

ИЗУЧЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ОНКОПРОТЕИНА HER2/neu В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Д.А. НИШАНОВ, А.А. МАДАЛИЕВ

Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз, Ташкент

ТЎҒРИ ИЧАК САРАТОНИНИ САМАРАЛИ ДАВОЛАШДА HER2/neu ОНКОПРОТЕИН АҲАМИЯТИНИ ЎРГАНИШ

Д.А. НИШАНОВ, А.А. МАДАЛИЕВ

ЎзР ССВ Республика онкология илмий маркази, Тошкент

THE STUDY OF THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ONCOPROTEIN HER2/NEU IN THE EVALUATION OF TREATMENT EFFICACY IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER

D.A. NISHANOV, A.A. MADALIEV

National Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

Тўғри ичак саратонининг T3-4N0-1M0 даражаси бўлган 54 нафар беморда HER2/neu онкопротеин прогноз эҳтимоли қиёсий ўрганилди. Касаллик қайталанган беморларда ушбу онкомаркёр экспрессияси юқори эканлиги, 11,5% ҳолатда аниқланди, рецидив бўлмаган беморларда эса 3,5% ҳолатда аниқланди. Шу билан биргаликда тўғри ичак бирламчи аденокарциномаларида (15,0%) кам сонли HER2/neu-позитивлари бундай локализациядаги ўсмаларда ушбу онкомаркёрларнинг эҳтимолли аҳамиятини чегаралайди. Касаллик кечии индивидуал эҳтимоллигини аниқлаш мақсадида ҳар хил молекуляр маркерларни комплекс қўллаш керак, бу ўсма рецидив потенциалини аниқ баҳолашга имкон беради.

Калит сўзлар: тўғри ичак, экспрессия, HER2/neu.

The analysis of the prognostic significance of oncoprotein HER2/neu in 54 patients with rectal cancer with T3-4N0-1M0 stages of the disease. It has been shown that patients with relapsed disease, high expression of oncomarkers detected in 11.5% of cases, whereas in patients without relapses - in 3.5% of cases. At the same time, a small number of HER2/neu-positive primary adenocarcinoma of the rectum (15.0%) limits the prognostic significance of tumor marker for tumors of this localization. In order to develop effective models for the individual prognosis of the disease, it is necessary to complete the use of various molecular markers that may contribute to a more accurate assessment of the potential of recurrent tumor.

Keywords: rectum, expression, HER2/neu.

Последние стремительные успехи в области молекулярной биологии и молекулярной клинической диагностики позволили выделить целый ряд молекулярных маркеров, наиболее часто ассоциирующихся с прогрессированием колоректального рака. Некоторые диагностически значимые маркеры могут быть достаточно полезными при выборе правильной тактики лечения, а также при контроле ответа опухоли на проводимое лечение [1,2]. Изучение экспрессии опухолевых маркеров представляет большой интерес для более четкого стадирования заболевания, планирования индивидуальной программы лечения, отбора больных для проведения таргетной терапии, прогнозирования выживаемости и составления персональной программы мониторинга [3].

Факторы роста (эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста-альфа, амфигулин, гепарин-связывающий фактор роста, херегулин и бетацеллюлин), а также рецепторы к эпидермальному (ErbB1/HER1, ErbB2/HER2, ErbB3/HER3, ErbB4/HER4) и инсулиноподобным (IGFR) факторам роста влияют на рост и регенерацию слизистой оболочки кишечника, а также могут быть непосредственно связаны с прогрес-

сированием рака толстой кишки (РТК). Помимо структуры, эти рецепторы отличаются между собой относительной специфичностью и сродством к различным общим лигандам [4,5,7].

Гиперэкспрессия онкопротеина ErbB2 (HER2/neu), являющегося рецептором эпидермального фактора роста 2-го типа, придающего клеткам свойство неограниченного деления, служит фактором риска рецидива заболевания для ряда опухолей: рака молочной железы, толстой кишки, лёгкого и других. HER2/neu – это ещё один перспективный прогностический маркер неблагоприятного исхода, частоты метастазирования при РТК. Сверхэкспрессия HER2/neu (Hercept-Test) служит показанием к назначению химиотерапевтических препаратов (в частности, Герцептина) - [2,3,6].

Целью работы было изучение онкомаркера HER2/neu в гистологических препаратах РПК для индивидуальной оценки пролиферативного потенциала опухоли и определения тактики хирургического лечения.

Материалы и методы. В нашей работе был проведен анализ клинических данных 54 больных РПК с T3-4N0-1M0 стадиями заболевания, кото-

рые проходили лечение в отделении онкоколопроктологии РОНЦ МЗ РУз в период с 2010 по 2015 гг.

Были выбраны две основные группы сравнения. Первая группа состояла из 26 больных, у которых возникли рецидивы и метастазы после выполнения сфинктеросохраняющих операций. Вторая группа состояла из 28 больных, у которых после выполнения сфинктеросохраняющих операций не развились рецидивы и метастазы. Средний возраст больных в основных группах составил $49,1 \pm 0,8$ года, в контрольной группе – $48,9 \pm 0,7$ лет.

