

Прогностические и предикативные факторы рака грудной железы

А.Э. Абасов, Э.Э. Кязимов, А.З. Дербендова

Национальный онкологический центр, г. Баку

Исследование и расследование прогностических и предикативных факторов при раке грудной железы играет главную роль в выборе соответствующего и более эффективно-го метода лечения, необходимого для будущего пациента.

Ключевые слова: рак грудной железы, рецепторы, прогностические факторы, выбор эффективного метода лечения.

Несмотря на быстрое развитие науки и техники и их непосредственное влияние на развитие медицины в последние годы, рак грудной железы по-прежнему занимает лидирующие позиции среди онкологических заболеваний у женщин, впоследствии приводящих к летальному исходу. Конечно, современные методы обследования и лечения, а также использование лекарственных средств значительно снизило количество рецидивов и смертельных исходов у этих пациенток. В частности, после установления диагноза принятие оптимальных решений с учетом прогностических и предикативных факторов для выбора лечебной тактики, несомненно, положительно влияет на результаты.

В настоящее время можно перечислить следующие показатели, которые были клинически доказаны и нашли отражение в международных рекомендациях: **размер опухоли, повреждение подмышечных или сентинельных лимфоузлов, лимфатическая/васкулярная инвазия, возраст пациента, гистологическая степень/grade, гистологические субтипы, ответ на неoadьювантное лечение, эстроген (ЭР) и прогестерон (ПР) Her-2/neu, CA 15-3, Ki 67, p53 и т.д.**

К самым наиболее важным из предикативных факторов, влияющих на метод и конкретность лечения, относятся: **ЭР и ПР, HER-2/ neu, uPA (активатор плазминогена урокиназного типа)/PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена), ki 67, BRCA-1/2 (мутация гена), P53, Oncotype DX, MammaPrint, Mamostat, cyp2d6 и т.д.**

Прогностические факторы дают информацию о будущем развитии болезни, ее агрессивности, инвазии и вероятности образования метастазов и т.д. Рутинное патологическое исследование является необходимым условием

для определения прогноза рака грудной железы. Размер опухоли и повреждение лимфоузлов находятся в обратной пропорциональной зависимости от показателей пятилетней выживаемости. Показатель смертности у пациенток с повреждением регионарных лимфатических узлов в 4–8 раз больше, чем у тех, у кого такое повреждение отсутствует (табл. 1).

У пациентов с поврежденными регионарными лимфатическими узлами было выявлено существенное изменение пятилетней выживаемости в зависимости от количества поврежденных лимфатических узлов (табл. 2).

Некоторые гистологические субтипы (например: тубулярный, муцинозный (коллоидный), папиллярный) заболевания являются фактором более благоприятного прогноза.

ЭР, ПР, HER-2: эти рецепторы являются самыми важными как прогностическими, так и предикативными факторами, в настоящее время превратившиеся в рутинное обследование и выявляемые посредством иммуногистологического обследования при раке грудной железы. Молекулярная классификация рака грудной железы была создана на основе этих факторов (табл. 3).

У пациентов с положительными ЭР и ПР общая выживаемость выше по сравнению с теми пациентами, у кого данные показатели являются отрицательными. Это признается хорошим прогностическим фактором и таким пациентам в обязательном порядке предикативно назначают антиэстрогенное лечение.

Her-2/neu является членом семьи HER и в 20% случаев встречается их амплификация или высокая экспрессия. Выявление этих рецепторов в опухолевой ткани оценивается 3-балльной системой. Если результат будет оценен 3 баллами (score), то такой результат считается «положительным» (score3). Положительность рецепторов Her-2 считается прогностически плохим и информирует нас о более агрессивном развитии болезни по сравнению с «отрицательными» показателями. Показания препарата «target» – Trastuzumab, бло-

Таблица 1

Пятилетняя выживаемость в зависимости от размера опухоли

Размер опухоли (см)	Количество больных	Негативные лимфоузлы	Выживаемость (5 лет, %)
<0,05	339	99,2	96,2
0,5-0,9	996	98,3	94,8
1,0-1,9	6984	90,6	85,8
2,0-2,9	7282	92,3	84,3
3,0-3,9	4329	86,2	77,0
4,0-4,9	2112	84,6	70,3
>5,0	2698	82,2	62,7

Таблица 2

Пятилетняя выживаемость в зависимости от количества поврежденных лимфоузлов

Количество поврежденных лимфоузлов	Показатель 5-летней выживаемости, %
0	83
1-3	73
4-9	46
≥10	28

Биологическая классификация РГЖ

Рецепторы	Люминальный А	Люминальный В	Her-2 положительный	Базальный (Basal like)	Трипл негатив (triple negative)
ЭР, ПР	+	+			
	Высокая экспрессия	Средняя экспрессия			
HER-2/neu	-	+/-	+	-	-
Особенности	Ki 67 ≤14% P53-13%	Ki67 ≥14% P53-40%	Her-3(+) P53-71%	CK5/6(+) EGFR(+) P53-80%	CK5/6(-) EGFR(-) P53-33%

катор HER-2-рецептора используют как в адъювантном, так и в метастатическом режиме. В результате проведенных исследований было установлено, что препарат Trastuzumab уменьшает риск образования рецидива на 50%.

