

Мухаметшина Гузель Зиннуровна

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ
ФАКТОРЫ В ОПРЕДЕЛЕНИИ
ПРОГНОЗА И ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

14.01.12 – онкология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Хасанов Рустем Шамильевич

Официальные оппоненты: Доктор медицинских наук, профессор
Ханов Айрат Мидхатович
доктор медицинских наук
Болотина Лариса Владимировна

Ведущая организация: Государственное учреждение Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Российской академии медицинских наук

Защита состоится «_____» _____ 2010 г. в _____ часов на заседании диссертационного Совета Д 208.006.04 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Автореферат разослан «_____» _____ 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета И.Р. Рахматуллина

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Рак молочной железы (РМЖ) – одна из наиболее актуальных проблем современной онкологической практики. При этом наиболее опасным представляется его омоложение. У женщин до 30 лет этот показатель растет и достигает почти 20,0 на 100000 женского населения. Рак молочной железы занимает первое место по частоте возникновения среди женщин и является основной причиной смертности женщин 35–55 лет. Абсолютное число заболевших в России в 2008 году превысило 52 тысячи, умерших - почти 23 тысячи женщин (Чиссов В.И. с соавт., 2010). Показатели смертности в Российской Федерации от различных форм рака молочной железы остаются высокими, составляя около 40% от числа заболевших, в то время как в большинстве стран ЕС и Северной Америке имеется тенденция к снижению смертности от рака молочной железы, где она составляет менее 1/3 от показателя заболеваемости. В России рак молочной железы вышел на четвертое место в структуре общей онкологической заболеваемости и на первое место в заболеваемости злокачественными опухолями женского населения.

Пятилетняя общая выживаемость больных составляет в среднем 65%, однако выживаемость значительно зависит от стадии заболевания. Несмотря на серьезные усилия, направленные на раннюю диагностику и лечение, у значительного числа больных при постановке диагноза врачи выявляют метастатический или неоперабельный местно-распространенный рак молочной железы.

Выделение подтипов рака молочной железы имеет смысл не только для выбора терапии и оценки эффективности лечения, но также для прогнозирования, в том числе длительной выживаемости без развития метастазов. В онкологической практике к группе традиционных прогностических факторов РМЖ относят такие клинические признаки, как

возраст больной, менструальный статус, размер первичного очага, количество пораженных лимфатических узлов, стадия заболевания и гистологический тип опухоли (Лазарев А.Ф. с соавт., 2006). Традиционными прогностическими факторами считаются также морфологические характеристики опухоли. К неблагоприятным признакам относят низкую дифференцировку опухоли, инвазию опухолевыми клетками лимфоидных и кровеносных сосудов.

Однако каждый отдельно взятый фактор не может в полной мере предсказывать клиническое течение рака молочной железы. Исследованию прогностических маркеров в комплексе со всеми подходами, которые обычно доступны в клинической практике, и посвящена данная работа.

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.

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 ее злокачественности, метастатический потенциал и скорость прогрессии являются приоритетной областью молекулярно-генетических исследований в современной онкологии.

В связи с этим на главное место в прогнозировании течения опухолей выходит молекулярная морфопатология, которая учитывает наличие/отсутствие онкогенов и супрессоров опухолевого роста (молекулярно-биологических маркеров) в клетках. 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 дать дополнительную информацию о биологическом поведении опухоли: быстроте ее роста, способности к инвазии и метастазированию, устойчивости к химиопрепаратам. Определение молекулярно-биологических маркеров может дать также информацию о клиническом течении злокачественного процесса и предсказывать химиорезистентность новообразования у отдельно взятого больного. Усиление в последнее время интереса к определению различных молекулярно-биологических маркеров в опухолевой ткани потребовало разработки новых, точных и надежных методов оценки изменений, происходящих в опухолевых клетках.

Однако до сих пор идентификация маркеров для более точного прогноза течения заболевания и выбора адекватной терапии является нерешенной проблемой при раке молочной железы.

Цель исследования

Прогнозирование течения заболевания и определение тактики лечения больных раком молочной железы на основании определения клинических и молекулярно-биологических факторов.

Задачи исследования

1. Оценить частоту экспрессии молекулярно-биологических маркеров при раке молочной железы (HER 2 neu, p53, PS2, Ki 67, CD31, ЭР, ПР) и их совместную корреляцию.
2. Выявить клиничко-патологические особенности у больных раком молочной железы при различных уровнях экспрессии молекулярно-биологических маркеров.
3. Проанализировать общую выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от клиничко-морфологических факторов и молекулярно-биологических характеристик опухоли.

4. Разработать методику многофакторного анализа прогностической значимости молекулярно-биологических маркеров и алгоритм тактики лечения больных раком молочной железы.

Научная новизна

Получены новые научные данные о степени экспрессии молекулярно-биологических маркеров в опухоли при раке молочной железы и их совместной корреляции. Дана научная оценка клинико-патологических особенностей у больных раком молочной железы при различных уровнях экспрессии молекулярно-биологических маркеров в опухоли. Разработана методика многофакторного анализа прогностической значимости молекулярно-биологических маркеров в опухоли при раке молочной железы. Научно обоснована и разработана оптимальная тактика лечения больных раком молочной железы, включающая методы химиотерапии, таргетной терапии, гормонотерапии в зависимости от показателей экспрессии гормонов, гиперэкспрессии белка гена HER2/neu и других молекулярно-биологических факторов прогноза.

