

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГОРМОНО-РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРОГНОЗОМ ОСНОВНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

КРЫЛОВ Ю.В.*, ЛЕСНИЧАЯ О.В.***, КРЫЛОВ А.Ю.***, КРЫЛОВ Е.Ю.**

*УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро», Республика Беларусь

**УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

***ГУО «Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь», Республика Беларусь

Резюме.

Представлены данные о стоимости иммуногистохимической (ИГХ) диагностики гормоно-рецепторного статуса и охвата им женщин, оперированных по поводу рака молочной железы (РМЖ) в регионах Республики Беларусь. За 2008–2013 гг. процент охвата исследованиями гормоно-рецепторного статуса пациентов с РМЖ составил: по Брестской области – 85,1%, по Витебской – 61,9%, по Могилевской – 88,1%, по Гомельской – 98,6%. Проведенный фармакоэкономический анализ гормоно-рецепторного статуса РМЖ показал, что эти исследования составляют значительный объем ИГХ нагрузки областных патологоанатомических бюро, стоят дешевле, чем определение HER2/neu. В то же время они позволяют выявить довольно значительную группу пациентов с РМЖ с более благоприятным прогнозом, для которой требуется менее затратная гормональная терапия. В 2014 г., согласно канцер-регистру, в Витебской области было выявлено 500 случаев РМЖ. В отделении онкоморфологии проведено 425 исследований гормоно-рецепторного статуса и HER2/neu. Рецепторы эстрогена и прогестерона в опухоли иммуногистохимически определялись в 54,1% случаев, отсутствовали – в 34,1%. При этом выявлено 82 случая тройного негативного рака, что составило 20% от общего количества инвазивного РМЖ. Полученные данные с учетом процента гиперэкспрессии HER2/neu позволяют определить удельный вес женщин, нуждающихся в гормональной, таргетной и цитостатической терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммуногистохимическая диагностика гормоно-рецепторного статуса и HER2/neu, фармакоэкономический анализ.

Abstract.

The data on the cost of immunohistochemical diagnosing of the hormone-receptor status and the diagnostic coverage of the women operated for breast carcinoma (BC) in the regions of the Republic of Belarus are presented. During 2008–2013 the percentage of hormone-receptor examination coverage of the BC patients was as follows: Brest region – 85,1%, Vitebsk region – 61,9%, Mogilev region – 88,1%, Gomel region – 98,6%. The made pharmacoeconomic analysis of the hormone-receptor status of BC has shown that these examinations constitute a significant part of all IHC examinations in the regional pathoanatomical bureaus and are lower in cost than the analysis of HER2/neu. At the same time, the hormone-receptor status analysis helps to define a considerable group of patients with BC, who have a more favourable prognosis, which requires less expensive hormone therapy. According to the Cancer Registry of the Vitebsk region 500 cases of breast cancer were diagnosed in 2014. The hormone-receptor status and HER2/neu analyses were made in the oncomorphology department in 425 cases. Estrogen and progesterone receptors were immunohistochemically revealed in 54,1% of cases, and the reaction was negative in 34,1% of cases. At the same time 82 cases were characterized by triple negative cancer, which constituted 20% of the total number of invasive breast cancer. The obtained data with the percentage of HER2/neu hyperexpression taken into account help to determine the proportion of women requiring hormonal, targeted and cytostatic therapies.

Key words: breast carcinoma, immunohistochemical diagnosing of hormone-receptor status and HER2/neu, pharmacoeconomic analysis.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди онкологической патологии у женщин, при этом доля его в структуре всей онкопатологии в мире составляет около 21% по заболеваемости и 14% по смертности [1]. По данным белорусского канцер-регистра, в последние годы наблюдается рост заболеваемости раком молочной железы [2].

Благодаря молекулярно-биологическим исследованиям последних десятилетий стали известны ключевые звенья канцерогенеза, что позволило создать таргетные лекарственные средства, имеющие точную мишень воздействия. Также, благодаря открытию в клетках опухолей репродуктивных органов рецепторов стероидных гормонов, осуществляющих избирательное, специфическое связывание гормонального лекарственного средства в органах-мишенях, разработаны методы оценки возможной чувствительности этих новообразований к данному виду лечения, что, соответственно, повышает его эффективность. Поэтому для успешного гормонального лечения рака молочной железы в настоящее время исследование рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) является обязательным. Самой успешной методикой определения гормоно-рецепторного статуса РМЖ является иммуногистохимическая методика, с помощью которой он определяется в клетках опухолей, фиксированных в формалине и залитых в парафин. Успех иммуногистохимической методики заключается в относительной простоте как самого метода, так и интерпретации полученных данных. Экспрессия рецепторов ER и PR оценивается в ядрах опухолевых клеток.

