

**М.В. Артеменко,
О.І. Асєєв,
І.М. Бондаренко,
В.Ф. Завізіон**

ЗАКОНОМІРНОСТІ МЕТАСТАЗУВАННЯ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ БІОЛОГІЧНОЇ АГРЕСИВНОСТІ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра онкології і медичної радіології
(зав. – д. мед. н., проф. І. М. Бондаренко)

Ключові слова: рак молочної залози, метастази, імуногістохімія, біологічна агресія
Key words: mammary breast cancer, metastases, immunohistochemistry, aggression

Резюме. Отдаленные метастазы рака молочной железы (РМЖ) являются одним из решающих факторов для прогноза течения процесса и выбора тактики лечения. Целью работы было изучить закономерности метастазирования РМЖ в зависимости от иммуногистохимических показателей биологической агрессивности. Исследование базируется на изучении клинических данных 94 больных на РМЖ (все больные – женщины в возрасте от 29 до 74 лет). Данные иммуногистохимических исследований отбирались ретроспективно из архивных историй болезни. Были выделены четыре группы больных: с люминальным А, с люминальным В подтипом и раком молочной железы с тройным негативным рецепторным статусом (ТНРМЖ), которые насчитывали по 25 пациенток каждая, группа пациенток с гиперэкспрессией Her-2/neu состояла из 19 пациенток. По результатам исследования чаще всего отдаленными метастазами, в порядке убывания, поражались: отдаленные лимфатические узлы, легкие, кости, печень. Метастазы в регионарные лимфатические узлы чаще встречались у пациенток с люминальным А типом опухоли, а реже у пациенток с ТНРМЖ. Различий по частоте поражения отдаленных лимфатических узлов, легких и печени в изучаемых группах не выявлено. Практически в два раза чаще местный рецидив, после радикального лечения, наблюдался у пациенток с HER2+ подтипом и ТНРМЖ. Проведенный иерархический кластерный анализ дал возможность выявить тенденцию влияния статуса ER и PR на развитие метастатического процесса, в то время как статус Her-2/neu имеет несколько меньшее влияние.

Summary. Presence of distant metastases in breast cancer patients is one of the main factors for the prognosis and choice of treatment tactics. The aim of the work was to learn patterns of relationship between innidiation of breast cancer and immunohistochemistry (IHC) status of estrogens receptors (ER), progesterone receptors (PR), Her2/neu and biological aggressiveness. The work is based on clinical data of 94 patients with breast cancer (all patients are females aged from 29 to 74 years). IHC data of ER, PR, Her2/neu status were taken retrospectively from the archived case-histories. Four groups of patients were formed: with luminal A, with luminal B and triple negative breast cancer (TNBC), 25 patients in each group. Group with Her2/neu overexpression of breast cancer consisted of 19 patients. According to research results, frequency rate of remote metastases appearance in different organs was the following: distant lymphatic nodes, lungs, bones and liver. Metastases into regional lymphatic nodes were present more often in patients with luminal A subtype and the lowest rate was in patients with triple negative breast cancer. There were no differences in frequency of the involved remote lymphatic nodes, lungs and liver in the studied groups of patients. Almost twice frequente by a local relapse was observed in patients with Her2/neu+ subtype and TNBC after radical treatment. Conducted hierarchical cluster analysis allowed to found a tendency of influence of ER and PgR status on development of metastatic process, while Her2/neu status has somewhat less influence.

У країнах СНД щорічно реєструється понад 50 тисяч нових випадків раку молочної залози (РМЗ), а смертність від даної патології займає перше місце [1, 6, 7, 8, 9, 11].

В Україні РМЗ займає перше місце серед онкологічних захворювань у жінок [1, 7, 8, 9, 13, 15]. Згідно з даними національного канцер-реєстру за 2007-2008 рр., захворюваність на РМЗ становила 57 випадків на 100 тис. жіночого населення і продовжує зростати [11]. Близько 20,0% хворих в Україні не отримують спеціального лікування, що значно зменшує тривалість життя [13].

Незважаючи на проведення комплексного або комбінованого лікування у більшості хворих РМЗ, майже в 50% випадків виникають рецидиви або віддалені метастази [1, 3, 8]. За даними Європейської спілки онкологів, що були надані в 2007 році в St.Gallen, до 85% рецидивів розвиваються протягом перших п'яти років після виявлення хвороби [7, 10].

Незважаючи на великий прогрес за минулі роки в ад'ювантному лікуванні РМЗ, в істотної кількості пацієнок продовжує розвиватись метастатична хвороба [1, 3, 8, 16]. До того ж, залишається відсоток жінок, у яких діагностована розповсюджена хвороба *de novo* [8].

