

Демидов Д.А.<sup>1</sup>, Валамина И.Е.<sup>2</sup>, Машковцев К.А., Мещерякова Е.Ю.

## Динамика иммуногистохимического профиля карцином молочной железы на фоне лекарственного лечения

1 – ГКБ№40, г.Екатеринбург; 2 - ОДОиГ ОДКБ№1, г.Екатеринбург

*Demidov D.A., Valamina I.E., Mashkovtsev K.A., Meshcheryakova E.U.*

### Dynamics of the immunohistochemical profile of carcinomas of the breast against the background of drug treatment

#### Резюме

Цель исследования - оценка иммуноморфологического профиля карцином молочной железы на фоне лекарственного лечения. Исследование основано на анализе результатов определения иммуноморфологических свойств опухолей в 200 отобранных случаях рака молочной железы (возраст 25-80 лет, средний возраст 57 лет) за период 2009 года. Наибольшее число отнесено к базалоидному варианту рака молочной железы (49%), ламинальный тип наблюдался в 43% случаев. В процессе лекарственного лечения происходит снижение экспрессии маркера пролиферативной активности опухолевых клеток. Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона после гормонотерапии остается без динамики, после проведения химиотерапии существует тенденция к повышению экспрессии гормональных рецепторов.

**Ключевые слова:** Рак молочной железы, иммуногистохимия, гормонотерапия, рецепторы стероидных гормонов

#### Summary

The purpose of the study - evaluation immunomorphological Profile carcinomas of the breast against the background of drug treatment. The study is based on an analysis of the results of determining the properties of immunomorphological tumors in 200 selected cases of breast cancer (age 25-80 years, mean age 57 years) for the period of 2009. The highest frequency encountered in basaloid form of breast cancer (49%), luminal type was observed in 43% of cases. In the course of drug treatment is decreased expression of markers of proliferative activity of tumor cells. Expression of estrogen receptor and progesterone hormone replacement therapy after the remains without of the dynamics, after chemotherapy there is a tendency to increase the expression of hormone receptors.

**Keywords:** Breast cancer, immunohistochemistry, hormone steroid receptors

#### Введение

В последние годы наблюдается значительный интерес к изучению различных аспектов патологии молочных желез, обусловленный увеличением частоты злокачественных заболеваний среди женщин разных возрастных групп. В Российской Федерации рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и второе место по смертности от злокачественных новообразований у женщин. Стандартом клинической практики стало определение рецепторного статуса опухоли: экспрессии рецепторов половых гормонов: эстрогена (ER), прогестерона (PR), рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа.

Рецепторный статус опухоли во многом объясняет скорость роста опухоли, метастатический потенциал, способность отвечать на современные терапевтические мероприятия. Степень выраженности рецепторного статуса имеет принципиальное значение как определяющий фактор при выборе рациональной схемы гормон- или химиотерапии с ее максимальной индивидуализацией.

**Цель работы** – оценить изменение иммуногистохимического профиля гормонозависимых карцином молочной железы на фоне лекарственного лечения.

Задачи исследования:

1. Оценить ламинальность опухоли
2. Оценить связь экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с ламинальным подтипом опухоли
3. Проанализировать динамику пролиферативной активности опухолевых клеток после лекарственного лечения
4. Проанализировать изменения рецепторного статуса опухоли после проведения неоадьювантной химио и гормонотерапии

#### Материалы и методы

Исследование заключалось в анализе результатов определения иммуноморфологических свойств опухолей в 200 отобранных случаях рака молочной железы (возраст 25-80 лет, средний возраст 57 лет) за период 2009 года. Изучены протоколы иммуногистохимического ис-

Таблица 1. Распределение рецепторных вариантов рака молочной железы

ИГХ	Ламинальный тип		HER-2 тип	Тройной рецепторный негатив(базалондный)
	А	В		
Рецепторный статус	RE+, и/или RP+, HER2/neu-, Ki 67≤30%	RE+, и/или RP+, HER2/neu + или - Ki 67≥30%	RE- RP-, HER2/neu+	RE-, RP-, HER2/neu-
% случаев	41	2	8	49

Таблица 2. Динамика ламинального типа А карцином молочной железы после лекарственного лечения

Вид лечения	Гормонотерапия N = 45		Химиотерапия N= 43	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Рецепторы				
Estrogen	5,25±1,24	5,13±1,41*	4,86±2,11	5,89±2,31**
Progesteron	4,81±1,33	4,82±1,12	4,29±1,83	4,38±1,92*
Ki-67	9,25±2,44	6,13±2,84*	10,32±1,34	9,03±2,12*

\* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$ 

следования операционного и биопсийного материала при раке молочной железы (парафиновые блоки и гистологические срезы).

Исследование проводилось на базе лаборатории патоморфологического и иммуногистохимического исследования опухолей ОДОиГ ОДКБ№1.