P53 – tumor suppressor gen: ген p53 и его белок выполняют важные функции в процессе контроля клеточного цикла и участвуют в апоптозе. Мутация p53 или высокая экспрессия белка p53 является одним из факторов, характеризующих нарушение апоптоза, агрессивность опухоли и резистентность на полихимиотерапию и радиотерапию. У пациентов с этой мутацией эффективность тамоксифена была более низкой (Berns et al., 1998). Наблюдались более эффективные результаты относительно цитостатиков: как паклитаксел, карбоплатин, цисплатин (Hawkins et al., 1996; Wahl et al., 1996). Несмотря на резистентность радиотерапии, исследования показали, что рецидив реже наблюдался у тех пациентов, которые получали радиотерапию (Jansson et al., 1995; Silvestrini et al., 1997). Предполагается, что у этих пациентов полихимиотерапия и радиотерапия действуют на апоптоз посредством сигнальных путей вне зависимости от p53 (Clarke et al., 1993) (reviewed in Beck & Dalton 1997).

BRCA 1/2-мутация гена: мутацию BRCA 1 можно обнаружить в 17q21, а мутацию BRCA 2 в 13q13 хромосомах. Риск образования рака молочной железы у женщин и мужчин, у которых были обнаружены эти мутации, в 5 раз выше, чем у остальных. У 50–65% женщин до 70 лет с мутацией BRCA 1 развивается рак молочной железы, а у 35–46% женщин – рак яичника. А у 40–57% женщин с мутацией BRCA 2 встречается рак молочной железы, 13–23% женщин – рак яичников. Рак молочной железы, связанный с BRCA 1/2-мутацией, в большинстве случаев находится на продвинутой стадии, является инфильтративной, дуктальной карциномой, 90% – трипл-негативной. Трипл-негативный рак встречается у 10% пациентов: у них обнаруживается высокая экспрессия Ki67 и P53, CK5/6(+) базальная форма, высокое гематогенное метастазирование. По этой причине является прогностически плохим фактором. Мутация репарационных генов ДНК вызывает атипичность деления клеток у пациентов и поэтому эффективность алкилирующих химиотерапевтических препаратов, воздействующих на ДНК, достаточно высока (например: платиновые препараты).

CYP2D6 (sitoxrom p4502d6) – это один из ферментов, который обеспечивает превращение тамоксифена в активный метаболит. У некоторых людей обнаруживается дефицит фермента в результате генетических мутаций в организме. Из-за неэффек-

тивности тамоксифена у таких больных появляется необходимость замены его другим антиэстрогенным препаратом. По результатам проведенных опытов было установлено, что у пациентов, принимающих антидепрессант циплорам, эффективность тамоксифена была низкой ввиду его метаболизма с CYP2D6.

uPA/PAЭ-1 uPA (активатор плазминогена урокиназного типа) / PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена): uPA – это протеаз, играющий решающую роль в инвазии и метастазе рака. При прикреплении к рецептору превращает плазмоген в плазмин и обеспечивает активизацию экстрацеллюлярной матрицы, необходимой для инвазии. Наблюдается высокая концентрация в плазме и в опухолевой ткани ингибитора uPA – PAI-1. Это является плохим прогнозом при раке молочной железы. Его низкая концентрация считается хорошим прогнозом у больных с негативными лимфоузлами и показывает низкую эффективность химиотерапии у гормонположительных пациентов.

Анализ мультигена Oncotype DX: является анализом 21-го гена, проводится у ЭР+-пациентов, оценивает риск рецидивности болезни и считается предикативным обследованием, прогнозирующим наличие или отсутствие эффективности химиотерапии и РТ. Результаты обследования оценивают системой 0–100 RS (recurrens score):

1. RS ≤18 – малый риск: только адъювантная гормонотерапия.
2. RS 18–30 – средний риск: адъювантная гормонотерапия или ПХТ+гормонотерапия.
3. RS ≥31 – высокий риск: адъювантная комбинированная ПХТ и гормонотерапия.

