. Мутантний тип р53 встигає накопичуватися в необхідних для імуногістохімічної ідентифікації кількостях, оскільки має період напіврозпаду 24 години. Саме тому вважається, що імуногістохімічна позитивна реакція на р53 повністю залежить від наявності мутантного типу гена р53 [Robert et al., 1994].

Мутація р53 є найпоширенішим генетичним дефектом при раку різної локалізації й спостерігається приблизно в 20% спорадичних випадків, та в 50% сімейного РМЗ [Божок и др., 2005]. Мутація р53 асоціюється з розвитком синдрому Лі-Фраумені, при якому типовими є поєднання РМЗ з гліомою головного мозку, м'якотканними саркомами різної локалізації, лейкозом [Зотов и др., 2002]. Висока експресія р53 корелює з ростом проліферативної активності, втратою гормональної чутливості, диференціювання, розвитком резистентності до хіміотерапії [Goldhirsch et al., 2005], погіршенням прогнозу [Волченко, 2000; Якубовская, 2000; Божок и др., 2005; Robert et al., 1994].

3) Гени, асоційовані з клітинним циклом.

PCNA (ядерний антиген проліферуючих клітин) представляє собою компонент ДНК-полімерази [Ройт и др., 2000; Путьрський, 2003]. Виявляється в 60% РМЗ [Волченко, 2000; Ellis, Elston, 1991]. Наявність PCNA корелює з позитивною реакцією на her-2neu; сумісна експресія, особливо за наявності метастазів раку до лімфовузлів, різко погіршує прогноз [Волченко, 2000].

Ki-67 представляє собою ядерний протеїновий ком-

Таблиця 1. Категорії ризику рецидиву у прооперованих хворих на РМЗ.

Низький ризик	<i>Відсутність метастазів в лімфовузлі в поєднанні з іншими перерахованими чинниками:</i> - pT <2cm - G 1 - Відсутня перитуморальна емболія судин - Вік >35 років - Her2/ neu (-)
Проміжний ризик	<i>Відсутність метастазів в лімфовузлі + хоча б один з перерахованих чинників:</i> - pT>2 cm - G 2-3 - Перитуморальна емболія судин - Вік < 35 - Ампліфікація гена - Her2/ neu
Високий ризик	<i>Метастази в 1-3 лімфовузла і є ампліфікація Her2/ neu</i>

плекс 345-395 кД, що експресується в усіх фазах клітинного циклу, окрім G 0 і таким чином відображає найважливіший показник проліферативної активності пухлини - її проліферативний пул [Упоров и др., 2000]. Серед інших маркерів проліферативної активності є оптимальним. Індекс Ki-67 у 5 разів вище при РМЗ, ніж при доброякісних новоутвореннях, достовірно збільшується в рецидивних пухлинах та в міру наростання ступеня гістологічної злоякісності [Упоров и др., 2000; DeVita et al., 5th edition on CD-ROM]. Для прогнозування результату лікування має значення не тільки рівень Ki-67, а і динаміка його в процесі терапії. Так високий рівень Ki-67 статистично значимо корелює з ефективністю неoad'ювантної терапії, а його зниження в процесі першого курсу лікування було незалежним фактором, прогнозуючим досягнення значного протипухлинного ефекту та виживаємості [DeVita et al., 5th edition on CD-ROM].

Література

Арзуманов А.С. Современная лучевая диагностика и комплексное лечение больных раком молочной железы с высоким риском прогрессирования.- СПб., 2002.- С.40.
Волченко Н.Н. Морфологические факторы прогноза при раке молочной железы //Росс. онкологический журнал.- 2000.- №3.- С.49-53.
Зотов А.С., Белик Е.О., Чешук В.Е. Мастопатия и рак молочной железы. Краткое руководство.- Киев, 2002.- 93с.
Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы.- СПб., Грифон, 1997.- 254с.
Олійниченко Г.П., Захарцева Л.М. Клиническое значение рецепторов эстрогенов, прогестерона и онкобелка Her2/neu в клетках рака молочной

железы //Онкология.- 2002.- Т.4, №1.- С.33-36.
Прогностические и предсказательные факторы при раке молочной железы /А.А.Божок, В.Ф.Семиглазов, В.В.Семиглазов и др. //Вопр. онкологии.- 2005.- №4.- С.434-444.
Путырский Л.А. Рак молочной железы.- Мн.: Выш. шк., 2003.- 95с.: ил
Ройт А., Бростофф Дж.,Мейл Д. Иммунология. Пер с англ.- М.: Мир, 2000.- 592с., ил.
Семиглазов В.Ф. Современные подходы к гормонотерапии рака молочной железы как отражение патогенеза заболевания //Вопр. онкологии.- 2001.- Т.47.- С.195-199.
Упоров А.В., Семиглазов В.Ф., Пожариский К.М. Иммуногистохимическое изучение клеток рака молочной железы с использованием различных маркеров пролиферации //Архив патологии.- 2000.- №2.- С.26-30.

