

О.В. Петрова
В.М. Соркин
В.И. Проняков

Крымский государственный
медицинский университет
им. С.И. Георгиевского

Крымский республиканский
клинический онкологический
диспансер, Симферополь,
Украина

Ключевые слова: рак молочной
железы, наследственная
предрасположенность,
рецепторы стероидных
гормонов, Her2/neu.

ОСОБЕННОСТИ РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА ОПУХОЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. У 95 больных раком молочной железы (РМЖ) с разной степенью отягощенности родословных онкологической патологией проведено сопоставление результатов иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и белка Her2/neu. Установлено, что у пациенток с высокой наследственной предрасположенностью к РМЖ (генетическая компонента 85,0%) по сравнению с группами больных с невыраженной генетической предрасположенностью к РМЖ (генетическая компонента 29,7%), опухоли молочной железы чаще имеют отрицательный эстрогенный рецепторный статус (58,3% против 34,1% соответственно), а также позитивную реакцию на Her2/neu (58,3% против 26,2%). Полученные данные являются предварительными и требуют дальнейшего изучения для уточнения тактики ведения и лечения больных.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является гормонально-зависимой опухолью. В то же время вероятность развития РМЖ также зависит от степени генетической предрасположенности к этому заболеванию. По некоторым данным вклад наследственных факторов в общую подверженность к возникновению РМЖ достигает 57% [1]. В связи с этим в последние десятилетия для диагностики, планирования лечения и прогнозирования течения РМЖ учитывают как данные клинико-генетического обследования, так и иммуногистохимического исследования опухолей, в частности, экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), онкобелков семейства c-erbB2 (Her2/neu), а также p53 и т. д. [2].

Однако до настоящего времени не существует четкого представления о содержании РЭ, РП и Her2/neu в опухолевых клетках у больных с различной степенью генетической предрасположенности к РМЖ.

В настоящее время выделяют несколько форм РМЖ: наследственный, семейный, а также спорадический вариант заболевания. Результаты сравнительного анализа рецепторного статуса опухолей у больных с этими формами заболевания противоречивы. Так, по сообщениям российских исследователей для опухолей больных наследственной формой РМЖ более характерен положительный статус рецепторов стероидных гормонов [3]. Исследователи из Curie Breast Cancer Group приводят противоположные данные, в соответствии с которыми у пациенток с отягощенным семейным онкологическим анамнезом чаще отмечают опухоли с отрицательным статусом РЭ и РП [4].

Другой известной особенностью РМЖ является различное содержание в опухолях рецепторных онкобелков семейства c-erbB2 (Her2/erbB2) [5]. Однако в отечественной литературе нами не выявлено исследований, посвященных уровню содержания Her2/neu в зависимости от степени наследственной предрасположенности к РМЖ.

Таким образом, вопрос о влиянии генетической компоненты (ГК) на рецепторный статус ткани опухолей больных РМЖ остается недостаточно изученным.

Цель настоящей работы — сравнение результатов иммуногистохимического исследования экспрессии РЭ, РП и Her2/neu у больных РМЖ из семей с различной степенью отягощенности онкологической патологией.

Цель настоящей работы — сравнение результатов иммуногистохимического исследования экспрессии РЭ, РП и Her2/neu у больных РМЖ из семей с различной степенью отягощенности онкологической патологией.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования послужили данные о 95 больных РМЖ женщинах, находившихся на лечении в Крымском республиканском клиническом онкологическом диспансере. Все они были оперированы, диагноз верифицирован морфологически.

Для определения биологических особенностей опухолей было проведено иммуногистохимическое исследование (ИГХ), включавшее определение экспрессии РЭ, РП и белка Her2/neu согласно стандартной методике. В работе использованы поликлональные антитела (клон 1D5) «DakoCytomation» (Дания).

Уровень экспрессии РЭ и РП определяли по количеству рецепторов (в фмоль) на мг белка опухоли.

Реакцию считали положительной при содержании РЭ > 10 фмоль/мг белка, РП > 20 фмоль/мг белка.

Наличие экспрессии Her2/neu исследовали полуколичественным методом с оценкой процента положительно реагирующих клеток. К имеющим сверхэкспрессию Her2/neu опухолям относили случаи, при которых интенсивность окрашивания соответствовала 2+ и 3+.

Клинико-генеалогический анализ был проведен на основании составления родословных пробандов. При сборе анамнеза получали данные о наличии или отсутствии онкологической патологии у родственников I и II степени родства.