Практическая значимость

Данные о корреляции между иммуноморфологическими факторами, позволяют определять тактику лечения больных раком молочной железы, исходя из закономерностей их совместной экспрессии. Определены наиболее значимые в практическом использовании иммуноморфологические факторы.

Применение комплексного подхода к оценке прогностических факторов позволяет прогнозировать отдаленные результаты у больных раком молочной железы. Разработанный алгоритм лекарственной терапии при раке молочной железы позволяет оптимизировать и индивидуализировать подходы к лечению больных с различным прогнозом.

Положения, выносимые на защиту

1. Дифференцированный подход к прогнозированию течения рака молочной железы в зависимости от экспрессии молекулярно-биологических маркеров в опухоли и их корреляции.

2. Определение корреляции между экспрессией молекулярно-биологических маркеров и клинико-морфологическими особенностями у больных раком молочной железы (распространенность опухоли, наличие отдаленных метастазов, связь с менструальным статусом) дает возможность назначения адекватного лечения.

3. Методика многофакторного анализа прогностической значимости молекулярно-биологических маркеров дает возможность прогнозировать выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от различных параметров (клинико-морфологических и молекулярно-биологических).

Внедрение результатов исследования в практику

Исследование молекулярно-биологических маркеров внедрено в диагностический алгоритм исследования больных со злокачественными новообразованиями молочных желез в ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ и в учебный процесс на кафедре онкологии и хирургии ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Апробация работы

Результаты исследований доложены и обсуждены на Российской научно-практической конференции «Высокие технологии в диагностике и лечении рака молочной железы» (Казань, 2007), Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы управления качеством онкологической помощи населению Российской Федерации» (Казань, 2007), Всероссийской конференции «Пути повышения эффективности онкологической службы Российской Федерации» (Москва, 2009), Российском онкологическом

конгрессе (Москва, 2008), на совместном заседании сотрудников кафедры онкологии и хирургии КГМА, кафедры лучевой диагностики КГМУ, кафедры биомедицинской этики, истории медицины с курсом медицинского права КГМА, сотрудников Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ (Казань, 2010).

Постановлением Правительства Российской Федерации № 221 от 10. 03. 2009 года присуждена Премия Правительства России в области науки и техники за 2008 год «За разработку и внедрение в клиническую практику методов прогноза и рациональной лекарственной терапии злокачественных опухолей на основании изучения молекулярно-биологических маркеров».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 работ, 2 из которых в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией.

Личный вклад автора

Автором лично выполнены все клинические и диагностические исследования, сбор, статистическая обработка и анализ полученных результатов, изучена выживаемость в зависимости от клинических и молекулярно- биологических факторов, разработаны рекомендации по тактике лечения.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.12- «Онкология» (медицинские науки). Результаты проведенного исследования соответствуют области данной специальности, конкретно пункту 6 паспорта научной специальности.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций

и списка литературы, включающего в себя 196 источников (30 отечественных и 166 зарубежных). Работа иллюстрирована таблицами, рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Материалом для диссертационной работы явились данные анализа историй болезни, комплексного обследования, хирургического, лучевого лечения и химиотерапии 358 больных раком молочной железы, проходивших обследование и лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере МЗ РТ в 1996–2007 гг. Большая часть пациенток имели локальную стадию заболевания и получили комбинированное лечение, соответствующее стадии заболевания: радикальную операцию, лучевую терапию, химиотерапию, гормонотерапию. Химиотерапия и гормонотерапия назначались без учета иммуногистохимических прогностических факторов. Таким образом, отдаленные результаты лечения этих больных явились важным материалом для оценки факторов прогноза без учета современных возможностей лекарственного лечения. Вторая группа больных (42 пациентки) наряду со стандартным лечением получили таргетную терапию. Сравнение выживаемости этих двух групп дает возможность оценить разницу в эффективности лечения.

Для получения данных о заболеваемости, выживаемости и смертности при раке молочной железы использовались данные Популяционного и Госпитального Канцер-регистров.

Были использованы следующие методы обследования больных:

1. **Общеклинические методы исследования**- осмотр, пальпация, лабораторные исследования; **лучевые методы** - рентгенологические, в том числе рентгеномаммография, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковые, радиоизотопные методы.

2. Иммуногистохимический метод исследования. Определялись - рецепторы стероидных гормонов ЭР, ПР, гиперэкспрессия HER2/neu, Ki 67, p53, CD31. Для выявления гиперэкспрессии HER2 использовался Герцептест, который является оптимальным набором для тестирования гиперэкспрессии HER2 в ткани опухоли, позволяющим минимизировать межлабораторные различия в постановке ИГХ анализа и оценки результата. Иммуногистохимические реакции на парафиновых срезах проводили с помощью систем стрептавидин-биотин (LSAB+ Kit, DakoCytomation), авидин-биотин (Novostain-kit, Novocastra), полимерной системы EnVision+ (DakoCytomation).

3. Данные клинического наблюдения.

Анализировались отдаленные результаты проведенного лечения в зависимости от прогностических иммуногистохимических факторов, стадии заболевания, морфологического типа опухоли.

4. Изучение общей выживаемости.

