

УДК 618.19–006–037

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА P53 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н. Ф. Шуруп, Т. Ю. Погорелая, С. В. Заплатина

*Запорожский государственный медицинский университет,
Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины*

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF P53 EXPRESSION IN PATIENTS, SUFFERING MAMMARY GLAND CANCER

N. F. Shchuburov, T. Yu. Pogorelaya, S. V. Zaplatina

РЕФЕРАТ

Изучено прогностическое значение экспрессии белка p53 в клетках опухоли у больных раком грудной железы (РГЖ). Чем выше экспрессия мутантного белка типа p53 в опухоли, тем более агрессивно поведение РГЖ, а также худшие показатели общей и безрецидивной выживаемости пациенток, следовательно, хуже прогноз.

Ключевые слова: рак грудной железы; белок p53, показатели общей и безрецидивной выживаемости.

SUMMARY

Prognostic significance of p53 expression in tumoral cells was studied in patients, suffering mammary gland cancer (MGC). The higher p53 mutative type expression in the tumor, the more aggressive is MGC development, the indices of general and disease-free survival are poorer, so prognosis is poorer as well.

Key words: mammary gland cancer; p53, indices of general and disease-free survival.

Рак грудной железы (РГЖ) — одно из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин [1]. Актуальна проблема персонификации лечения больных РГЖ. В последние годы большое внимание уделяют молекулярным и клеточным маркерам, характеризующим биологические свойства эпителия опухоли. Одним из таких маркеров является маркер апоптоза опухоли белок p53. Его экспрессию определяют примерно в 11–55% наблюдений инвазивного РГЖ [2]. Белок p53 — продукт гена-супрессора, регулирующего прохождение клетки по клеточному циклу; при необходимости репарации ДНК он тормозит пролиферацию клеток. Основная функция гена p53 — регуляция процессов деления клетки и контроль стабильности генома. Мутации гена p53 обуславливают сверхэкспрессию этого белка, который выявляют иммуногистохимическим методом с помощью антител к p53 [3].

Исследователи отмечают высокую корреляцию между статусом p53 и исходом заболевания. Так, накопление мутантного p53 свидетельствует об агрессивном течении РГЖ, более коротком безметастазном и безрецидивном периоде, худшем прогнозе и необходимости более "жесткой" терапии [4–7]. Однако в некоторых исследованиях не выявлено ухудшение прогноза при экспрессии p53. Результаты изучения роли p53 как предиктора ответа на цитотоксические агенты в адьювантной или неадьювантной терапии еще более противоречивы [2].

Цель исследования: изучить прогностическое значение экспрессии белка p53 у больных РГЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 434 пациентки, у которых диагностирован РГЖ в стадии T1–2N0–1M0. Больным проведено лечение в Запорожском областном клиническом онкологическом диспансере в 2004–2011 гг. У всех пациентов диагноз подтвержден данными гистологического исследования (*табл. 1*).

Експрессию мутантного белка p53 в опухоли определяли иммуногистохимическим методом (клон DO-7). Результаты реакции с антигенами, имеющими ядерную локализацию, оценивали по системе подсчета histochemical score (С. В. Петров, Н. Т. Райхлин, 2004). Система подсчета включает интенсивность окраски по 3-балльной шкале и долю окрашенных клеток и представляет собой сумму произведения процентов, отражающих долю клеток с различной интенсивностью окраски, на балл, соответствующий интенсивности реакции.

Позитивный результат отмечали при окрашивании ядер опухолевых клеток более 10%, слабое окрашивание ядер (+) — 10–30%, умеренное окрашивание (++) — 31–50%, интенсивное окрашивание ядер клеток (+++) — более 50%. Лечение начинали с оперативного вмешательства: секторальной резекции грудной железы и регионарной лимфаденэктомии, либо радикальной резекции, радикальной мастэктомии в модификации Маддена, Пейти — Дайсона. Всем пациенткам проведено комбинированное или комплексное лечение по показаниям, в соответствии с существующими стандартами лечения. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием коэффициента корреляции, метода Каплана — Майера, программы Microsoft Office Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучены экспрессия p53-онкопротеина в опухолях грудной железы у пациенток различного возраста и связь показателей общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости больных при наличии в опухоли экспрессии белка p53. Все пациентки, в зависимости от уровня экспрессии белка, распределены на четыре группы: в 1-й группе уровень экспрессии составил от 0 до 10%, во 2-й группе — от 10 до 30%, в 3-й группе — от 31 до 50%, в 4-й группе — более 50% (табл. 2).

Экспрессия белка p53 выявлена более чем в 50% исследованных образцов РГЖ, что соответствует данным литературы о высокой частоте мутаций гена p53 в опухолях различной локализации, включая злокачественные новообразования грудной железы [2]. По данным статистического анализа, установлена обратная корреляционная связь экспрессии p53 ($r = -0,83$) с показателями ОВ пациенток с РГЖ. Аналогичные результаты приведены в литературе [4–7].