Наличие в опухолевых клетках рецепторов эстрогенов и прогестерона относится к факторам благоприятного прогноза, а также является показанием к назначению гормональной терапии. Так, показано, что эстроген-позитивные опухоли сопровождалась лучшей общей и безрецидивной выживаемостью – данные показатели увеличивались на 10–15% [3]. Близкие результаты были получены и в отношении прогестерон-позитивных новообразований. Более выраженную роль рецепторы гормонов играют в предсказании эффективности эндокринной терапии рака молочной железы: при эстроген- и прогестерон-позитивных опухолях непосредственные положительные результаты лечения получены

у 70% пациентов, а пятилетняя безрецидивная выживаемость возросла на 20–30% [4]. В то же время прогноз ER и PR-негативных опухолей неблагоприятный [5].

Иммуногистохимическое (ИГХ) определение рецепторов эстрогена и прогестерона, также как и HER2/neu, можно отнести к фармакодиагностике, так как на основании результатов их определения назначается соответствующая лекарственная терапия.

К гормональным лекарственным средствам, применяемым при лечении РМЖ, относят антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, релизинг-гормоны, прогестины.

В связи с относительно небольшой стоимостью, малой токсичностью и высокой эффективностью показания к назначению гормонотерапии в последнее время расширились [6]. Так, например, согласно последним рекомендациям эндокринотерапия должна использоваться у всех пациентов, опухоли которых имеют любую определяемую (т.е. >1% клеток) экспрессию рецепторов эстрогенов [7]. Также необходимо отметить, что эндокринотерапия является универсальной первой линией лечения распространенного РМЖ вне зависимости от экспрессии HER2/neu [8, 9].

Целью нашего исследования явился анализ иммуногистохимической диагностики рецепторов ER и PR в РМЖ в различных регионах РБ за 2008 – 2013 гг. с оценкой затрат на иммуногистохимическую диагностику гормоно-рецепторного статуса.

Материал и методы

Проанализированы результаты иммуногистохимического (ИГХ) исследования гормоно-рецепторного статуса (ER и PR) рака молочной железы, которое выполнялось в Витебской, Могилевской, Гродненской и Гомельской областях в период с 2008 по 2013 гг. с частичным пересмотром гистологических препаратов, а также данные по определению ER и PR, Ki67 и HER2/neu в отделении онкоморфологии ВОКПАБ в 2014 г.

Экспрессию ER и PR оценивали при увеличении объектива микроскопа x10 как положительную при окрашивании ядер в инвазивных участках РМЖ более чем в 1% опухолевых клеток. Опухоль считалась негативной при экспрессии рецепторов гормонов менее чем в

1% ядер опухолевых клеток. Расчет стоимости химреактивов и лекарственных средств для таргетной терапии рассчитывался по курсу на 01.01.2012 г.: евро – 10800 белорусских рублей, доллар – 8350 белорусских рублей.

Результаты и обсуждение

Охват иммуногистохимическим исследованием рецепторов эстрогена и прогестерона в различных регионах Республики Беларусь представлен в таблице 1.

Анализ данных таблицы 1 показывает, что охват иммуногистохимическим скринингом РМЖ в областных патологоанатомических бюро в 2008–2013 гг. был достаточно высоким и составил: по Гродненской области – 85,1%, по Витебской области – 61,9%, Могилевской области – 88,1%, по Гомельской области – 98,6%

Стоимость одного определения рецепторов эстрогена и прогестерона составила: по Гродненской области – 4,2 евро, по Витебской области – 4,5 евро, по Могилевской области – 6,2 евро, т.е. была значительно ниже, чем одно определение HER2/neu (89 евро по данным на 01.01.2012 г.) [10].