Частоту выявляемости опухолей в семьях пробандов рассчитывали как отношение числа заболевших к общему числу родственников I и II степени родства.

Величину ГК (%) в общей предрасположенности к РМЖ рассчитывали по методу Эдвардса [6]: $GK = (P\sigma \times 100) : P_k$; $P_k = (\sqrt{P_0}) \times 100$; $P\sigma$ — частота злокачественных новообразований у родственников больных (%); P_k — популяционный генетический риск развития рака у родственников пробандов контрольной группы (%); P_0 — общепопуляционная частота злокачественных опухолей у родственников пробандов контрольной группы (в долях единиц).

Для оценки статистической значимости полученных результатов были применены критерии Стьюдента и χ^2 . Результаты считали достоверными при $\chi^2 > 3,84$; $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В семьях 95 пробандов по данным клинико-генеалогического исследования было 954 родственника I и II степени родства. В целом, из 954 членов семей злокачественными опухолями болели 112 родственников.

Из 95 исследованных родословных в 38 семьях злокачественных новообразований у родственников не было, в 42 семьях было по 1 или 2 заболевших, а в 15 семьях, кроме больного РМЖ пробанда, были 3 и более членов семьи, страдавших онкологической патологией.

На основании клинико-генеалогического анализа все исследованные семьи были разделены на 2 группы: с высокой наследственной отягощенностью и с невыраженной наследственной предрасположенностью к раку.

Так, в 15 родословных с 3 и более заболевшими членами семьи было 132 родственника I и II степени родства, из которых раком болел 41 человек. В соответствии с этим частота накопления опухолей у родственников в этих 15 семьях была $\geq 0,30$ (табл. 1). Рассчитанная нами доля вклада наследственных факторов в общую предрасположенность к раку в этой группе больных была очень высокой и составила $GK = 85\%$, что указывает на высокую вероятность развития у пробандов наследственной или семейной формы РМЖ.

Таблица 1

Распределение родственников I и II степени родства с онкологической патологией в родословных больных РМЖ в зависимости от числа заболевших

Число заболевших родственников в семьях	Число родословных	Число родственников	Число заболевших родственников	Частота опухолей в семьях
0	38	372	0	0
1–2	42	450	71	$\leq 0,29$
3 и более	15	132	41	$\geq 0,30$
Всего	95	954	112	

Кроме того, известно, что клиническими критериями наследственно обусловленных злокачественных опухолей являются сочетания высокой частоты поражения родственников злокачественными новообразованиями с выявлением у родственников опухолей той же системы организма или той же локализации, что и у пробанда, а также повышенная частота первично-множественных опухолей в семье [7].

Так, у заболевших злокачественными новообразованиями родственников больных РМЖ в этих 15 семьях преобладали (37,5% из всех опухолей) опухоли женской репродуктивной системы (табл. 2). В большинстве семей отмечалась также и повышенная частота заболевания РМЖ (в 12 из 15 родословных РМЖ болели 2 и более родственницы I и II степени родства), причем у родственниц I степени родства РМЖ выявляли в половине (50,0%) родословных. Кроме того, в 33,3% представленных в этой группе семей сами пробанды или их родственники страдали первично-множественными опухолями (билатеральный РМЖ и/или сочетание рака тела матки и РМЖ).

Все вышеуказанное позволило нам отнести 15 указанных родословных в категорию семей с повышенной наследственной предрасположенностью к заболеванию РМЖ (группа 1).

Для сравнения, в группу 2 с предположительно менее выраженной предрасположенностью к РМЖ пробандов нами были отнесены остальные 80 из 95: 38 семей без накопления онкологической патологии, а также 42 родословные, в которых кроме пробанда болели только 1 (24 семьи) или 2 (18 семей) члена семьи (см. табл. 1). Общая частота накопления опухолей у родственников в семьях из группы 2 была $< 0,29$ (от 0 до 0,29).

Анализ локализаций опухолевой патологии у родственников больных РМЖ из группы 2 показал, что первое ранговое место занимают не опухоли женской репродуктивной системы, как это отмечалось в группе 1, а новообразования желудочно-кишечного тракта (33,3% от общего количества выявленных в этой группе у родственников опухолей). Новообразования женской репродуктивной системы в группе 2 в целом составили 29,3%, причем, по сравнению с группой 1, РМЖ у родственников пробандов из группы 2 диагностировали достоверно реже — только в 6,7% случаев.