Пациенты, получившие радикальное лечение, находились на диспансерном наблюдении, проходили обследование 1 раз в три месяца или чаще при наличии жалоб. Для определения отдаленных результатов использовались данные Популяционного и Госпитального регистров.

Техническое обеспечение – спиральный рентгеновский компьютерный томограф третьего поколения Hi Speed Advantage (General Electric, США), плановая гамма-камера MB- 9200 (Венгрия), оснащенная системой обработки Голд-Рада, ультразвуковые сканеры – Лоджик-500 (General Electric), Соно-диагност 360 (Philips), SSD-405 (Hitachi), ALT-1500 (Philips), рентгенологический аппарат Диагност-56 (Philips)

Необходимость использования каждого метода визуализации (рентгенорадиологических, РКТ, УЗИ) определялась индивидуально, в зависимости от клинической ситуации.

Аппаратура ИГХ - морфометрическая станция Leica CTR5000 и программа Leica Qwin Plus.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Параметр	Число больных	
	абс. число, n	%
Состояние менструальной функции:		
Пременопауза	255	71,2
Менопауза	103	28,8
Распространенность опухоли:		
T ₀	0	0,0
T ₁	65	18,2
T ₂	216	60,3
T ₃	24	6,7
T ₄	53	14,8
Статус лимфоузлов:		
N ₀	105	29,3
N ₁	111	31,0
N ₂	128	35,8
N ₃	14	3,9
Наличие отдаленных метастазов:		
M ₀	327	91,3
M ₁	31	8,7
Тип оперативного вмешательства:		
Мастэктомия по Пейти	284	79,3
Мастэктомия по Урбану	5	1,4
Мастэктомия по Холстеду	5	1,4
Подкожная мастэктомия с пластикой	2	0,6
Радикальная секторальная резекция	48	13,4
Секторальная резекция с пластикой	14	3,9
Сочетание операции с парастеральной ЛАЭ	76	21,2
Радиотерапия:		
Предоперационная	237	66,2
Послеоперационная	204	56,9

По состоянию менструальной функции пациентки распределились следующим образом: 71,2% - в пременопаузе и 28,8% женщин были в менопаузе.

Согласно классификации TNM больше половины больных имели распространенность опухоли T2 (60,3%). Опухоль T1 имели 18,2% больных, T3 – 6,7% и T4 – 14,8% больных. Метастазы в регионарных лимфоузлах отсутствовали только у 29,3% больных. Отдаленные метастазы на момент оперативного вмешательства обнаружены у 8,7% больных. На рис. 1 представлены данные о морфологической характеристике опухолей молочной железы.

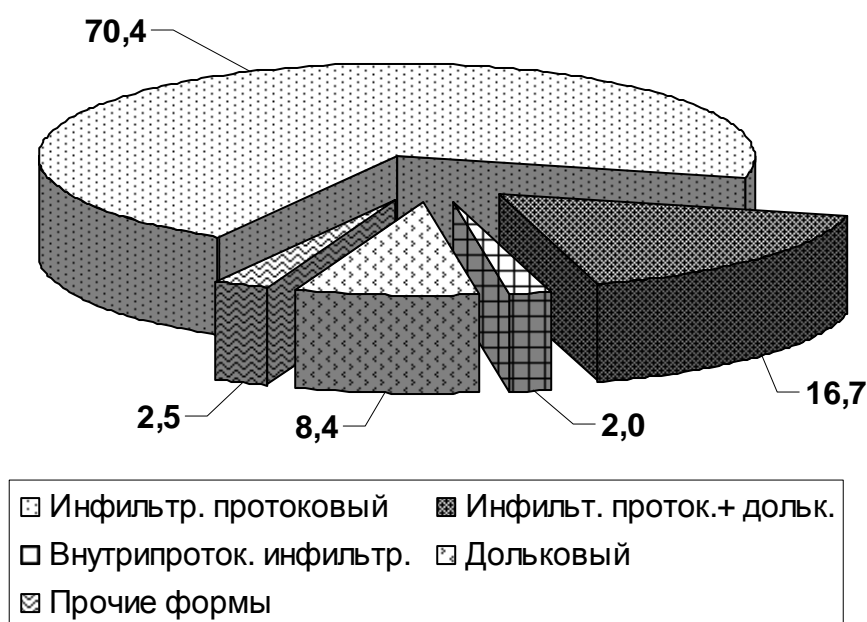


Рис. 1. Морфологическая характеристика опухолей молочной железы, (%)

У большей части больных (70,4%) выявлен инфильтративный протоковый рак, дольковый рак - у 8,4%, смешанная форма рака определена у 16,7% больных. 2,5% женщин имели редкие формы рака молочной железы: болезнь Пэджета, медулярный рак, муцинозную аденокарциному. Прорастание капсулы лимфоузлов обнаружено у 13,4% больных. Эмболы в кровеносных сосудах опухоли найдены у 7,8% больных. Среди больных, получивших радиотерапию до удаления первичной опухоли, 17,8% больных имели I

степень лучевого патоморфоза, 64,3% больных - II степень, 14,3% больных - III степень и 3,5% больных имели IV степень лучевого патоморфоза.

Все больные получили стандартное лечение по поводу соответствующей стадии рака молочной железы, включающее в себя, по показаниям, радикальную операцию, лучевую терапию, химиотерапию, гормонотерапию.