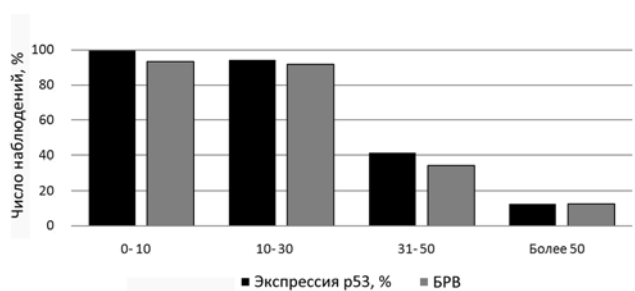
БРВ и ОВ оценивали с помощью метода Каплана — Майера. Установлено, что, чем ниже уровень экспрессии белка p53, тем выше ОВ ($P < 0,05$). Так, у пациенток при уровне экспрессии не выше 10% ОВ составила 99,5%; в группе больных, у которых этот показатель был самым высоким (более 50%), продолжительность жизни была наименьшей — 12,5%; при

Таблица 1. Гистологический тип РГЖ

Гистологический тип РГЖ	Число больных	
	абс.	%
Дольковый инфильтрирующий	112	26
Внутрипротоковый неинфильтрирующий	7	2
Протоковый инфильтрирующий	214	49
Скиррозный	90	21
Мозговидный	11	3

Таблица 2. Уровень экспрессии белка p53 в опухоли РГЖ по данным иммуногистохимических исследований

Экспрессия белка p53 в опухоли, %	Число больных	
	абс.	%
0 до 10	191	44
10 – 30	107	24,65
31 – 50	29	6,7
Более 50	107	24,65



Показатели пятилетней ОВ и БРВ у больных РГЖ в зависимости от уровня экспрессии p53.

уровне экспрессии p53 от 10 до 30% показатель составил 94,4%, 31–50% — 41,4%.

Отмечена связь БРВ с уровнем экспрессии белка p53. У больных при наиболее низкой экспрессии p53 (от 0 до 10%) БРВ составила 93,2%, от 10 до 30% — 91,7%, при более высоких показателях экспрессии p53 от 31 до 50% и более 50% — соответственно 34,5 и 12,5% (см. рисунок).

Таким образом, чем выше в опухоли экспрессия мутантного белка типа p53, тем более агрессивно течение РГЖ, более низкие показатели БРВ и ОВ и, следовательно, хуже прогноз, что необходимо учитывать при выборе схемы лечения.

ВЫВОДЫ

1. Экспрессия белка p53 является независимым прогностическим фактором у больных с опухолями грудной железы.

2. Установлена обратная корреляционная зависимость между экспрессией p53 и показателями выживаемости пациентов при РГЖ.

3. При повышении уровня экспрессии p53 у больных РГЖ отмечено значительное уменьшение показателей БРВ и ОВ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кулигина Е. Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы / Е. Ш. Кулигина // *Практ. онкология.* — 2010. — Т. 11, № 4. — С. 203 — 204.
2. Evaluation of the prognostic and predictive value of p53 and Bcl-2 in breast cancer patients participating in a randomized study with dose-dense sequential adjuvant chemotherapy / V. Malamou-Mitsi, H. Gogas, U. Dafni [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2006. — Vol. 17, N 10. — P. 1504 — 1511.
3. King S. A. Expression and mutation analysis of the p53 gene in uterine papillary serous carcinoma / S. A. King, A. A. Adas, V. A. LiVolsi // *Cancer.* — 1995. — Vol. 75. — P. 2700 — 2705
4. Ермилова В. Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы / В. Д. Ермилова // *Практ. онкология.* — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 15 — 20.
5. Герштейн Е. С. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы / Е. С. Герштейн, Н. Е. Кушлинский // *Там же.* — С. 38— 44.
6. Бондарева В. А. Значение прогностических маркеров опухолевой прогрессии Ki- 67 и p53 в опухолях молочной железы / В. А. Бондарева, И. С. Шпонька // *Морфология.* — 2007. — Т. 1, № 1. — С. 40 — 44.
7. Prognostic implications of p53 and bcl-2 expression in 108 women with stage two breast cancer / R. McLaughlin, D. O'Hanlon, T. McHale [et. al.] // *Int. J. Med. Sci.* — 2001. — Vol. 170, N 1. — P. 11 — 13.



НАУКОВО-МЕДИЧНЕ ВИДАВНИЦТВО «ЛІГА - ІНФОРМ»

Медичне видавництво «ЛІГА-ІНФОРМ» (м. Київ) запрошує до співпраці авторів медичної літератури.
Ми беремо на себе всі турботи про Вашу монографію: від редагування та створення оригінал-макету до поліграфічного виконання.

Видавництво, створене на базі журналу «Клінічна хірургія», допоможе видати книги з медицини, підручники, атласи, монографії.

Медичне видавництво «ЛІГА-ІНФОРМ» запрошує до взаємовигідної співпраці також фармацевтичні компанії, які займаються виробництвом, розповсюдженням і просуванням на ринок України лікарських засобів, медичного устаткування, компанії фармацевтичної промисловості (організації та представництва).



ТОВ «Ліга-Інформ», 03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30.
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 1678 від 04.02.04.