

Петкау В.В.¹, Булавина И.С.¹, Сакаева Д.Д.², Страхова Н.В.¹, Сазонов С.В.³

Возрастные особенности рака молочной железы

1 – ГБУЗ Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург; 2 - ГБУЗ
Республиканский клинический онкологический диспансер, г.Уфа, 3 - ГУЗ СО ИМКТ, г. Екатеринбург.

Petkau V.V., Bulavina I.S., Sakaeva D.D., Strakhova N.V., Sazonov S.V.

Age-associated peculiarities of breast cancer

Резюме

Заболеваемость раком молочной железы неуклонно растет. Интенсивный показатель заболеваемости в Свердловской области за 40 лет увеличился с 16,6 случаев на 100 тыс. женского населения до 72,8. Отмечен рост доли пациенток старше 70 лет (с 5,2% в 1970 г. до 13,4% в 2010 г.). В данной работе проведен анализ возрастных особенностей экспрессии рецепторов на поверхности опухолевых клеток у 3 533 больных. У пациенток пожилого возраста реже встречались HER-2 позитивные и трижды негативные опухоли, преобладали гормонозависимые раки. Отличий же в экспрессии Ki-67 отмечено не было.

Ключевые слова: рак молочной железы, эпидемиология, иммуногистохимия.

Summary

Breast cancer morbidity continues to grow in Sverdlovsk Region. The morbidity rate increased in the last 40 years from 16.6 till 72.8 cases on 100 000 female. The share of the women elder than 70 years grew from 5.2% in 1970 to 13.4% in 2010. The analysis of age adjusted peculiarities of the receptor expression was made in 3 533 patients. Elderly patients were less likely to have HER-2 positive or triple negative tumors and more likely – hormone dependent tumors. There were no differences in expression of Ki-67.

Key words: breast cancer, epidemiology, immunohistochemistry.

Введение

Проблема рака молочной железы является одной из приоритетных в онкологии. В течение последних 20 лет РМЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения и второе место – в структуре смертности. Ежегодно в России регистрируется более 40 000 новых случаев злокачественных новообразований молочной железы. Индекс накопления контингента больных с РМЖ составляет 9,2% в год [1].

Выбор программы лечения РМЖ все больше основывается на биологических характеристиках опухоли. Помимо клинко-инструментального обследования больного и заключения о морфологической структуре опухоли обязательным условием последующего адекватного лечения пациентки является иммуногистохимическое исследование гистологического материала. При этом наиболее важными и имеющими широкое применение в клинической практике маркерами являются рецепторы стероидных гормонов (эстрогена и прогестерона), Ki-67, HER-2/neu. Набор этих факторов позволяет определить прогноз течения заболевания и вероятный ответ опухоли на лечение (химиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия) [2,3].

Эксперты, участвующие в консенсусах международного масштаба по лечению рака молочной железы,

сходятся во мнении о необходимости деления рака молочной железы на различные биологические группы. Однако с учетом отсутствия возможности (а главное экономической обоснованности) генетического анализа всех случаев рака молочной железы, рекомендованным остается иммуногистохимическое исследование гистологического материала, которое при необходимости может дополняться FISH методикой [4,5].

Старение населения развитых стран, в том числе и России, приводит к росту числа обращения возрастных пациенток с раком молочной железы. Изменения в организме, связанные с возрастом, накопленная в течение жизни сопутствующая патология, не всегда позволяют проводить лечение в полном объеме. Однако возраст сам по себе не должен являться ограничивающим фактором к адекватному обследованию пациенток. Морфологическая верификация и ИГХ-типирование опухолей молочной железы являются стандартом обследования и выполняются всем больным вне зависимости от возраста [6,7].

Цель исследования

- изучить изменение возрастной структуры больных раком молочной железы за последние 40 лет;
- изучить возрастные особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов (эстрогена и прогестерона), Ki-67, HER-2/neu в раке молочной железы.

Материалы и методы

Работа начата с анализа годовых отчетов Свердловской городской и областной онкологических служб за 1970 – 2010 годы. Статистические сведения для вычисления заболеваемости раком молочной железы получены из форм № 7 и 35 годовых отчетов районных онкологов и межрегиональных онкологических диспансеров Свердловской области.