У сучасних роботах науковці засвідчують, що РМЗ супроводжується високою летальністю внаслідок значної кількості метастатичних форм [4, 8].

Метастатичний РМЗ відносять до поліетіологічних захворювань із складним багатофакторним патогенезом [8, 9].

Як відмічає Singletary S.E. et al. (2003), клінічні симптоми, пов'язані із критеріями T і N за системою TNM, також мають прогностичне значення. На думку проф. Семіглазова В.Ф. (2007), стандартні прогностичні фактори повинні містити в собі стадії клінічних і патоморфологічних проявів, стан лімфатичних вузлів (ЛВ) і розмір пухлини.

Частота ураження ЛВ прямо корелює з розміром первинної пухлини: як зазначає С.І. Ranaboldo et al. (1993), у хворих із пухлиною, яка не пальпується, ураження ЛВ спостерігається в 22%, з тією, що пальпується, – в 41% випадків, і тільки 6% хворих з розміром пухлини до 10 мм мали метастази в ЛВ. За даними Н. Hauser et al. (1992), метастатичні ураження ЛВ спостерігалися при T1 в 23%, при T2 в 47%, при T3 в 77% і при T4 в 86% випадків.

Віддалені метастази при РМЗ є одним із вирішальних факторів для прогнозу перебігу процесу і вибору тактики лікування. На сучасному етапі розвитку онкології РМЗ із віддаленими метастазами вважається невиліковною хворобою [7, 8, 10]. За даними останніх багатоцентрових досліджень, досягти повного одужання вдається

лише в поодиноких випадках, що складає не більше 1% серед загальної популяції хворих [3].

P. Glare et al. (2008) засвідчує, що проведені дослідження виділяють локалізацію метастазів як незалежний ключовий, прогностичний фактор для загальної виживаності при метастатичному РМЗ [12]. Хворі з ураженням вісцеральних органів мають гірший прогноз [7, 10]. Зокрема, метастази в печінці є сильним чинником прогнозу, який відповідає меншим показникам загальної виживаності в декількох багатоцентрових дослідженнях [8]. K. Dunphy et al. (2005) установили, що хворі на РМЗ IV стадії з гормон-нечутливими пухлинами і з метастазами в печінці мали в три рази меншу медіану виживаності [12].

Ще в 1962 році Холдін С.Л. відмічав, що кістки є однією з найчастіших локалізацій віддалених метастазів РМЗ [4]. Із цим пов'язана необхідність скринінгу метастатичного ураження кісток за допомогою радіонуклідного сканування. Ураження кістки пухлинними клітками починається з кісткового мозку, тому визначення клітин РМЗ у кістковому мозку за допомогою моноклональних антитіл має значення фактора поганого прогнозу [2].

Незважаючи на те, що локалізація метастазів – важливий фактор, прогностична цінність кількості метастазів не ясна. Цей фактор не демонстрував незалежний вплив на загальну виживаність у ряді багатофакторних досліджень.

Ріст захворюваності та частота інвалідизації хворих на РМЗ зумовлює необхідність пошуку нових діагностичних заходів та прогностичних маркерів, спрямованих на раннє встановлення захворювання, оптимізацію та індивідуалізацію лікування пацієнок з метою подальшого підвищення якості життя хворих та їх фізичної і соціальної реабілітації [9]. Тому підвищення ефективності лікування метастатичного РМЗ є актуальною проблемою клінічної онкології.

Мета роботи – вивчити закономірності метастазування РМЗ у залежності від імуногістохімічних (ІГХ) показників біологічної агресивності.

Завдання дослідження – проаналізувати поширеність і локалізацію метастазів РМЗ у залежності від ІГХ-показників біологічної агресивності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вивчені результати імуногістохімічних досліджень пухлин у 94 хворих на РМЗ.

Усі хворі – жінки віком від 29 до 74 на момент перших анамнестичних проявів хвороби. Середній вік хворих становить $50,9 \pm 1,05$ року. Детальна характеристика хворих за віком

наступна: жінок віком до 30 років – 1 (1%); від 31 до 40 – 15 (16%); від 41 до 50 – 28 (30%); від 51 до 60 – 33 (35%); від 61 до 70 – 15 (16%); понад 71 – 2 (2%) пацієнтки.

Усі хворі на момент аналізу історії хвороби мали метастатичний РМЗ та хоча б одну лінію лікування (хіміо- або гормонотерапії) в анамнезі.