Результаты определения рецепторов эстрогена и прогестерона в 2014г. в Витебской области представлены в таблице 2. В данном году благодаря получению спонсорской помощи и достаточному финансированию удалось выполнить весь спектр ИГХ исследований, рекомендуемых при РМЖ.

Анализ представленных в таблице 2 данных показал, что рецепторы эстрогена и прогестерона в опухоли иммуногистохимически определялись в 54,1% случаев, отсутствовали – в 34,1%. Рецепторы эстрогена при отсутствии рецепторов прогестерона наблюдались в 8,5% случаев. Неопределенные результаты были получены в случаях отсутствия в опухоли инвазивного компонента (3,3%). Полученные результаты исследования согласуются с данными литературы [11].

Большое прогностическое значение имеет и отсутствие рецепторов на опухолевых клетках, особенно когда это касается всех трех рецепторов (тройной негативный фенотип опухоли). Данные литературы говорят о плохом прогнозе для таких женщин и необходимости более агрессивной химиотерапии цитостатиками [12-16]. Существенное значе-

Таблица 1 – Количество ИГХ исследований рецепторов эстрогена и прогестерона в Гродненской, Витебской, Могилёвской, Гомельской областях Республики Беларусь

| Год | Гродненская область | | Витебская область | | Могилёвская область | | Гомельская область | |
|-------|---------------------|---|-------------------|---|---------------------|---|--------------------|---|
| | Кол-во ER и PR | Кол-во пациенток, ¹ (%) ² | Кол-во ER и PR | Кол-во пациенток, ¹ (%) ² | Кол-во ER и PR | Кол-во пациенток, ¹ (%) ² | Кол-во ER и PR | Кол-во пациенток, ¹ (%) ² |
| 2008 | 338 | 381 (88,7%) | 149 | 500 (29,8%) | 378 | 393 (96,2%) | 529 | 537 (98,5%) |
| 2009 | 337 | 439 (76,8%) | 328 | 509 (64,4%) | 245 | 383 (64%) | 533 | 543 (98,2%) |
| 2010 | 377 | 460 (82%) | 366 | 511 (71,6%) | 381 | 423 (90,1%) | 542 | 615 (88,1%) |
| 2011 | 354 | 429 (82,5%) | 377 | 538 (70,1%) | 430 | 443 (97,1%) | 668 | 609 (109,7%) |
| 2012 | 367 | 413 (88,8%) | 336 | 519 (64,7%) | 466 | 560 (83,2%) | 575 | 588 (97,8%) |
| 2013 | 409 | 441 (92,7%) | 333 | 475 (70,1%) | 379 | 386 (98,2%) | 561 | 563 (99,6%) |
| Всего | 2182 | 2563 (85,1%) | 1889 | 3052 (61,9%) | 2279 | 2588 (88,1%) | 3408 | 3455 (98,6%) |

Примечания: ¹ – количество пациенток по данным канцер-регистра; ² – процент охвата заболевших РМЖ ИГХ исследованием гормоно-рецепторного статуса.

Таблица 2 – Результаты определения рецепторов эстрогена и прогестерона в отделении онкоморфологии УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро» в 2014 г.

| Er- Pg- | Er+ Pg+ | Er+ Pg- | Результаты не определены |
|---------|---------|---------|--------------------------|
| 145 | 230 | 36 | 14 |
| 34,1% | 54,1% | 8,5% | 3,3% |

ние придается и пролиферативной активности опухолевых клеток, определяемой иммуногистохимически с помощью Ki67 [16-19].

В 2014 г., согласно канцер-регистру, в Витебской области было выявлено 500 случаев рака молочной железы. В отделении онкоморфологии проведено 425 исследований гормона-рецепторного статуса и HER2/neu. При этом выявлено 82 случая тройного негативного рака. К тройному негативному раку были отнесены опухоли с показателями HER2/neu 0 и 1+, а также с отрицательными результатами определения рецепторов эстрогена и прогестерона. Такие новообразования составили 20% от общего количества инвазивного РМЖ. В 56 случаях HER2/neu определялся как 0 и в 26 – как 1+. Анализ пролиферативной активности данных опухолей с исследованием фактора пролиферации Ki-67, который с высокой точностью позволяет выявлять пул пролиферирующих клеток, показал преобладание опухолей с высокой степенью его экспрессии. При этом в значительной части новообразований (32%) этой группы он превышал 40%. Умеренная степень злокачественности (Грейд 2) имела место в 24 тройных негативных карциномах (29%), высокая степень злокачественности – в 58 (71%), что свидетельствует о значительном преобладании высокозлокачественных опухолей среди раков с тройным негативным фенотипом. Гистологически данные опухоли были преимущественно представлены инвазивным раком неспецифического типа (инвазивным протоковым раком) – 60 случаев (73%). Инвазивный дольковый рак имел место в 17 случаях (21%), муцинозный рак – в 3 случаях (4%), медуллярный – в 1 случае (1%), аденоплоскоклеточный – в 1 случае (1%).