Для разработки методики оценки полученных данных мы использовали неоднородную последовательную процедуру (НПП) распознавания [Гублер Е.В., 1978]. На первом этапе вычисления проводилось исследование дифференциальной информативности признаков, измеренных в ходе обследования пациентов. Это исследование позволило из первоначального набора признаков отобрать для прогностической таблицы наиболее информативные из них. Вошли в таблицу только те признаки, информативность которых была больше 0,4, потому что оставлять признаки с малой информативностью в рабочей таблице нецелесообразно, так как они мало увеличивают общую информативность, удлиняют процедуру и могут увеличить число ошибок. При помощи данной методики определены коэффициенты информативности наиболее значимых факторов для оценки отдаленных результатов. На основе математической обработки было отобрано 12 наиболее информативных признаков, которые позволяют оценивать выживаемость для каждого индивидуально взятого больного. Таким образом, при сумме коэффициентов более 13 прогноз считается благоприятным. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета STATISTICA 6.0. Для сравнения относительных частот применялся критерий χ^2 , для изучения связи номинальных признаков в многопольных таблицах - коэффициент сопряженности признаков, при сравнении показателей выживаемости применялся критерий Log-Rank. Статистически значимые различия считались при $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

Нами была проанализирована экспрессия молекулярно-биологических маркеров в ткани молочной железы и их корреляция с клиническими факторами. Нами установлено, что количество гормоноположительных пациентов отличается в пре- и постменопаузе. В постменопаузе количество гормоноположительных пациентов преобладает (52,4% и 71,8%). В пременопаузе гораздо чаще встречаются пациентки, отрицательные по обоим стероидным рецепторам (47,5% и 28,2%) и, как было нами выявлено, имеющие худший прогноз по выживаемости.

Гиперэкспрессия HER2/neu была выявлена у 24,6% больных, находящихся под наблюдением. Гиперэкспрессия HER2/neu обратно коррелировала с присутствием в опухоли рецепторов эстрадиола и прогестерона. При гиперэкспрессии HER2/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 HER2/neu (7% и 6,7%). Нами выявлено, что среди 98 пациенток, у которых выявлена комбинация отрицательных рецепторов эстрадиола, прогестерона и HER2/neu, 84 человека – в состоянии пременопаузы, что составляет 85,7%, в то время как в целом доля таких пациенток составляет 71,2% ($p < 0,01$). Пациенты, имеющие положительную экспрессию p53, также чаще были гормоннезависимыми.

Была проанализирована зависимость экспрессии молекулярно-биологических маркеров (ЭР, ПР, HER2/neu, p53, Ki-67, PS2 и CD31) от менструального статуса, распространенности опухоли, статуса лимфоузлов, наличия отдаленных метастазов на момент оперативного вмешательства и гистологического строения. Не выявлено статистически значимого различия экспрессии перечисленных молекулярно-биологических факторов от состояния менструальной функции пациенток, размера первичной опухоли,

состояния регионарных лимфатических узлов, наличия отдаленных метастазов, прорастания капсулы лимфатического узла ($p > 0,05$). У пациентов с опухолевыми эмболами в кровеносных сосудах чаще, чем у пациентов без эмболов, обнаруживался положительный HER2/neu статус – 46,4% случаев против 24,3% ($p < 0,05$). Та же тенденция выявлена при отрицательном PS2 – 42,9% случаев против 21,4% ($p < 0,05$). У пациентов, имеющих отдаленные метастазы, на момент операции чаще выявляется умеренный и высокий уровень Ki67 ($p < 0,001$) экспрессия p53, PS2. ($p < 0,01$).

Нами также была проанализирована смертность больных в разных клинических группах. Независимо от стадии заболевания, гистологического варианта опухоли, иммуногистохимических факторов прогноза период наблюдения у женщин в пременопаузе достоверно больше ($p = 0,002$). За отслеженный период из всех женщин, находящихся под наблюдением (358 человек), умерли 153 пациентки (42%). Из них количество умерших в пременопаузе составило 98 человек (38,4%). В постменопаузе умерло 55 человек (53%). В пременопаузе 92 пациентки умерли от прогрессирования рака молочной железы. И только у 6 пациенток причиной смерти явилось сопутствующее заболевание (6%).

В постменопаузе 14 человек умерли от сопутствующей патологии, что составило 25%. Очевидно, что в постменопаузе вероятность наличия тяжелых сопутствующих заболеваний, способных привести к смерти пациентов, намного выше, чем в пременопаузе.

В 7 случаях из всей когорты больных на различных сроках наблюдения развилась вторая локализация злокачественного заболевания. Выживаемость больных так же последовательно уменьшалась по мере увеличения размеров первичной опухоли, увеличения степени поражения регионарных лимфатических узлов. Статистический анализ данных выявил достоверное отличие показателей выживаемости в зависимости от объема оперативного вмешательства ($p < 0,05$). Данное отличие связано с выбором объема оперативного вмешательства в зависимости от размера первичной опухоли.

Так, операции Холстеда и Урбана применялись при местно-распространенных вариантах рака молочной железы и, следовательно, имели худшие отдаленные результаты. И наоборот, радикальная резекция, в том числе с пластикой, выполнялась при начальных стадиях опухолевого процесса.