В рекомендациях NCCN и ASCO относится к рутинным обследованиям.

Tecm MammaPrint: является анализом 70-го гена. Проводится у больных с раком молочной железы на начальной стадии: T1-2; N 0-3 (+) и ЭР+ или ЭР–. Оценивает риск рецидива в первые 10 лет. Определяет высокий или низкий уровень рецидивности. У пациентов с высокими прогностическими показателями пятилетняя выживаемость равняется 95%, а с низкими показателями – 60%.

Tecm Mammostrat: определение существующих 5 генов при раке молочной железы: P53, HTF9C, CEACAM5, NDRG1, SLC7A5. Проводится на начальной стадии и у ЭР+-пациентов. «Risk index score» вычисляется: высокий, удовлетворительный, низкий уровень (score). На основе полученных результатов и с учетом риска рецидива назначают тактику лечения.

Прогностичні та предикативні фактори раку грудної залози

А.Е. Асадов, Е.Е. Кязимов, А.З. Дербендова

Дослідження та розслідування прогностичних і предикативних факторів раку грудної залози відіграє головну роль у виборі відповідного та ефективного методу лікування, необхідного для майбутнього пацієнта.

Ключові слова: рак грудної залози, рецептори, прогностичні фактори, вибір ефективного методу лікування.

Prognostic and predictive factors of breast cancer

A.E. Abasov, E.E. Kazimov, A.Z. Darbandova

It is very important detailed investigation and examination of predictive and prognostic factors which has an indispensable role in the choice of more appropriate and effective treatment tactics for patients with breast cancer.

Key words: breast cancer, receptors, prognostic factors.

Сведения об авторах

Абасов Асиф Эхтирам оглы – Национальный онкологический центр, AZ1011, г. Баку, Зардаби Гасанбека 79В.
E-mail: abasov74@mail.ru

Казимов Эльхан Эльдар оглы – Национальный онкологический центр, AZ1011, г. Баку, Зардаби Гасанбека 79В

Дербендова Айнура Захид кызы – Национальный онкологический центр, AZ1011, г. Баку, Зардаби Гасанбека 79В

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Journal of Breast Health, 2012, Vol. 8, № 4.
2. Peppercorn J, Perou CM, Carey LA. Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. Cancer Invest 2008 ;26:1–10. (PMID:18181038)
3. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer. 1989; 63(1): 181–7.
4. Perou MC. Molecular Stratification of Triple-Negative Breast Cancers. The Oncologist 2010; 15: 39–48. (PMID: 21278442)
5. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Oncologist. 2004;9(6):606–16.
6. Newman WG, Hadfield KD, Latif A, et al. Impaired tamoxifen metabolism reduces survival in familial breast cancer patients. Clin Cancer Res 2008;14:5913–5918. (PMID: 18794105).
7. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, et al.. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol.2006; 24: 3726–3734. (PMID:16720680)
8. Vijver MJ, He YD, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med ;2002. 347: 1999–2009. (PMID: 12490681)

Статья поступила в редакцию 19.11.2015

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ПРЕДЛОЖЕН НОВЫЙ СПОСОБ БОРЬБЫ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Исследователи из Лондонского университета Королевы Марии (Queen Mary University of London) предложили новый способ лечения ревматоидного артрита.

Они утверждают, что облегчить состояние людей, страдающих этим заболеванием, помогут микровезикулы, присутствующие в большинстве клеток. Микровезикулы - крошечные пузырьки, наполненные жидкостью, которые в больших количествах образуются в клетках.

Профессор Мауро Перретти (Mauro Perretti) и его коллеги выяснили, что микровезикулы, выделяемые нейтрофилами, не-

редко скапливаются в области суставов пациентов, страдающих ревматоидным артритом. Оказалось, что они способны проникать внутрь хряща, что ранее считалось невозможным.

Ученые провели ряд экспериментов и оказалось, что снижение уровня продукции микровезикул у мышей, страдающих ревматоидным артритом, вызывало гораздо более сильные повреждения хрящевой ткани, чем у тех грызунов, продукция везикул у которых была в норме. Введение микровезикул помогало бороться с повреждениями. Также защитный эффект микровезикул из

нейтрофилов был продемонстрирован на культуре хрящевых клеток, полученных из клеток больных, страдающих ревматоидным артритом.

Авторы объясняют, что использование микровезикул может помочь не только в борьбе с ревматоидным артритом, но и при лечении последствий травм. Внутри микровезикул, применяемых для терапии, также можно будет вводить дополнительные компоненты, способствующие улучшению состояния хрящевой ткани.

<http://www.medicalnewstoday.com>