На момент перших проявів захворювання у репродуктивному віці були 37 (39%) хворих, в менопаузі – 57 (61%).

Ураження правої молочної залози мали 33 (35%) пацієнтки, лівої – 61 (65%).

За стадією хвороби на момент первинної діагностики хворі розподілилися таким чином: з I стадією 8 (8,5%) хворих, з II – 40 (42,5%), з III – 20 (21,3%), з IV – 26 (27,7%).

Вузлову форму раку мали 84 (89%) пацієнтки, дифузну – 10 (11%). У 6 (6%) хворих у процесі спостереження з'являлися нові осередки пухлини (внутрішньоорганні метастази) в ураженій молочній залозі.

Гістологічна характеристика пухлин наступна: протоковий рак мали 42 (44,68%) пацієнтки, часточковий – 8 (8,51%) пацієнток, часточково-протоковий – 4 (4,255%), медулярний – 4 (4,255%), залозистий – 1 (1,06%), неуточнена карцинома – 23 (24,47%), інші гістологічні варіанти мали 12 (12,77%) пацієнток.

За ступенем злоякісності (G) хворі розподілилися таким чином: G2 було наявним у 31 (33%) хворої, G3 – у 32 (34%), G4 – у 1 (1%), неуточненим G залишилося у 30 (32%) пацієнток.

Стандартне імуногістохімічне дослідження включало визначення рецепторів естрогенів (EP), прогестерону (PP) та епідермального фактору росту людини II типу (Her-2/neu).

У дослідження були включені чотири групи хворих з приблизно однаковою кількістю пацієнток у кожній. Дані імуногістохімічних досліджень відбиралися ретроспективно з архівних історій хвороб. Групи хворих з люмінальним А підтипом (EP та/або PP +, Her-2/neu +), з люмінальним В підтипом (EP та/або PP +, Her-2/neu -) та потрібно негативним раком молочної залози (ПНРМЗ) (EP та PP -, Her-2/neu -) нараховували по 25 (по 26,6%) пацієнток кожна. Група хворих з гіперекспресією Her-2/neu (HER2+) (EP та PP -, Her-2/neu +) складалася з 19 (20,2%) хворих. Позитивним Her-2/neu статус вважався у разі експресії рецепторів епідермального фактору росту ++ та +++.

У зв'язку з відсутністю генетичних досліджень пухлин ми змушені були сформувати групу з потрійними негативними рецепторами, у яку, як відомо, входять базальноподібний та ПНРМЗ.

Хірургічне лікування в анамнезі мали 62 (66%) хворі, з них у радикальному обсязі – 59 (95% від загальної кількості прооперованих), паліативне – 3 (5% від загальної кількості прооперованих).

Усім хворим у процесі обстеження, лікування та подальшого спостереження проводилися дослідження розповсюдженості пухлини за допомогою комп'ютерної томографії та остеосцинтиграфії.

Контроль відповіді пухлини на лікування проводився за системою RECIST 1.0.

Вивчалися такі показники, як: наявність місцевого рецидиву, наявність та кількість метастазів у регіонарні ЛВ (РЛВ), у віддалені ЛВ (ВЛВ), метастази у кістки, печінку, легені (окремо – метастатичного плевриту), головний мозок, підшкірні (у т.ч. метастази у шкіру) метастази, метастатичне ураження іпсилатеральної та контралатеральної молочної залози, наявність інших вогнищевих уражень, які могли мати метастатичне походження.

Результати дослідження були проаналізовані за допомогою стандартних методів статистичної обробки інформації, що включали непараметричні критерії оцінки достовірності (ксі-квадрат), кореляційний та ієрархічний кластерний аналіз [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Первинно-метастатичний РМЗ спостерігався у 26 (28%) пацієнтів. Решта хворих мала рецидивний метастазуючий РМЗ.

Так, із 25 обстежених пацієнтів з люмінальним А підтипом РМЗ 72 % хворих мали метастатичне ураження РЛВ, у 92% були уражені ВЛВ, 68% хворих мали метастази в кістках, 36% – в печінці, 76 % – в легенях, 8% – в шкірі.

У хворих з люмінальним В підтипом пухлини метастази у РЛВ мали місце у 56% випадків, метастази у ВЛВ були у 88% хворих, у кістки – 56%, у печінку – 28%, у легені 60%, в шкіру – 4%.

У хворих з HER2+ підтипом метастази в РЛВ були у 37% випадків, ВЛВ – у 79%, кістки були пошкоджені метастазами у 58% хворих, печінка – у 37%, легені – у 58%, шкіра – у 16%.

