

HER2-СТАТУС РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Парамзин Фёдор Николаевич

студент 6 курса, кафедра фундаментальной медицины, медицинский институт БФУ им. Иммануила Канта, РФ, г. Калининград

Волкова Лариса Владимировна

научный руководитель, д-р мед. наук, проф. БФУ им. Иммануила Канта, РФ, г. Калининград

Во всем мире рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частым злокачественным новообразованием у женщин – ежегодно диагностируется примерно 1,4 миллиона новых случаев. РМЖ составляет 10,9 % от числа всех онкологических заболеваний. Заболеваемость РМЖ вариабельна, высокие показатели регистрируются в развитых странах. В развивающихся странах показатель заболеваемости более низкий [2–4; 6]. В настоящее время для выбора оптимальной лечебной тактики следует установить стадию **рака** (в том числе TNM), гистологический вариант, степень злокачественности и иммунофенотип опухоли. При **РМЖ** наиболее важными прогностическими показателями являются пролиферативная активность (Ki-67), экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестеронов и белка HER2/neu (c-erbB-2) [1–3]. HER2/neu – тирозинкиназный трансмембранный рецептор из семейства ERBB, состоящего из четырёх функционально связанных рецепторных молекул, играющих важную роль в клеточной дифференцировке, пролиферации, апоптозе [1; 5]. HER2/neu экспрессируется в небольшом количестве и в клетках нормальных тканей. Однако при злокачественном росте наблюдается гиперэкспрессия, амплификация кодирующего его гена, что доказывается специальными методами исследования. Установлено, что онкопротеин c-erbB-2 суперэкспрессирован в 20–30 % случаев инвазивного рака молочной железы [1]. Амплификация гена HER2 ассоциируется с агрессивным течением заболевания, высоким риском метастазирования и низкой выживаемостью [2; 5; 6]. В зависимости от наличия биологических маркеров опухоли (рецепторов эстрогена и/или прогестерона, HER2 – рецепторов) выделяют гормон-рецептор-положительный, HER2 – положительный и тройной негативный рак молочной железы. Для определения амплификации HER2/neu в настоящее время применяется иммуногистохимический метод и гибридизация *in situ* в различных вариантах (определение количества копий гена HER2). Иммуногистохимическое исследование проводится на биопсийном и операционном материале. В случае отсутствия материала первичной опухоли возможна оценка гиперэкспрессии в ее метастазах, так как в последних HER2-статус обычно сохраняется [1–3; 5].

Цель настоящего исследования – анализ результатов иммуногистохимической оценки HER2-статуса при РМЖ в Калининградской области за 2014–2015 гг.

Задачи:

1. Оценить клинико-статистические показатели РМЖ с учетом выявленного HER2-статуса.
2. Выделить иммуногистохимические варианты РМЖ.

Материалы: изучены и проанализированы иммуногистохимические характеристики опухолей в 230 репрезентативных случаях рака молочной железы за период с апреля 2014 г. по январь 2015 г. (исследования выполнены в лаборатории иммуногистохимической и патологоанатомической диагностики Клинико-диагностического центра БФУ им. И. Канта, зав. лабораторией – проф., д.м.н. Волкова Л.В.)

Методы: 1) иммуногистохимическое определение экспрессии белка Her2/neu (согласно рекомендациям, ASCO/CAP) при автоматической окраске парафиновых срезов на иммуногистостейнере BONDmax с использованием антител Novocastra; 2) цифровая микроскопия с использованием микроскопа Leica DM 4000; 3) статистическая оценка данных с помощью программы Excel 10.0;

Результаты.

1. *Тип патогистологического материала, возраст пациенток, TNMPG, стадия заболевания, степень злокачественности по Elston&Ellis, экспрессия рецепторов стероидных гормонов (ER, PR).* В 60,5 % случаев исследование проводилось по материалам трепанобиопсии молочной железы, в 39,5 % - по операционному материалу. Возраст пациенток был представлен промежутком от 26 до 87 лет, средний показатель составил $58,7 \pm 10,9$ лет. Распределение по стадиям заболевания представлено следующим образом: I стадия - 21 (8,46 %) IIА стадия - 31(12,5 %), IIВ стадия - 33(13,3 %), IV - 3,2 % случаев. Первая степень злокачественности (G1) наблюдалась в 24 % случаев, вторая (G2) - в 71 %, третья (G3) - у 5 % пациенток. В исследованной группе при оценке экспрессии ER положительный результат выявили у 195 женщин (81,5 %), отсутствие экспрессии - в 44 случаях (18,5 %). Экспрессия PR была положительной у 172 женщин (71 %), отрицательный результат выявлен в 69 случаях (29 %).
2. *Иммуногистохимическое определение HER-2/neu.* Оценка экспрессии HER-2/neu проводилась согласно рекомендациям ASCO/CAP. В ходе нашего исследования мы установили, что положительный результат ИГХ-реакции, т. е. амплификация гена HER-2, выявлен в 27 случаях (12 %), слабopоложительный результат (неопределенный статус) - в 73 случаях (32 %), отсутствие экспрессии наблюдалось в 130 случаях (56 %).