Возраст пациентов с тройным негативным раком представлен в таблице 3.

Анализ данных таблицы 3 показывает, что тройной негативный РМЖ чаще встречается в возрасте 41–70 лет (76,3%).

Проведенный фармакоэкономический анализ гормона-рецепторного статуса РМЖ

показал, что эти исследования составляют значительный объем ИГХ нагрузки областных патологоанатомических бюро, стоят дешевле, чем определение HER2/neu. В то же время они позволяют выявить довольно значительную группу пациентов РМЖ с более благоприятным прогнозом, для которой требуется более дешевая гормональная терапия. Учитывая это обстоятельство, а также значительно более дешёвую стоимость определения гормона-рецепторного статуса по сравнению с HER2/neu, очевидно, что в условиях дефицита финансовых средств эти исследования должны выполняться в первую очередь, определение в последующем гиперэкспрессии HER2/neu у гормона-рецепторно-положительных пациенток будет служить основанием для дополнительного назначения трастузумаба. Совместное определение гормона-рецепторного статуса и HER2/neu позволяет выделить прогностически неблагоприятную группу тройного негативного рака молочной железы (20%), при которой терапия трастузумабом и гормонотерапия неэффективны, а требуются агрессивная терапия цитостатиками (рис. 1).

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о достаточно высоком охвате ИГХ диагностикой гормона-рецепторного статуса при РМЖ в регионах Республики Беларусь и позволяют, учитывая степень гиперэкспрессии HER2/neu, определить удельный вес женщин, нуждающихся в гормональной, таргетной (трастузумабом) или их сочетании, а также цитостатической терапии.

Статья выполнена в рамках гранта Президента Республики Беларусь на разработку и внедрение в практическое здравоохранение клинико-морфологического анализа фармакодиагностики злокачественных образований подлежащих таргетной терапии. Данный анализ поможет внедрить новые подходы к оценке иммуногистохимической экспрессии опухолевых

Таблица 3 – Возраст пациентов с тройным негативным раком

| Возраст, лет | 31-40 | 41-50 | 51-60 | 61-70 | 71-80 | Старше 80 | всего |
|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|-------|
| Количество | 5 | 20 | 26 | 23 | 6 | 2 | 82 |
| % | 6 | 25 | 32 | 28 | 7 | 2 | |

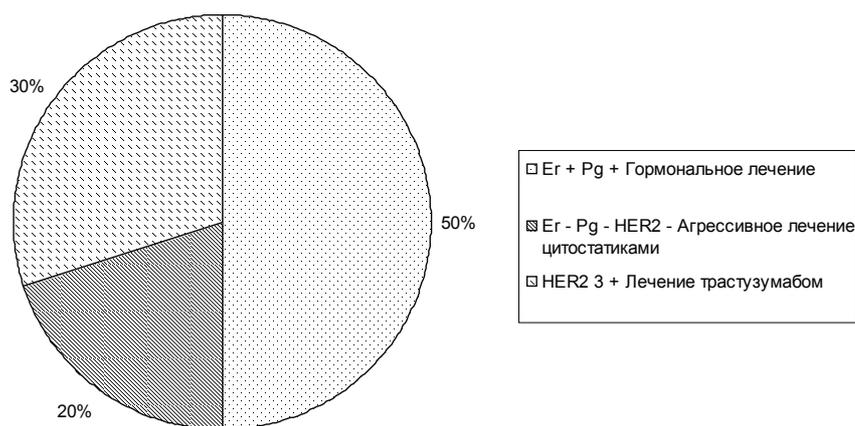


Рисунок 1 – Прогноз основных направлений противоопухолевой лекарственной терапии РМЖ по данным ИГХ исследований УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро» в 2014 году.