У разі ПНРМЗ РЛВ були уражені у 36% випадків, ВЛВ – в 96%, метастази в кістках виявлялися в 52%, в печінці – у 28%, в легенях – 64%, в шкірі – в 12%.

Загалом, метастази в РЛВ були виявлені у 48 (52%) пацієнтів, у ВЛВ – у 84 (89%) пацієнтів, в печінку – у 30 (32%) пацієнтів, в легені – у 61 (65%) пацієнтки, в кістки – у 55 (59%) пацієнток (рис. 1).

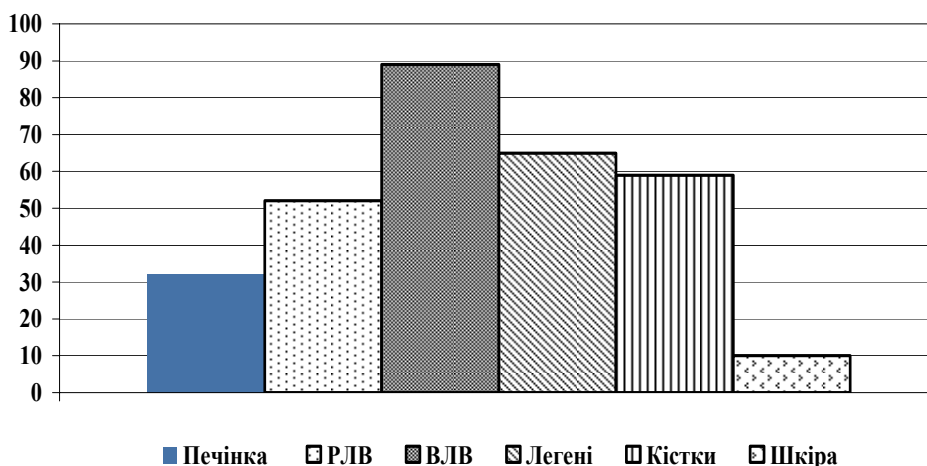


Рис. 1. Частота метастатичного ураження органів у досліджуваних пацієнтів

У 16 пацієток зі стадією ІІВ, у 7 пацієток зі стадією ІІА, у 4 зі стадією ІІВ та у 1 зі стадією ІІС була виконана регіонарна лімфаденектомія, тому первинну кількість метастатично уражених РЛВ у цих хворих за даними медичної документації оцінити неможливо. Бралися до уваги тільки ЛВ, виявлені на момент констатації метастатичного раку.

Як видно з рисунку 2, у разі люмінального А підтипу пухлини частота ураження РЛВ є найбільш високою. Дещо рідше РЛВ уражуються у разі люмінального В підтипу пухлини. Частота ураження РЛВ у групах хворих з HER2+ під-

типом та з ПНРМЗ є значно нижчою та приблизно однаковою.

З рисунку 3 видно, що частота ураження ВЛВ є приблизно однаковою в групах з люмінальним А, люмінальним В та ПНРМЗ, та є дещо нижчою у групі з HER2+ підтипом.

Рисунок 4 показує, що у хворих з люмінальним А підтипом пухлини частота ураження кісток є найбільш високою. Дещо рідше та приблизно однаково кістки уражаються у пацієнтів з люмінальним В підтипом, HER2+ підтипом та ПНРМЗ ($0,05 < p < 0,1$, тест ксі-квадрат).

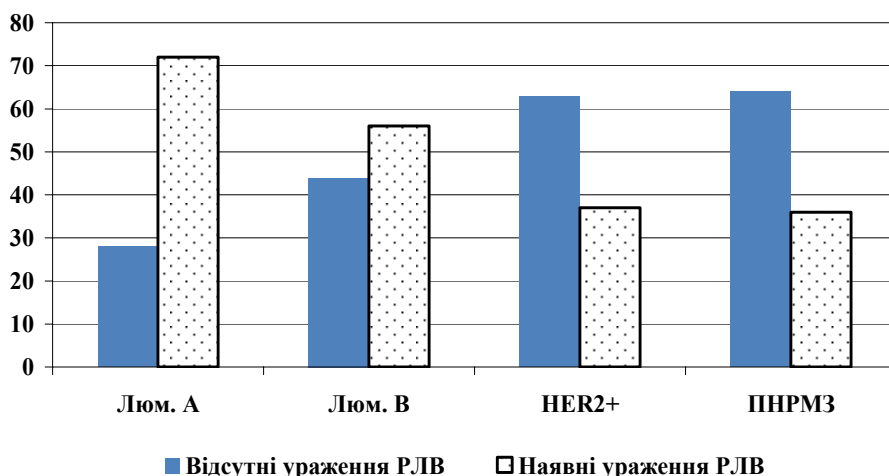


Рис. 2. Частота метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів в залежності від підтипу раку молочної залози ($p < 0,05$, тест ксі-квадрат)