Первично-множественные опухоли у пробандов и их родственников не выявляли вообще (табл. 2).

Таким образом, у пробандов группы 2 не отмечали клинических признаков повышенной предрасположенности к заболеванию РМЖ. Подтверждением менее выраженной наследственной предрасположенности к РМЖ в этой группе стал также тот факт, что генетическая составляющая в общей предрасположенности к раку у этих больных составляла $ГК = 29,7\%$ (см. табл. 2).

Сравнение результатов иммуногистохимического исследования содержания РЭ, РП и экспрессии Her2/neu со степенью онкологической отягощенности больных РМЖ было проведено у больных с высокой (группа 1) и низкой (группа 2) генетической предрасположенностью к РМЖ.

Отсутствие РЭ в опухоли (РЭ-) наблюдали у 43 из 95 больных (45,3%), а положительная реакция (РЭ+) была выявлена у 52 больных (54,7%).

В родословных больных из группы 1 в 58,3% отмечали отсутствие РЭ (РЭ--статус), что согласуется с данными исследователей из Curie Breast Cancer Group и других авторов. РЭ+-опухоли выявили у 41,7% больных с высокой генетической предрасположенностью к РМЖ (рисунок).

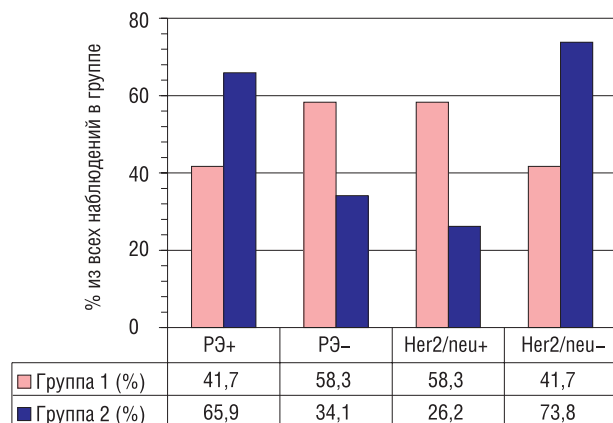


Рисунок. Показатели экспрессии РЭ и белка Her2/neu в опухолях больных с различной степенью предрасположенности к РМЖ

В противоположность этому у больных из группы 2 опухоли молочной железы (МЖ) со статусом РЭ- выявляли реже — в 34,1% случаев, а РЭ+-статус опухолей был у значительно большего числа (65,9%) пациенток с низкой онкологической отягощенностью.

Различий в уровне содержания РП между исследованными группами выявлено не было.

Выявленная тенденция может указывать на некоторую зависимость эстрогенного рецепторно-

го статуса опухолей МЖ от степени генетической предрасположенности к РМЖ, что однако требует дальнейшего изучения на большем количестве клинического материала.

Анализ уровня экспрессии Her2/neu в опухолях больных РМЖ показал, что положительная реакция на этот онкобелок была выявлена в 28 из 95 случаев (29,4%), что соответствует данным литературы. При этом у больных из группы 1 с высокой предрасположенностью к РМЖ позитивную реакцию (2+ и 3+) отмечали в 2,2 раза чаще (в 58,3% случаев), чем в группе 2 пробандов с низкой частотой рака в родословных (26,2% случаев, $p < 0,05$).

Установлено, что родственники больных РМЖ с наличием в опухолях экспрессии Her2/neu достоверно чаще болели раком легкого по сравнению с членами семей пациенток с отрицательным статусом Her2/neu (5,4% против 19,5% соответственно, $p < 0,05$). Выявленный нами факт может объясняться тем, что гиперэкспрессия Her2/neu по последним данным является одной из особенностей опухолей не только при РМЖ, но и при немелкоклеточном раке легкого [8]. Следовательно, можно предположить, что семьи с повышенной генетической предрасположенностью к раку и гиперэкспрессией Her2/neu могут ассоциироваться с более высокой вероятностью развития немелкоклеточного рака легкого среди родственников I и II степени родства.

Полученные предварительные данные можно расценивать как наличие связи между рецепторным статусом опухолей МЖ и степенью наследственной предрасположенности к раку, что требует дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. У больных с высокой степенью наследственной предрасположенности к РМЖ опухоли чаще (58,3%) имеют РЭ- статус. В опухолях пациенток с низкой предрасположенностью к этой патологии чаще (65,9%) определяется РЭ+ статус. Различий в экспрессии РП не выявлено.