маркеров, на основании которой назначается дорогостоящая, но высокоэффективная таргетная терапия.

Литература

1. Системы генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний / под ред.: М. А. Пальцева, Д. В. Залетаева. – М. : Медицина, 2009. – 384 с.
2. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : сб. науч. ст. / под ред.: О. Г. Сукошко, С. А. Красного. – Минск : Профессиональные издания, 2012. – Вып. 2. – 508 с.
3. Пожариский, К. М. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний / К. М. Пожариский, Е. Е. Леенман // Архив патологии. – 2000. – Т. 62, № 5. – С. 3–11.
4. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis / D. C. Allred [et al.] // Mod. Pathol. – 1998 Feb. – Vol. 11, N 2. – P. 155–168.
5. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies / B. D. Lehmann [et al.] // J. Clin. Invest. – 2011 Jul. – Vol. 121, N 7. – P. 2750–2767.
6. Letrozole suppresses tissue and plasma estradiol, estrone and estrone sulfate more effectively compared to anastrozole / J. Geisler [et al.] // Breast Cancer Res Treat. – 2006. – Vol. 100, N 1. – P. 23.
7. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary of early breast cancer 2007 / A. Goldhirsh [et al.] // Ann. Oncol. – 2007 Jul. – Vol. 18, N 7. – P. 1133–1144.
8. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer / J. Cortes [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2012 May. – Vol. 30, N 14. – P. 1594–1600.
9. Phase II Trial of Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer That Progressed During Prior Trastuzumab Therapy / J. Baselga [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2010 Mar. – Vol. 28, N 7. – P. 1138–1144.
10. Крылов, Ю. В. Анализ задач и подходов к рациональному использованию средств для иммуногистохимической диагностики в Республике Беларусь / Ю. В. Крылов, Е. Ю. Крылов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 55–62.
11. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative «Arimidex» Compared to Tamoxifen (PROACT) trial / L. Cataliotti [et al.] // Cancer. – 2006 May. – Vol. 106, N 10. – P. 2095–2103.
12. Суханов, С. А. Патоморфологическая характеристика рака молочной железы в Удмуртии / С. А. Суханов // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2014. – № 3. – С. 85–88.
13. Возможности прогнозирования гематогенного метастазирования при разных гистогенетических типах рака молочной железы / М. В. Завьялова [и др.] // Актуальные вопросы пато-

- логоанатомической практики / под ред. Е. Л. Казачкова. – Челябинск, 2013. – С. 32–34.
14. Cetin, I. Triple Negative Breast Cancer / I. Cetin, M. Topcul // Asian. Pac. J. Cancer. Prev. – 2014. – Vol. 15, N. 6. – P. 2427–2431.
 15. US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status / N. Howlander [et al.] // Natl. Cancer. Inst. – 2014 Apr. – Vol. 106, N 5.
 16. Triple-negative breast cancer – towards a new entity / L. Miron [et al.] // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2008 Jan–Mar. – Vol. 112, N 1. – P. 51–58.
 17. Histological profile and age at diagnosis of breast cancer and ovarian tumors: A register-based study in Espirito Santo, Brazil / E. Vargas Wolfgramm [et al.] // Mol. Clin. Oncol. – 2013 Mar. – Vol. 1, N 2. – P. 353–358.
 18. Estrogen receptor-negative breast ductal carcinoma: clinicopathological features and MIB-1 (Ki-67) proliferative index association / N. Mdpaiman [et al.] // PLoS One. – 2014 Feb. – Vol. 9, N 2. – P. e89172.
 19. The prognostic relevance of estimates of proliferative activity in early breast cancer / B. V. Offersen [et al.] // Histopathology. – 2003 Dec. – Vol. 43, N 6. – P. 573–582.

*Поступила 22.05.2015 г.
Принята в печать 10.06.2015 г.*

Сведения об авторах:

Крылов Ю.В. – д.м.н., начальник УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро», профессор кафедры патологической анатомии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Лесничая О.В. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Крылов Е.Ю. – аспирант кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Крылов А.Ю. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой судебной медицины с курсом лабораторных исследований вещественных доказательств ГУО «Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК. Тел.моб.: +375 (29) 714-51-50 – Крылов Егор Юрьевич.