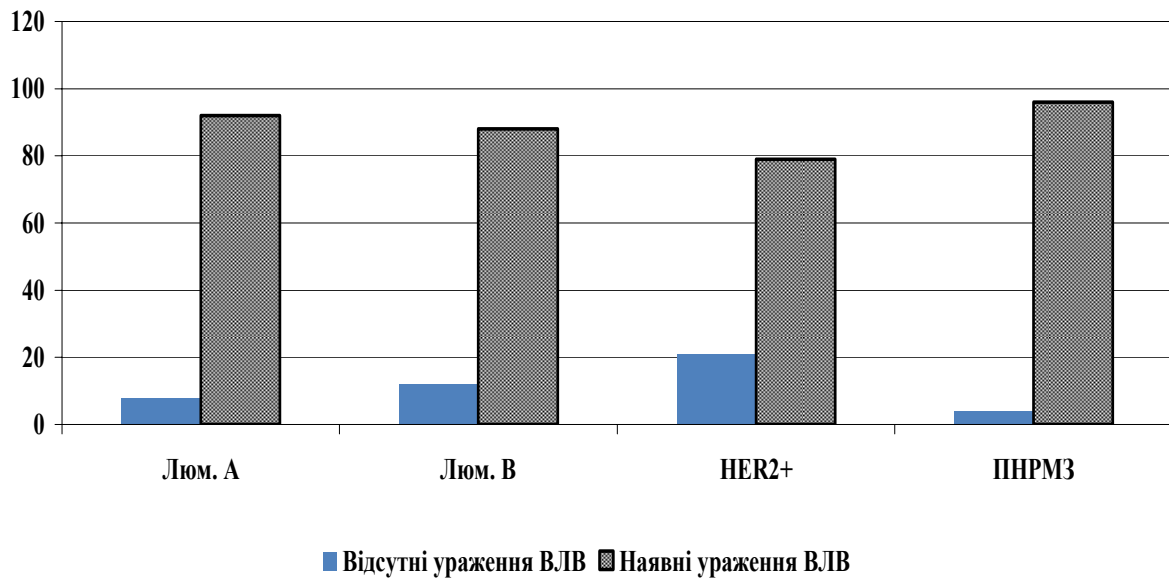


Рис. 3. Частота метастатичного ураження віддалених лімфатичних вузлів у залежності від підтипу раку молочної залози ($p < 0,1$, тест ксі-квадрат)

Аналогічною є ситуація при метастазуванні РМЗ до легенів: найбільша частота ураження легенів спостерігається у хворих з люмінальним А підтипом пухлини, в той час як пацієнти з люмінальним В підтипом, HER2+ підтипом та ПНРМЗ мають дещо менший та приблизно однаковий відсоток метастатичного ураження легенів ($0,05 < p < 0,1$, тест ксі-квадрат) (рис. 4).

При аналізі метастазування РМЗ до печінки встановлено, що пацієнти з люмінальним А та з HER2+ підтипом мають приблизно однакову частоту ураження метастазами печінки, в той час як пацієнти з люмінальним В підтипом та ПНРМЗ теж мають приблизно однакову частоту ураження, але дещо меншу за пацієнтів попередніх груп ($0,05 < p < 0,1$, тест ксі-квадрат) (рис. 4).