Статистический анализ изучаемого материала не выявил достоверного отличия показателей выживаемости в зависимости от гистологического варианта опухоли. И только при дольковом раке медиана не была достигнута, поэтому можно сделать вывод, что имеется тенденция к тому, что выживаемость при этом типе рака лучше, чем при других формах. Нами показано, что достоверно ухудшается выживаемость при прорастании капсулы лимфатического узла ($p < 0,001$) и наличии эмболов в кровеносных сосудах ($p < 0,001$).

Интересные данные получены при анализе выживаемости больных в зависимости от экспрессии молекулярно-биологических маркеров. При изолированной оценке только рецепторов эстрадиола разницы в выживаемости не получено ($p > 0,05$). И, наоборот, при анализе выживаемости в зависимости от экспрессии прогестероновых рецепторов выявлено статистически значимое улучшение выживаемости у больных, имеющих положительные рецепторы прогестерона ($p < 0,01$). При оценке совместной экспрессии половых гормонов отмечается статистически значимое улучшение выживаемости у пациенток, положительных по эстрогеновым и прогестероновым рецепторам. Самая низкая выживаемость наблюдается в группе с отрицательными прогестероновыми и эстрогеновыми рецепторами. В группах, где имеется один положительный рецептор, выживаемость лучше при положительных прогестероновых рецепторах.

Таким образом, прогностическая значимость прогестероновых рецепторов в оценке выживаемости имеет большую ценность. При статистической обработке выживаемости в зависимости от экспрессии HER2/neu выявлена существенная разница в выживаемости пациентов. Медиана выживаемости

при гиперэкспрессии HER2/neu более чем в пять раз оказалась меньше, чем у пациенток с отсутствием HER2/neu в опухоли молочной железы ($p < 0,001$).

Для оценки влияния терапии, направленной на фактор HER2/neu, была проанализирована выживаемость пациенток, получивших терапию герцептином в течении 1 года в адьювантном режиме и не получавших данную терапию. Показано, что в группе больных, получавших герцептин разница в выживаемости достоверно выше ($p < 0,0001$).

Как было отмечено ранее, самая низкая выживаемость наблюдается в группе с отрицательными прогестероновыми и эстрогеновыми рецепторами. В связи с этим важно посмотреть разницу в выживаемости у этой группы больных, имеющих гиперэкспрессию HER2/neu и не имеющих ее. Нами было показано, что в группе больных с отрицательными рецепторами половых гормонов с гиперэкспрессией HER2/neu выживаемость существенно хуже ($p < 0,001$). Экспрессия Ki 67, p53, PS2, по нашим данным, не влияет на выживаемость больных и не может быть использована как прогностический фактор.

На основании изучения отдельных прогностических факторов нами проведен многофакторный анализ влияния на выживаемость совокупности этих факторов и степени влияния каждого из них на прогноз рака молочной железы.

Нами была разработана таблица, которая позволяет прогнозировать клиническое течение рака молочной железы на основе иммуноморфологических и клинических факторов. При помощи данной методики определены коэффициенты информативности наиболее значимых факторов для оценки отдаленных результатов.

В таблице 2 представлены результаты проведенных вычислений.

Прогностическая таблица

№	Фактор	Градация фактора	ПК
1.	HER2/neu	Отрицательно	4,3
		Положительно	-7,8
2.	Т (размер опухоли)	1	2,9
		2	1,4
		3	-1,0
		4	-3,0
3.	Гистология	Внутрипротоковый, неинфильтрирующий рак	-3,3
		Инфильтрирующий, протоковый рак	-1,3
		Дольковый рак	3,8
		Инфильтрирующий протоковый и дольковый рак	-2,6
		Медуллярный рак	2,4
4.	Комбинация ЭР и ПР	ЭР- ПР-	-3,1
		ЭР- ПР+	2,6
		ЭР+ ПР-	-0,5
		ЭР+ ПР+	3,5
5.	Проращение капсулы лимфатического узла	Есть	-4,0
		Нет	1,1
6.	ПР	Отрицательно	-2,1
		Положительно	3,5
7.	N	0	2,3
		1	2,0
		2	-1,7
		3	-3,0
8.	Ki67	Высокий уровень	-1,5
		Умеренный уровень	-1,1
		Низкий уровень	2,4
		Отрицательно	2,7
9.	P53	Отрицательно	1,5
		Положительно	-2,4
10.	ЭР	Отрицательно	-1,1
		Положительно	1,6
11.	Операция	Мастэктомия по Пейти	-0,5
		Радикальная секторальная резекция	3,5
12.	Наличие эмболов в кровеносных сосудах	Есть	-4,0
		Нет	1,1

На основе математической обработки было отобрано 12 наиболее информативных признаков, которые позволяют оценивать выживаемость для каждого индивидуально взятого больного. Суммируя коэффициенты, мы получаем цифровое выражение прогноза для каждого пациента.

Используется таблица следующим образом. В ходе осмотра и обследования пациента выясняют градации каждого из признаков, представленных в таблице. Затем складываются прогностические коэффициенты, соответствующие этим градациям.

При уровне ошибки в 5% величина пороговой суммы составляет ± 13 .