2. При повышенной наследственной предрасположенности к РМЖ позитивную реакцию на Her2/neu (2+ и 3+) в опухолях выявляли в 2,2 раза чаще (в 58,3% случаев), чем в группе пробандов с низкой частотой рака в родословных (26,2% случаев, $p < 0,05$).

3. В родословных больных с наличием экспрессии Her2/neu у родственников достоверно чаще (19,5%) выявляли немелкоклеточный рак легкого, чем в семьях пробандов с отрицательной реак-

Таблица 2

Частота и спектр злокачественных новообразований у родственников больных РМЖ в группах сравнения

Группы сравнения	Число родословных	Частота ЗО у родственников	Наиболее частые локализации ЗО в семьях, %	РМЖ у родственников I степени родства, %	Частота ПМЗО в семьях, %	ГК, %
Группа 1	15	$\geq 0,30$	ОЖРС, 37,5	50,0*	41,7	85,0
Группа 2	80	$\leq 0,29$	ОЖКТ, 33,3	6,7*	0,0	29,7

ЗО – злокачественные опухоли, ОЖКТ – органы желудочно-кишечного тракта, ОЖРС – органы женской репродуктивной системы, РМЖ – рак молочной железы, ПМЗО – первично-множественные злокачественные опухоли, * $p < 0,05$.

цией на содержание рецепторов к Her2/neu (5,4%, $p < 0,05$).

4. Полученные данные указывают на наличие связи между рецепторным статусом опухолей МЖ и степенью наследственной предрасположенности к раку, что требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Полищук ЛЗ.** Наследственный рак, онкогенетические синдромы и принципы генетической профилактики злокачественных новообразований. *Doctor* 2003; **4**: 46–9.
2. **Широкий ВП, Летягин ВП, Кушлинский НЕ, Герштейн ЕС.** Биологические основы использования рецептора Her2/neu в оценке прогноза и лечения больных раком молочной железы. *Маммология* 2006; **1**: 80–3.
3. **Карпович МП.** Сравнительный анализ клинических, морфологических и прогностических особенностей «семейного» и спорадического рака молочной железы. *Вестн Онкол научн центра РАМН* 1999; (4): 38–41.
4. **Дацюк Ю, Бородай НВ.** Генетичні та біологічні особливості спадкового раку молочної залози. *Онкологія* 2006; **8** (4): 309–14.
5. **Hynes NE, Lane HA.** ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2005; **5** (5): 341–54.
6. **Косчик НР.** Генетична та середовищна компонента у розвитку екозалежних тиропатій. *Практична медицина* 1999; **3–4** (17–18): 111–4.
7. **Соркин ВМ.** Диагностика, клініка, фактори ризику, тактика лікування при первинно-множинних злоякісних поліорганных неоплазіях у хворих на рак молочної залози. [Автореф дис ... д-ра мед наук]. Київ: Інститут онкології АМН України, 2004. 36 с.
8. **Gatzemeier U, Groth G, Butts C, et al.** Randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin with or without trastuzumab in Her2-positive nonsmall-cell lung cancer. *Ann oncol* 2004; **15**: 19–27.

RECEPTOR STATUS OF BREAST CANCER IN PATIENTS WITH DIFFERENT DEGREES OF GENETIC PREDISPOSITION TO CANCER

O.V. Petrova, V.M. Sorokin, V.I. Pronyakov

Summary. *The paper reports findings of a comparative analysis of immunohistochemical assessment of the receptor status steroid hormone receptors and Her2/neu expression in 95 breast cancer patients with different degrees of genetic predisposition to cancer. It is established that patients with a high degree of genetic predisposition to breast cancer (a genetic component of 85.0%), as compared with the groups of patients with a lower genetic predisposition to breast cancer (a genetic component of 29.7%), more frequently feature a negative estrogen receptor status of breast neoplasms (58.3% vs 34.1% respectively), as well as a positive response to Her2/neu (58.3% vs 26.2%). These findings are preliminary and need further investigation in order to decide on the treatment tactics and patient management.*

Key Words: breast cancer, genetic predisposition, steroid hormone receptors, Her2/neu.

Адрес для переписки:

Петрова О.В.
95048, АР Крым, Симферополь,
ул. Батурина, 39/1
E-mail: petrovpro@rambler.ru