Вторым этапом проведен анализ базы данных ИГХ исследований 3 533 пациенток с раком молочной железы, получавших лечение в ГБУЗ СО СООД и Городском маммологическом центре (МЗУ ГКБ №40) с января 2008 г по сентябрь 2011 г. Патогистологическое исследование морфологического материала выполнялись в патологоанатомическом отделении ГБУЗ СО СООД по стандартным методикам. Морфологический материал получали до начала любого вида лечения путем трепанобиопсии опухоли молочной железы или непосредственно после операции, если она выполнялась на первом этапе лечения. При этом иммуногистохимический анализ рецепторов стероидных гормонов и маркера амплификации онкогена *c-erb-B2* (HER-2/*neu*) проводился на базе ГУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий». В случае сомнительных иммуногистохимических данных по экспрессии рецептора HER-2/*neu*, образцы гистопрепаратов направлялись в патологоанатомическое отделение Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, где проводился FISH-анализ амплификации гена *c-erb-B2*.

Результаты и обсуждение

В Свердловской Области в 2010 году зарегистрировано 1819 случаев рака молочной железы. Интенсивный показатель заболеваемости составил 72,8 случаев на 100 000 женского населения, что выше, чем средний показатель в Российской Федерации. Отмечается неуклонный рост забо-

леваемости раком молочной железы. За 40 лет данный показатель увеличился более чем в 4 раза (рис.1). На конец 2010 года под наблюдением находилось 15 137 пациенток с диагнозом РМЖ. Прирост контингента за 40 лет составил 359% (с 4 221 больных в 1970 г. до 15 137 в 2010 г.).

Складывающееся в процессе работы у онкологов мнение об «омоложении» рака молочной железы не подтвердилось. Абсолютные цифры говорят о том, что число пациенток до 39 лет стало больше (58 случаев в 1970 г. и 95 – в 2010 г.). До 1989 г. все больные были старше 25 лет. После 1989 г. ежегодно регистрировалось от 2 до 5 случаев РМЖ у пациенток младше 25 лет. Однако абсолютный прирост впервые выявленных случаев имелся в каждой возрастной группе. При этом рост числа заболевших был больше среди пожилых пациенток. При анализе относительных показателей отмечается тенденция к «старению» РМЖ за счет уменьшения доли пациенток моложе 39 лет и увеличения доли пациенток старше 70 лет. Так в 1970 г. пациентки старшей возрастной группы составили 5,2%, а в 2010 г. - 13,4%. Удельный вес больных моложе 39 лет снизился с 7,5% в 1970 г. до 2,7% в 2010 г. (Рис. 2).

В настоящее время отнести опухоль в ту или иную прогностическую группу не представляется возможным без определения рецепторного статуса при помощи ИГХ. Связываемое ранее более агрессивное течение РМЖ у молодых пациенток и более латентное течение у пожилых с возрастом больных, в настоящее время находит объяснение в биологических особенностях самих опухолей.

ИГХ исследование HER-2/*neu* рецептора было проведено 3 533 пациенткам, а рецепторов к эстрогену, прогестерону и Ki-67 – только 1418 пациенткам, что связано с финансированием, недостаточным для охвата данным видом исследования всех пациенток с РМЖ. В таблице 1 представлены результаты рецепторного статуса пациенток разных возрастных групп.

Удельный вес HER-2 позитивных пациенток умень-

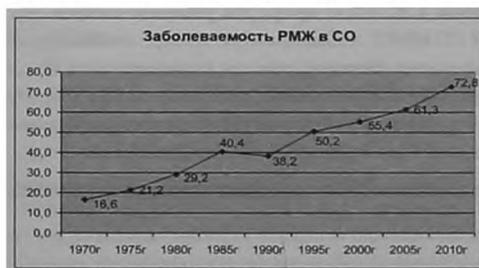


Рис.1. Заболеваемость РМЖ в Свердловской области с 1970 по 2010 г.

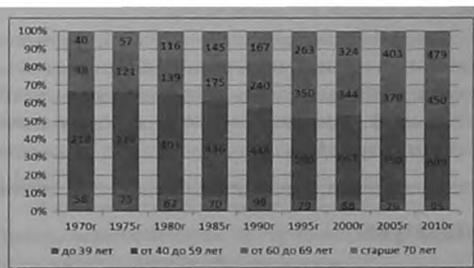


Рис.2. Распределение пациенток с диагнозом РМЖ по возрастам (Свердловская область, 1970-2010 гг.)