Таким образом, при сумме коэффициентов более 13 прогноз считается благоприятным. Из таблицы видна значимость каждого фактора в определении прогноза. Факторами, наиболее значимо ухудшающими прогноз при раке молочной железы, являются гиперэкспрессия HER2/neu, прорастание капсулы лимфатического узла, большой размер первичной опухоли. Полученная таблица позволяет прогнозировать течение заболевания и планировать оптимальное лечение. Из таблицы видна значимость каждого фактора в определении прогноза. Факторами, наиболее значимо ухудшающими прогноз при раке молочной железы, являются гиперэкспрессия HER2/neu, прорастание капсулы лимфатического узла, большой размер первичной опухоли.

Нами разработаны наиболее оптимальные алгоритмы ведения пациенток с учетом клинических и молекулярно-биологических факторов прогноза.

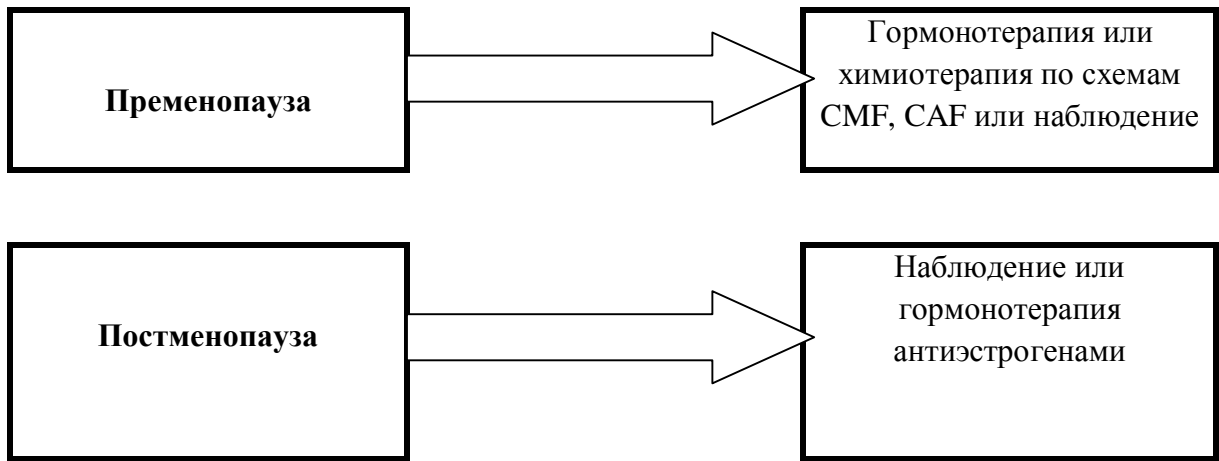


Рис 1. Алгоритм тактики лечения больных РМЖ при благоприятном прогностическом варианте течения заболевания