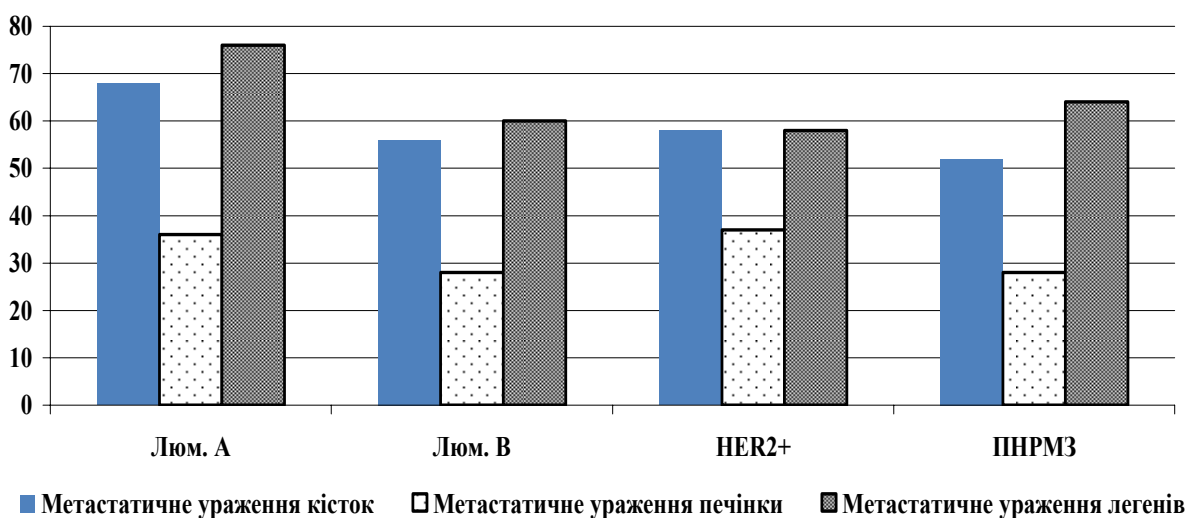


Рис. 4. Частота метастатичного ураження кісток, печінки та легенів у залежності від підтипу раку молочної залози

Частота місцевого рецидиву після радикального лікування в досліджуваних групах складала 42,4% (місцевий рецидив було виявлено у 25 хворих з 59 радикально прооперованих).

У залежності від підтипу пухлини кількість випадків місцевого рецидиву після радикального

лікування розподілилася наступним чином (рис.5): частіше за все місцевий рецидив спостерігався у пацієток з HER2+ підтипом та ПНРМЗ (58,3% та 56,3% відповідно), значно рідше те приблизно однаково місцевий рецидив спостерігався у пацієток з люмінальним А та В підтипами (33,3% і 25% відповідно).

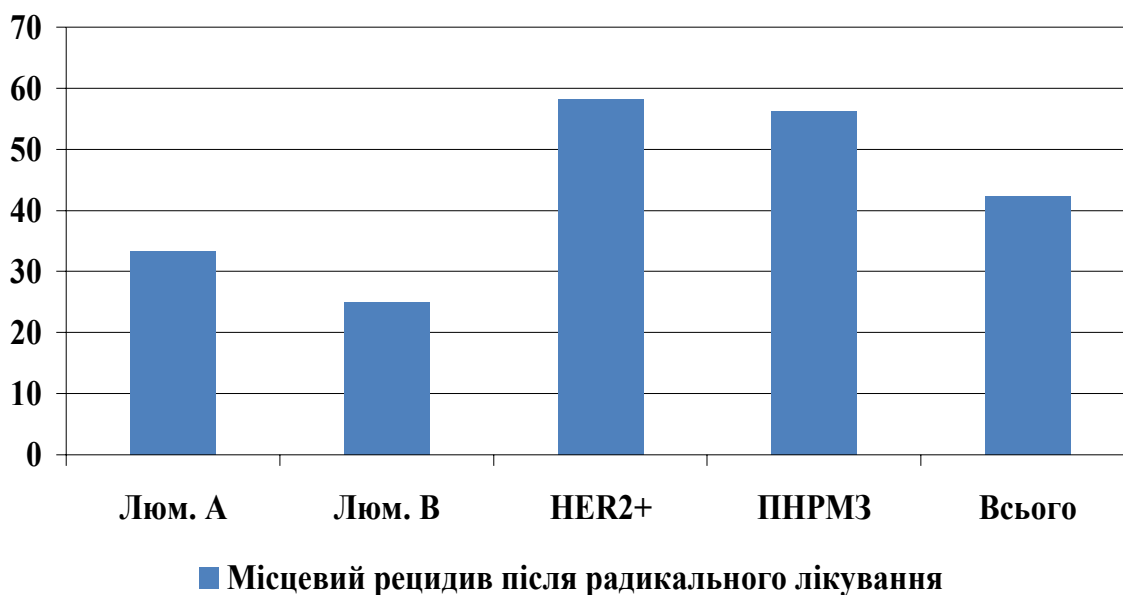


Рис. 5. Частота місцевого рецидиву після радикального лікування в залежності від підтипу пухлини ($p < 0,05$, тест ксі-квадрат)