Таблица 1. Рецепторный статус опухолей

Возраст	HER-2	ER+PR+	ER+PR-	ER-PR+	ER-PR-	Итого
	Positive	1	4	1	14	
До 39 лет	Negative	14	5	16	32	67
	Positive	12	10	4	82	108
40-59 лет	Negative	223	93	80	254	650
	Positive	4	13	2	31	50
60-69 лет	Negative	98	73	16	111	298
	Positive	1	2	1	5	9
Старше 70лет	Negative	81	39	22	74	216

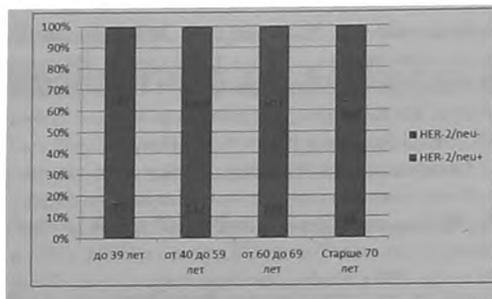


Рис.3. HER-2/neu статус пациенток с РМЖ

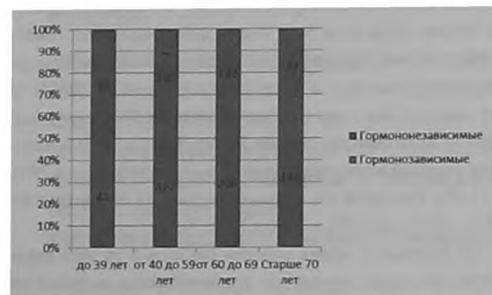


Рис.4. Удельный вес гормонозависимых опухолей

шался с возрастом (рис. 3). Если в группе больных до 39 лет таких пациенток было 29,8%, то после 70 лет – лишь 15,8%. Трижды негативные опухоли (ER, PR, HER-2 negative), обладающие худшим прогнозом так же чаще встречались в группе молодых женщин (рис. 4). В возрасте до 39 лет они составили 36,8%, в то время как в остальных группах этот показатель был 32-33%. С увеличением возраста увеличивался удельный вес гормонозависимых опухолей, экспрессирующих эстрогеновые и/или прогестероновые рецепторы. Так у пациенток старше 70 лет гормонозависимые опухоли составили 64,9%.

Значимых различий в экспрессии Ki67 отмечено не было. Во всех группах пациенток с РМЖ экспрессия Ki-67 на уровне до 10% встречалась в половине случаев, от 10% до 30% - у 30% больных, более 30% - приблизительно у 20% больных (рис. 5).

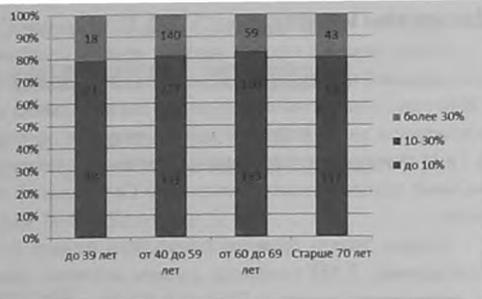


Рис.5. Статус Ki-67 в различных возрастных группах

Выводы

В течение последних 40 лет эпидемиологический вектор однозначно направлен в сторону увеличения числа случаев РМЖ. При этом, отмечается «старение» данной нозологии и ежегодное увеличение удельного веса пациенток старше 70 лет.

Выявленными возрастными особенностями биологии РМЖ у пациенток пожилого возраста стали более низкая встречаемость HER-2 позитивных опухолей и трижды негативных опухолей, преобладание гормонозависимых опухолей. Отличий же в экспрессии Ki-67 отмечено не было. ■

Петкау В.В., к.м.н., заведующий поликлиническим отделением ГБУЗ Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург; Булавина И.С., заведующая отделением химиотерапии №1 ГБУЗ Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург; Сакаева Д.Д., д.м.н., заместитель директора по лекарственной терапии, ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа; Страхова Н.В., заведующая отделением химиотерапии №2 ГБУЗ Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург; Сазонов С.В., д.м.н., проф., зав. референс-лабораторией, ГБУЗ СО ИМКТ, г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку: Петкау Владислав Владимирович, к.м.н., заведующий поликлиническим отделением ГБУЗ Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург, p.m. 356-17-26, e-mail: vpetkau@yandex.ru.

Литература:

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 г. М., 2011
2. Cianfrocca M, Goldstein LJ Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *The Oncologist* 2004; 9: 606-616
3. Kroger N, Milde-Langosch K, Riethdorf S et al. Prognostic and predictive effects of immunohistochemical factors in high-risk primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12(1): 158-168
4. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann of Oncol* 2011; Vol. 22: 1736-1747
5. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM HER-2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 63-69
6. Leonard RC, Barrett-Lee PJ, Gosney MA et al. Effect of patient age on management decisions in breast cancer: consensus from a national consultation. *The Oncologist* 2010; 15: 657-664
7. Yancik R, Wesley MN, Ries LA et al. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients age 55 years and older. *JAMA* 2001; Vol 285(7): 885-892.