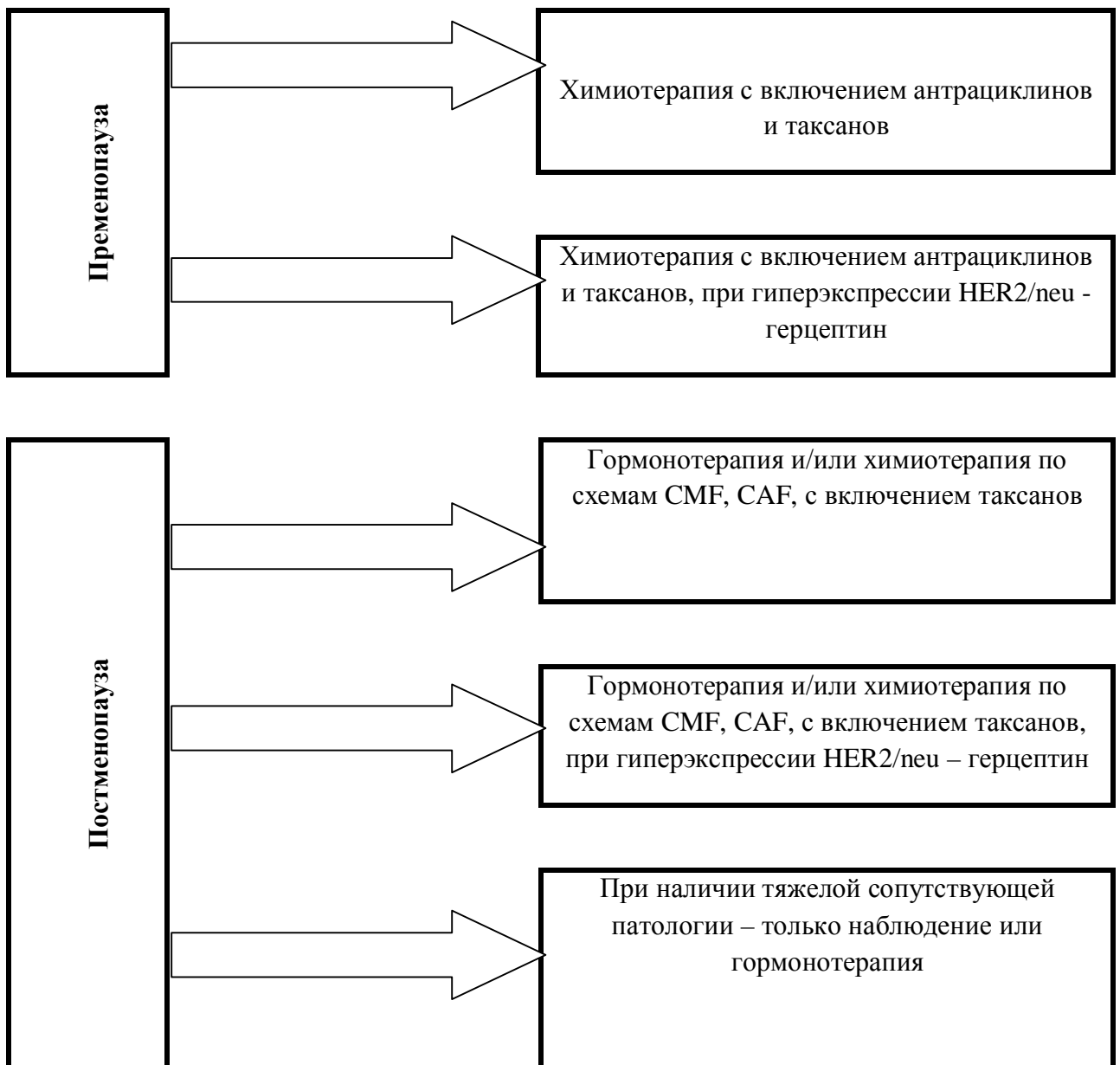


Рис 2. Алгоритм тактики лечения больных РМЖ при неблагоприятном прогностическом варианте течения заболевания

Таким образом, многофакторный анализ влияния молекулярно-биологических маркеров на выживаемость дает возможность не только оценить прогностическую значимость каждого фактора в отдельности, но и, суммируя цифровые значения, прогнозировать клиническую ситуацию и определять оптимальную тактику ведения пациенток. Разработанный алгоритм лекарственной терапии при раке молочной железы позволяет оптимизировать и индивидуализировать подходы к лечению больных с различным прогнозом.

Выводы

1. У больных раком молочной железы в постменопаузе чаще наблюдается положительный эстрогеновый и прогестероновый рецепторный статус, в пременопаузе - чаще отрицательный (в 47,5% случаев) ($p < 0,001$). Частота гиперэкспрессии HER2/neu минимальна, когда имеется хотя бы один положительный гормональный рецептор. При отсутствии рецепторов стероидных гормонов в опухоли в 2 раза чаще встречается HER2/neu негативный статус ($p < 0,05$). При положительном статусе p53 чаще встречается отсутствие рецепторов стероидных гормонов. Не выявлено корреляции между экспрессией HER2/neu и p53.

2 Экспрессия HER2/neu, p53, Ps2, Ki 67, СД 31, наличие рецепторов стероидных гормонов не зависят от состояния менструальной функции, размеров первичной опухоли, степени поражения регионарных лимфатических узлов, прорастания капсулы лимфатического узла. При наличии эмболов в кровеносных сосудах достоверно чаще выявляется положительный HER2/neu статус и отрицательный PS2. При метастатическом раке молочной железы чаще выявляется экспрессия p53 ($P < 0,01$), Ps2 ($P < 0,001$), Ki67 ($P < 0,001$), что может свидетельствовать об участии этих факторов в генерализации заболевания.

3. 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.

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).

4. Использование многофакторного анализа прогностической значимости молекулярно-биологических 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.

Практические рекомендации

1. При планировании тактики лечения больных раком молочной железы необходима комплексная оценка клинических и иммуноморфологических данных. При недостаточности иммуноморфологических параметров допустимо составление тактики лечения, исходя из закономерностей совместной экспрессии факторов.

2. При прогнозировании неблагоприятного исхода заболевания у больных раком молочной железы в пременопаузе рекомендуется применять химиотерапию с включением таксанов и антрациклинов. При наличии признаков гормональной чувствительности применяются ингибиторы ароматазы. В группе благоприятного прогноза в пременопаузе применяется химиотерапия по схеме CMF или антрациклинсодержащие режимы.

3. В постменопаузе в группе благоприятного прогноза может быть достаточной тактика наблюдения или гормональная терапия антиэстрогенами. При неблагоприятном прогнозе рекомендуется применять агрессивные режимы химиотерапии, включающие таксаны и антрациклины. Но при высоком риске декомпенсации сопутствующих заболеваний в

постменопаузе оправдан отказ от агрессивных режимов химиотерапии, так как риск смерти от соматических заболеваний в этой группе больных высок.

4. При наличии гиперэкспрессии HER2/neu в группе пременопаузы и постменопаузы рекомендовано применять терапию герцептином в течении 1 года.

Список работ опубликованных по теме диссертации

1. Diagnostic and prognostic markers in breast cancer (immunohistochemical trial) /S. Petrov, G. Moukhametshina, R. Minullina, N.Balatenco, F. Mazitova, R. Khasanov //18 European Congress of Pathology. – Berlin, 2001. – P.558.

2. Иммуногистохимическое выявление некоторых биомаркеров рака молочной железы: анализ 414 наблюдений / С.В. Петров, Н.В. Балатенко, Г.И. Винокурова, Ф.М. Мазитова, Г.А. Раскин, Г.З. Мухаметшина, Е.М. Ганошенко, И.Г. Гатаулин //Российский Биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2. – № 1. – С. 8–9.

3. Новые направления и разработки в онкоморфологии // Н.В.Балатенко, Г.И. Винокурова, Ф.М. Мазитова, Г.З. Мухаметшина, Г.А. Раскин, Е.М. Ганошенко, И.Г. Гатаулин // Материалы 9-й научной конференции. - Москва, РОНЦ им Н.И.Блохина РАМН. – 2003. – С. 42–43.