Якубовская Р.И. Современные представления о молекулярных механизмах канцерогенеза и опухолевой прогрессии как основа для разработки новых методов терапии злокачественных новообразований //Росс. онкологический журнал.- 2000.- №6.- С.42-50.
Caveolin-1 is down-regulated and inversely correlated with HER2 and EGFR expression status in invasive ductal carcinoma of the breast /S-S.Park, J.E.Kim, Y.A.Kim et al. //Histopathology.- 2005.- Volume 47.- P.625-630.
The Impact of HER-2 Status on Local Recurrence in Women with Stage I-II Breast Cancer Treated with Breast-Conserving Therapy /E.R.Eleanor, M.D.Harris, Wei-Ting Hwang et al. // The Breast J.- 2006.- Vol.12.- P.431.
Ellis Elston. Systemic histopathology //The Breast.- 1991.- Vol.13.- P.21.
Goldhirsch A., Glick J.D., Gelber R.D. //

4) Дослідження геному.

В останні роки активно вивчається генна експресія при РМЗ методами мікроаналізу ДНК. Результати цих досліджень можуть використовуватись для прогнозу при РМЗ, вибору адекватної терапії [Божок и др., 2005].

Типи РМЗ за характером експресії генів (за Perou С.М.) [Perou et al., 2000]: люменальний (підтип А та В); базальний (ER-, her2/neu -, EGFR+, CK5/6+) [Reis-Filho et al., 2006]; тип her2/neu (+); група з експресією нормального генного профілю.

Люменальний фенотип характеризується гарними показниками виживаємості. Her-2/neu та базальний фенотипи РМЗ мають найгірші показники виживаємості. Для базального фенотипу ІПР молочної залози досліджено специфічні морфологічні особливості: низький гістологічний ступінь злоякісності (G3), наявність некрозів, вогнища плоскоклітинної метаплазії епітелію, високий мітотичний індекс (>40 патологічних мітозів на 10 полів зору на великому збільшенні), високе ядерно-цитоплазматичне співвідношення [Fulford et al., 2006].

Висновки та перспективи подальших розробок

Лише комплексне використання прогностичних та передбачувальних факторів дозволяє патологу не лише констатувати діагноз клітинного типу, але й визначити індивідуальний прогноз для хворої, обґрунтувати методи системної терапії, оцінити ризик рецидивів після радикального лікування.

Стандартизація лікування РМЗ вимагає і чітких стандартів діагностики, що залежить від всебічного та комплексного патоморфологічного дослідження діагностичного та операційного матеріалу.

- Annals of Oncology.- 2005.- Vol.16.- P.1569-1583.
- Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours /J.S.Reis-Filho, F.Milanezi, D.Steele et al. //Histopathology.- 2006.- Vol.49.- P.10-21.
- HER2 status in pure ductal carcinoma in situ and in the intraductal and invasive components of invasive ductal carcinoma determined by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry /K.Park, S.Han, H.J.Kim et al. //Histopathology.- 2006.- Vol.48.- P.702-707.
- Preferential HER-2/neu overexpression and/or amplification in aggressive histological subtypes of invasive breast cancer /Z.Varga, J.Zhao, C.Ohlschlegel et al. //Histopathology.- 2004.- Vol.44.- P.332-338.
- Perou C.M., Sorlie T., Elsen M.N. Molecular portraits of human breast tumours // Nature.- 2000.- Vol.406.- P.747-752.
- Robert B.Colvin, Atul K.Bhan, Rober T.Mc Cluskey. Diagnostic immunopathology. 2nd ed.Raven Press, LTD.- New York, 1994.- P.23-31.
- Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast / L.G.Fulford, D.F.Easton, J.S.Reis-Filho et al. //Histopathology.- 2006.- Vol.49.- P.22-34.
- V.T.DeVita, Jr.S. Hellman,S.A.Rosenberg. Cancer. Principles & Practice of Oncology.- 5th edition on CD-ROM.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОТОВОКОВОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА (ЧАСТЬ II)

Биктимиров В.В., Андреев С.А., Король Т.М., Король А.П.

Резюме. Представлены результаты анализа и обобщения литературных данных, что касается дифференцированного подхода к выбору методов лечения рака молочной железы основанных на определении предсказывающих факторов, которые коррелируют с ответом на лечение не зависимо от прогноза.

Ключевые слова: рак молочной железы, прогностические факторы, предсказывающие факторы.

CLINICO-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF CANCER OF THE MAMMARY DUCT AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF MORPHOLOGICAL PREDICTIVE FACTORS (PART II)

Victimirov V.V., Andreev S.A., Korol T.M., Korol A.P.

Summary. The results of analysis and generalization of literature data about differential approach of the selection of methods of treatment of the mammary cancer based on the definition of predictive factors were shown.

Key words: cancer of the mammary gland, prognostic factors, predictive factors.