Проведений кластерний ієрархічний аналіз засвідчив наявність певних закономірностей метастазування РМЗ в залежності від ІГХ-типу первинної пухлини. Отримані дані, які надані на дендрограмі (рис. 6), наочно відображають, що пацієтки згруповані в дві основні групи (провідним фактором кластеризації є наявність ураження та кількість уражених РЛВ). Так, всі хворі з ПНРМЗ і більшість хворих з HER2+ підтипом (із негативним статусом ЕР і ПР) мали схожі метастатичні ураження (100% з ПНРМЗ, 55% з гіперекспресією Her-2/neu), тоді як хворі з люмінальним А підтипом і люмінальним В підтипом (із позитивним статусом ЕР і ПР) і 45% хворих з HER2+ підтипом були згруповані окремо. Аналіз результатів засвідчив цікаву тенденцію щодо впливу статусу ЕР і ПР на розвиток метастатичного процесу при РМЗ, з іншого боку, статус Her-2/neu має дещо менший вплив.

ПІДСУМОК

Найчастіше віддаленими метастазами в порядку спадання вражаються: ВЛВ, легені, кістки, печінка. Метастази в РЛВ найчастіше зустрічалися у хворих з люмінальним А типом пухлини та рідше – у хворих з ПНРМЗ. Відмінностей у частоті ураження ВЛВ, легенів та печінки у вивчених групах хворих не виявлено. Майже вдвічі частіше місцевий рецидив після радикального лікування спостерігався у пацієток з HER2+ підтипом та ПНРМЗ. За даними, отриманими за допомогою кластерного ієрархічного аналізу, виявлена тенденція щодо впливу статусу ЕР і ПР на розвиток метастатичного процесу, в той час як статус Her-2/neu має дещо менший вплив.