4. Мухаметшина, Г.З. Корреляционная зависимость факторов прогноза с клиническим течением заболевания у больных раком молочной железы /Г.З.Мухаметшина, Р.Ш. Хасанов, И.А. Гилязутдинов //Практическая медицина. – 2006. - № 3(17). – С. 7.

5. Мухаметшина Г.З. Гиперэкспрессия белка C-ERB2/ HER2/neu и прогноз течения рака желудка / Г.З. Мухаметшина, Ф.Х. Мухаметгалеева, С.В. Петров // Онкология сегодня. Успехи и перспективы. - Казань, 2006.-С 181.

6. Корреляционная зависимость иммуногистохимических факторов прогноза с клиническим течением заболевания у больных раком молочной

железы /Г.З. Мухаметшина, Р.Ш. Хасанов, И.А. Гилязутдинов, Л.Г. Карпенко // Онкология сегодня. Успехи и перспективы. – Казань, 2006. – С. 181–182.

7. Адьювантная терапия рака молочной железы /Г.З.Мухаметшина, Р.Ш. Хасанов, А.М. Гимранов, А.Х. Исмагилов //Ремедиум. «Онкология». – 2007. - июль/август – С. 23.

8. Исследование факторов прогноза рака молочной железы /Г.З. Мухаметшина, Р.Ш. Хасанов, И.А. Гилязутдинов, Л.Г. Карпенко // Материалы Российской научно-практической конференции «Высокие технологии в диагностике и лечении рака молочной железы». – Казань, 2007. – С. 68.

9. Рецепторы стероидных гормонов, а также HER2/neu как факторы прогноза местно-распространенного рака молочной железы // А.Х. Исмагилов, Р.Ш. Хасанов, М.Ф. Мухамадеев, А.М. Гимранов, И.В. Овчинникова, И.Ф. Мухамадеев, Г.З. Мухаметшина // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы управления качеством онкологической помощи населению Российской Федерации». – Казань, 2007. – С. 68–71.

10. Применение Золаты на фоне эндокринной терапии Фемарой у больных диссеминированным раком молочной железы с метастазами в кости. Итоги программы SFEM345CRU02 /М.М. Константинова, Л.К. Овчинникова, Н.Н. Ломакин, М.Г. Галеев, Э.Ш. Неретина, Г.З. Мухаметшина, Ф.Х. Мухаметгалеева // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы управления качеством онкологической помощи населению Российской Федерации». – Казань, 2007. – С. 79–83.

11. Мухаметшина, Г.З. О необходимости тестирования рака молочной железы на онкоген HER2/neu для подбора наиболее оптимального режима химиотерапевтического лечения / Г.З. Мухаметшина, Р.Ш. Хасанов, Л.Г. Карпенко // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы управления качеством

онкологической помощи населению Российской Федерации». – Казань, 2007. – С. 127–129.

12. Мухаметшина, Г.З. Купирование нейротоксических осложнений при проведении химиотерапии у больных раком молочной железы / Г.З. Мухаметшина, Р.Ш. Хасанов, Л.Г.Карпенко // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Сопроводительная терапия в онкологии». – Пермь, 2007. – С. 41–43.

13. Корреляция факторов прогноза с клиническим течением рака молочной железы / Г.З. Мухаметшина, Р.Ш. Хасанов, И.А. Гилязутдинов, К.Т. Шакиров //Российский Биотерапевтический журнал. – 2007. – № 1. – Т. 6. – С. 69.

14. Диагностические возможности и ограничения иммуногистохимического анализа в клинической онкологии / Н.В. Балатенко, С.В. Петров, Г.З. Мухаметшина, Ф.М. Мазитова, А.А. Кузьмин, А.Н. Рудык, С.В. Зинченко, Л.Г. Карпенко, Р.Ш. Хасанов //Материалы 12-го Российского онкологического конгресса.– М, 2008. – С. 117–120.

15. Мухаметшина, Г.З. Необходимость исследования факторов прогноза рака молочной железы / Г.З. Мухаметшина, Р.Ш. Хасанов, Л.Г. Карпенко //Материалы Всероссийской конференции «Пути повышения эффективности онкологической службы Российской Федерации». – 2009. – С. 138–141.

16. Зависимость клинического течения рака молочной железы от молекулярно-биологических факторов прогноза/ Р.Ш. Хасанов, Г.З. Мухаметшина, И.А. Гилязутдинов, Л.Г. Карпенко// Материалы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ. - Душанбе, 2010.-С.158.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РМЖ– рак молочной железы

ХТ - химиотерапия

ЛТ – лучевая терапия

РЭ- рецепторы эстрогена

ПР- рецепторы прогестерона

ГКСФ- гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ПМО – плотность микрососудов опухоли

СМФ- циклофосфан, метотрексат, фторурацил.

САФ – циклофосфан, доксорубин, фторурацил.

ЕС- эпирубин, циклофосфан.

VEGF- сосудисто- эндотелиальный фактор роста.

ИГХ- иммуногистохимия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ОСГ- остеосцинтиграфия

ОГК- органы грудной клетки

РКТ- рентгеновская компьютерная томография

НПП- неоднородная последовательная процедура

МТС –метастазы

ПК – прогностический коэффициент