В результате оценки клинических, патогистологических и иммуногистохимических характеристик опухолей с различным HER2-статусом были установлены следующие значения (Табл.): а) отрицательный HER2-статус (ИГХ - степень HER 0/1+) наблюдался в 130 случаях. В данной группе средний возраст пациенток составил 58,6 лет. Незначительно преобладала левосторонняя локализация 50,7 %, против 49,3 % правосторонней. Положительная экспрессия ER составила 86,6 %, PR - 81,9 %. Уровень Ki-67 варьировал в значительном промежутке (9-90 %), среднее значение которого составило 37,8 %. В большинстве случаев наблюдалась степень злокачественности G2 (64,6 %). б) В группе с неопределенным HER2-статусом (ИГХ - степень HER 2+) состоящим из 74 случаев, средний возраст пациенток составил 58,7 лет. Соотношение локализации опухолевого процесса представлено как 63,5 % к 36,5 % - правая и левая молочные железы, соответственно. Положительная экспрессия ER составила 83,4 %, PR - 70,3 %. Среднее значение Ki-67 составило 37,6 %, экспрессия варьировали в значительном промежутке (от 6 до 86 %). При оценке степени злокачественности преобладала вторая степень G2 (77 %). в) Положительный HER2-статус (ИГХ - степень HER 3+) наблюдался в 26 случаях и характеризовался следующими параметрами: средний возраст пациенток составил 58,7 года. Локализация процесса была на одном уровне (50 % и 50 % правая и левая молочные железы, соответственно). Положительная экспрессия ER составила 69,2 %, PR - 42,3 %. Среднее значение Ki-67 составило 37,6 %, показатели находились в промежутке от 23 до 77 %. В большинстве случаев наблюдалась вторая степень злокачественности G2 (64,6 %).

Таблица 1.

Клинические, патогистологические и иммуногистохимические характеристики рака молочной железы с различным HER2-статусом

показатель	характеристика/ частота встречаемости	средний возраст лет	локализация случаи (%)	+ ER случаи (%)/ - ER случаи (%)	+PR случаи (%)/ -PR случаи (%)	Ki67 % (от-до)

степень	(%)	(от-до)				
1. HER 0	отсутствие окрашивания и / 42 (18,3 %)	58,5 (37-75)	левая - 24 (57,1 %) правая-18 (42,9 %)	36/6 (85,7 %)/ (14,3 %)	33/9 (78,6 %)/ (21,4 %)	38,1 % (9-90)
2. HER 1+	слабое неполное мембранное окрашивание/ 88 (38,3 %)	58,8 (31-87)	левая - 39 (44,3 %) правая - 49 (55,7 %)	77/10 (87,5 %)/ (12,5 %)	75/12 (85,2 %)/ (14,8 %)	37,5 % (9-89)
3. HER 2+	неполное выраженное мембранное или слабое мембранное окрашивание более 10 % опухолевых клеток либо выраженное мембранное окрашивание менее 30 %./ 74 (32,2 %)	58,7 (33-78)	левая - 27 (36,5 %) правая-44 (63,5 %)	61/11 (83,4 %)/ (17,6 %)	52/20 (70,3 %)/ (29,7 %)	37,6 % (6-86)
4. HER 3+	выраженное мембранное окрашивание более чем 30 % опухолевых клеток/ 26 (11,3 %)	58,7 (26-77)	левая - 13 (50 %) правая - 13 (50 %)	18/8 (69,2 %)/ (30,8 %)	11/15 (42,3 %)/ (57,7 %)	37,6 % (23-77)

Выводы

1. В группе с положительным HER2- статусом выявлена тенденция к увеличению количества пациенток более молодого возраста, частота низкодифференцированного рака молочной железы G3 была выше по сравнению с группами больных с отрицательным и неопределенным HER2 - статусом.
2. В группе больных с положительным HER2 - статусом по отношению к другим группам наблюдается снижение показателей положительной экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли.
3. Основную долю среди всех случаев РМЖ составили опухоли с выраженной позитивной экспрессией Ki-67. Группа с положительным HER2-статусом характеризовалась высоким пролиферативным потенциалом (Ki-67 более 23 %), что характерно для высокоагрессивных опухолей.
4. Высокая частота неопределенных результатов иммуногистохимической оценки экспрессии HER-2/неу (32,2 %), по-видимому, связана с артификальными эффектами

на стадии пробоподготовки и большой частотой трепанобиоптатов в структуре исследуемого патогистологического материала.

Список литературы:

1. Завалишина Л.Э., Франк Г.А. Морфологическое исследование HER2 статуса. Методика и атлас. // М. Media Medica. – 2006. 98 с.
2. Корженкова Г.П. Скрининг рака молочной железы. // Практическая медицина, 2007, № 2, С. 8-11 – [Электронный ресурс] – Режим доступа. – URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/skrining-raka-molochnoy-zhelezy-4> (Дата обращения 09.11.2015).
3. Имянитов Е.Н. Герцептин: механизм действия // Современная онкология. 2009. № 11. С. 9-14.
4. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. – 4-е изд. – Казань, 2012. – 624 с.
5. Пожарисский К.М., Кудайбергенова А.Г. и соавт. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по патологоанатомическому исследованию рака молочной железы. – Спецвыпуск журнала «Опухоли женской репродуктивной системы». – 2014. – 10 с. – [Электронный ресурс] – Режим доступа. – URL: <http://www.breastcancersociety.ru/rek/view/29> (Дата обращения 25.10.2015).
6. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C. and Parkin D.M. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base № 10 – [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. – [Электронный ресурс] – Режим доступа. – URL: <http://www.roche.ru/home/zaboljevanija/onkologija/rak-molotchnoye-zhjeljezy.html#sthash.5hdFNXX2.dpuf> (Дата обращения 15.10.2015).