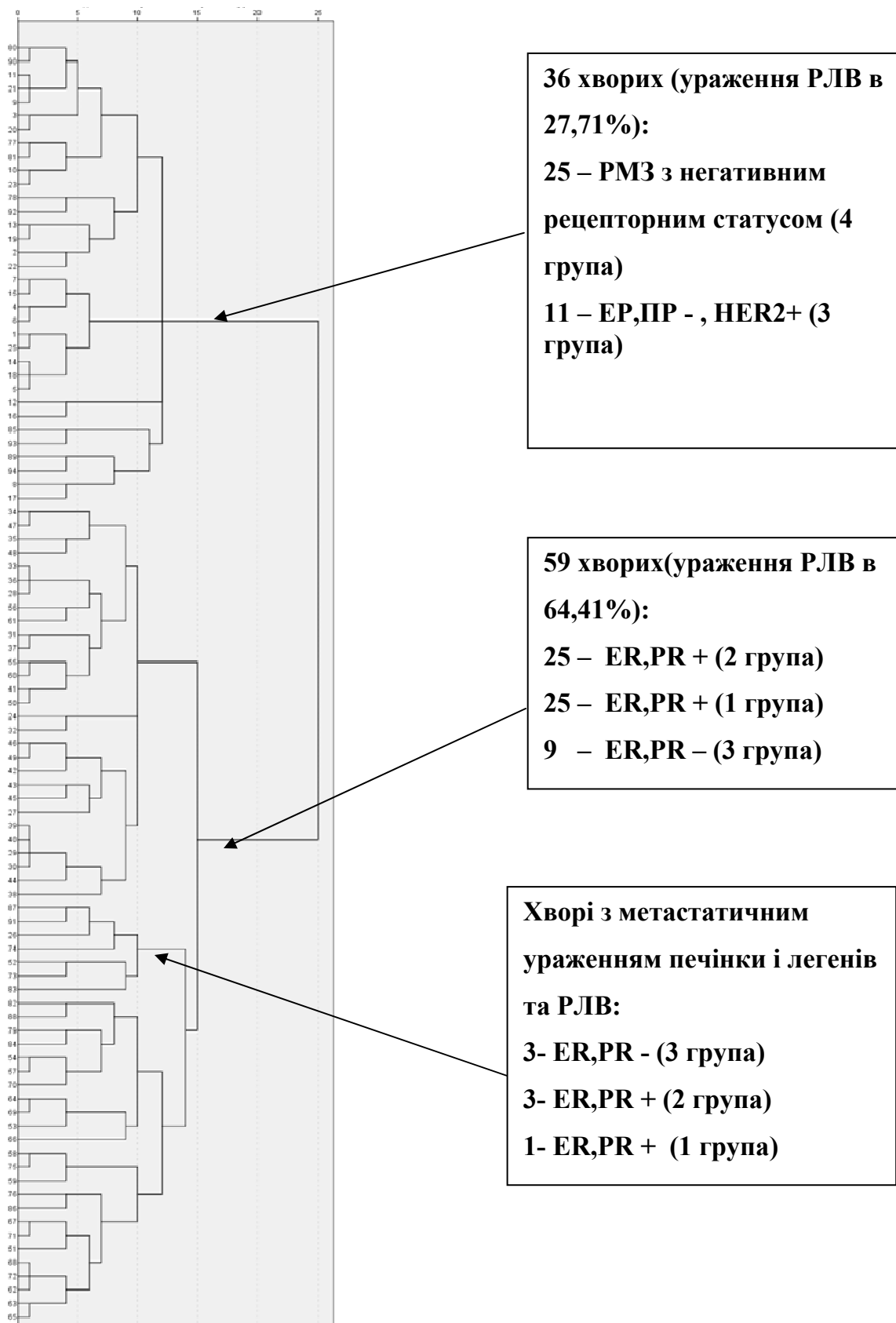


Рис. 6. Дендрограма з використанням методу міжгрупових зв'язків

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бондар Г.В. Первинно-неоперабельний рак молочної залози: Монографія / Г.В. Бондар, І.Є. Седаков, В.Г. Шлопов – Донецьк: Каштан, 2005. – 348 с.
2. Бондарева В.О. Значення прогностичних маркерів пухлинної прогресії Ki-67 і P53 у пухлинах молочної залози / В.О. Бондарева, І.С. Шпонька // Морфологія. – 2007.- №1.- С.40-44.
3. Бондаренко І.М. Дослідження факторів прогнозу ефективності гормонотерапії метастатичного раку молочної залози у хворих в менопаузі / І.М. Бондаренко, О.І. Асєєв, К.О. Дмитренко // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2008. – Вип. XXI, № 1. – С.8-14.
4. Бондаренко І.М. Вплив гормонального статусу пухлини на ефективність хіміотерапії метастатичного раку молочної залози у хворих в менопаузі / І.М. Бондаренко, О.І. Асєєв // Проблеми сучасної науки і освіти.-2009.- №2.- С.49-52.
5. Бююль А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей / А. Бююль, П. Цефель. – СПб.: ДиаСофт, 2002.- 608с.
6. Добренький М.Н. Молекулярно-биологические и биохимические факторы прогноза при раке молочной железы (обзор литературы) / М.Н. Добренький, А.М.Добренький // Вестник РНЦРР Минздрава России.- 2005.- №5. – С. 20-26.
7. Думанский Ю.В.О лечении местных рецидивов рака молочной железы / Ю.В. Думанский, И.Е. Седаков, С.О. Алиева // Злоякісні новоутворення.-К., 2002. – Вип. 2. – С.56-57.
8. Завизион В.Ф. Пути улучшения результатов органосохраняющего лечения больных раком молочной железы / В.Ф. Завизион, В.А.Коссэ, В.Е.Машталер // Онкологія.- 2001. – Т.3, № 2-3.- С. 119-125.
9. Ковальов О.О. Тканинні маркери як прогностичні фактори новоутворень та об'єкт таргетної терапії / О.О. Ковальов, М. П. Мельничук // Запорозький мед. журнал. - 2006. - № 1. - С. 92-96.
10. Поповская Т.Н. Молекулярно-генетические исследования при раке молочной железы / Т.Н. Поповская, В.Г. Власенко // Міжнар. мед. журнал.- 2010.- №1.- С. 79-83.
11. Рак в Україні 2007-2008. Захворюванність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюлетень національного канцер-реєстру України. – К., 2009. – №10. – 73 с.
12. Рак грудної залози: Класифікації TNM. Рекомендації ESMO. Міжнародні консенсуси. Режими медикаментозної терапії / [упоряд.: Я.В. Шпарик]. – Львів: Галицька видавнича спілка, 2007. – 172с.
13. Седаков И.Е. Рак молочной железы: факторы риска, закономерности прогрессирования заболевания / И.Е. Седаков, А.Ю. Шалькова // Харківська хірургічна школа. - 2003. - №4. - С.71-74.
14. Семиглазов В.Ф. Скрининг рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов // Материалы VIII Рос. онкологического конгресса.- М.: Изд. Группа РОНЦ им.Н.Н.Блохина, 2004.- С.101-105.
15. Щепотин И.Б. Современные подходы к диагностике и лечению больных раком молочной железы / И.Б. Щепотин, В. Е. Чешук // Мистецтво лікування.- 2004.- № 10(16).- С.45-51.
16. Progress and Promise: Highlights of the International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer / A. Goldhirsch, W.C. Wood, R.D. Gelber [et al.] // Ann. Oncol. – 2007. – Vol. 18, N 7. – P. 1133-1144.