Исследование выполнено в соответствии с протоколами постановки диагностических реакций с использованием моноклональных антител к рецепторам эстрогенов (REclonSP1), прогестерона (clon SP2), белку Ki-67 (cloneSP6). Оценку уровней экспрессии рецепторов стероидных гормонов осуществляли по шкале QuickScore (учитывает количество опухолевых клеток с окрашенными ядрами и интенсивность окраски). Индекс пролиферативной активности оценивали по отношению к числу опухолевых клеток со средней и интенсивной ядерной реакцией на Ki-67 с разделением результатов на 3 группы: низкий уровень пролиферации – до 10%. Ki67-позитивных клеток, средний – от 10 до 30%, высокий – более 30% Ki67-позитивных клеток.

Считают, что негативный эстроген-прогестероновый рецепторный статус, отсутствие эффекта при антиэстрогеновой терапии, низкая степень гистологической дифференцировки опухоли коррелирует с высокой экспрессией VEGF [1]. Однако в клинической практике в алгоритм иммуногистохимического исследования опухолей показатель VEGF в настоящее время широко не внедрен.

Статистическую обработку данных проводили с использованием коэффициента корреляции и коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты и обсуждение

Наибольшее число проанализированных нами случаев относилось к базалондному варианту рака молочной железы (49%), ламинальный тип наблюдался в 43% случаев, при этом ламинальный подтип А в 41% случаев, ламинальный В – в 2% (таблица 1). Частота выявления RE и RP в опухолевой ткани молочной железы в нашем исследовании составила 43,5% и 27% соответственно, при корреляционном анализе установлена средняя прямая связь

между экспрессией рецепторов эстрогенов и прогестерона ( $r=0,466$ ).

Как видно из таблицы 2 при гормонозависимом раке молочной железы наиболее оптимально применение гормонотерапии. Происходит снижение экспрессии белка пролиферативной активности после гормонотерапии с  $9,25 \pm 2,44$  до  $6,13 \pm 2,84$ . После химиотерапии с  $10,32 \pm 1,34$  до  $9,03 \pm 2,12$ . После гормонотерапии экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона остается без динамики Estrogen  $5,25 \pm 1,24$  -  $5,13 \pm 1,41$ ; Progesteron  $4,81 \pm 1,33$  -  $4,82 \pm 1,12$ . После проведения химиотерапии существует тенденция к увеличению экспрессии гормональных рецепторов Estrogen  $4,86 \pm 2,11$  -  $5,89 \pm 2,31$ ; Progesteron  $4,29 \pm 1,83$  -  $4,38 \pm 1,92$ . Увеличение гормональных рецепторов после проведения химиотерапии позволяет использовать гормонотерапию при резистентности к цитостатикам с еще большей эффективностью, особенно при индукционных схемах лечения. Однако снижение экспрессии белка пролиферативной активности не может в полной мере влиять на тактику выбора - вида лечения рака молочной железы. Снижение экспрессии является лишь суррогатным маркером эффективности и должен сравниваться с другими параметрами опухоли. Сопоставление и сравнение производится с клиническим течением заболевания и данными инструментальных исследований.

## Выводы

1. Ламинальный тип составил 43%, из них ламинальный подтип А 41%, ламинальный подтип В - 2%.
2. Преобладание экспрессии VEGF отмечается у пациентов с ламинальным подтипом В.
3. В процессе лекарственного лечения происходит снижение экспрессии маркера пролиферативной активности опухолевых клеток с  $9,25 \pm 2,44$  до  $6,13 \pm 2,84$  после гормонотерапии и с  $10,32 \pm 1,34$  до  $9,03 \pm 2,12$  после химиотерапии.
4. Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона после гормонотерапии остается без динамики, после проведения химиотерапии существует тенденция к повышению экспрессии гормональных рецепторов. ■

*Демидов Д.А.*, - к.м.н., хирург онколог онкомаммологического отделения МАУ ГКБ №40, г. Екатеринбург;  
*Валамина И.Е.*, - к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург; *Машиковцев К.А.*, *Мещерякова Е.Ю.* - студенты Уральской Государствен-

ной Медицинской Академии лечебно-профилактический факультет, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Демидов Денис Александрович, г. Екатеринбург ул. Волгоградская 189 индекс 620102, телефон 89022602757, 8(343)2669751, e-mail: demidov\_da@gkb40.ur.ru

---

---

## Литература:

1. Союз противораковых организаций России [Электронный ресурс] / Клиническое значение VEGFR-2 в опухолях и сыворотках крови больных раком молочной железы // Е. А. Ким, А. М. Платова, И. В. Высоцкая, Е. С. Герштейн, В. П. Летагин, Н. Е. Кушлинский, Е.Е.Миронова. – 2010. – Режим доступа: <http://netoncology.ru/press/articles/561/1956/>.
2. Изучение экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, Her2/neu, маркера пролиферации Ki-67 и их взаимосвязей в раке молочной железы/ Должиков А.А., Котляров А.А., Мухина Т.С.// Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье" № 4, 2007. – 37-44 с.
3. Статистическая помощь [Электронный ресурс] / Понятие о статистической и корреляционной связи; ред. Елисеева И.И. – Электрондан. – М.: Статистическая помощь, 2011. – Режим доступа: <http://www.stathelp.ru/ots/g8p1.html>.
4. Иммуногистохимический метод в диагностике и прогнозе течения рака молочной железы/В.П.Харченко, Н.И.Рожкова// Маммология: национальное руководство, 2009. – 113-135 с.