У обследованных больных преимущественно определялось дистальное расположение опухоли. Так, при ректоскопии у 49,3% больных РПК опухоль ограничивалась локализацией в анальном канале. У 38,9% пациентов при ректоскопии опухолевый процесс выявлен на расстоянии 5-9 см от ануса и у 11,8% больных – на расстоянии 10 см и более от уровня ануса.

При оценке степени распространенности заболевания использовали систему TNM (7.0, 2010 г.). У всех больных имелись распространенные стадии заболевания (Т3-4). В случае Т3 стадии (IIa и IIb клинические стадии) наблюдалось распространение опухоли на другие сегменты прямой кишки, а также распространение опухоли на другие органы и структуры без прорастания (инвазии). К местно распространенному РПК мы относили случаи со стадией Т4 (IIb и IIb клинические стадии), когда отмечалось прорастание (инвазия) опухоли в соседние органы и структуры. Клиническая IIa стадия заболевания встречалась у 30,9% пациентов, IIb – у 19,1% и IIb стадия – у 50,0% больных.

Изучение гистологической структуры опухолей показало, что у всех больных встречалась аденокарцинома. При этом умеренно дифференцированная аденокарцинома обнаруживалась у 36,8% пациентов, низкодифференцированная аденокарцинома – у 26,5% и высокодифференцированная аденокарцинома – у 21,0% больных РПК.

Микроскопическую структуру опухоли оценивали в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей кишечника. Иммуногистохимические исследования (ИГХ) проводили на парафиновых срезах ткани опухолей прямой кишки, их лимфогенных метастазах, нормальной слизистой оболочки прямой кишки с использованием системы визуализации Super Sensitive Polymer-HRP IHC Detection System/DAB (BioGenex) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Изучали экспрессию HER2/neu, интенсивность окрашивания при ИГХ реакции оценивали полуколичественным мето-

дом. Экспрессию белка HER2/neu считали повышенной только при интенсивном окрашивании мембран раковых клеток (++/+++).

Результаты и их обсуждение. Функционирование многих молекулярно-биологических факторов, в том числе маркеров межклеточной адгезии и апоптоза, находится в тесной взаимосвязи с таким важным фактором опухолевой профессии как онкобелок HER2/neu. Результаты проведенного исследования позволили выявить наличие умеренного или сильного окрашивания мембраны > 10% раковых клеток в 15,0% опухолей больных РПК. В большинстве изученных случаев наблюдали накопление белка в цитоплазме раковых клеток (58,0%). При изучении HER2/neu было показано, что данный онкомаркер был выявлен всего у 4 больных. При этом у больных РПК с рецидивами высокая экспрессия данного онкомаркера выявлялась у 3 пациентов (в 11,5% случаях), тогда как у больных без рецидивов заболевания – только у 1 больного (в 3,5% случаев).

Нами была выявлена определённая зависимость между наличием экспрессии HER2/neu в клетках аденокарциномы прямой кишки (АК ПК) и степенью дифференцировки опухолей. При снижении степени дифференцировки опухолей количество HER2/neu-позитивных случаев увеличивается. При этом у больных РПК, у которых в последующие 3 года наблюдения выявлялся рецидив заболевания, уровень экспрессии HER2/neu был максимально высоким (табл. 1).

При этом мембранная гиперэкспрессия белка HER2/neu не зависела от других известных факторов риска: размера опухоли, вовлечения регионарных лимфатических узлов, и экспрессии в клетках первичной опухоли других маркеров. При дальнейшем анализе полученных результатов показано, что обнаружение HER2/neu-позитивных клеток в первичной опухоли является фактором неблагоприятного прогноза, предсказывающим ухудшение без рецидивной выживаемости больных РПК.

Заключение. Большие надежды возлагались на опухолевые маркеры как на средства повышения степени выявляемости ранних форм РТК, но практика показывает, что чувствительность опухолевых маркеров обычно колеблется между 10 и 30%, значительно увеличивается по мере нарастания клинической манифестации и может достигать 90%. Однако ни один из онкомаркеров не обладает 100-процентной чувствительностью и специфичностью, они не могут указывать на развитие опухоли в доклинической стадии, величина их сильно колеблется в зависимости от массы, стадии и метастазирования РТК [2,4,6].

Таблица 1.

Изучение взаимосвязи уровня дифференцировки опухоли у больных РПК

Дифференцировка аденокарциномы	Больные РПК с рецидивами (n=26), %	Показатель HER2/neu (n=54), %	Больные РПК без рецидивов (n=28), %
G-1	—	—	—
G-2	—	—	—
G-3	7,7	5,6	3,5
G-4	3,8	1,8	—
Всего:	11,5	7,4	3,5

Гиперэкспрессия HER2/neu на поверхности метастатических клеток определялась у пациентов с поражением периферических лимфатических узлов. Однако небольшое число HER2/neu-позитивных первичных аденокарцином прямой кишки (15,0%) ограничивает значение маркера при опухолях данной локализации. При этом комплексное использование различных молекулярных маркеров, может способствовать разработке эффективных моделей индивидуального прогнозирования течения заболевания. Представляется целесообразным дальнейшее изучение диагностической значимости существующих и поиск новых маркеров, имеющих прогностическое значение при РПК.

Выводы.

1. При изучении HER2/neu было показано, что у больных РПК с рецидивами заболевания, высокая экспрессия данного онкомаркера выявлялась в 11,5% случаях, тогда как у больных без рецидивов – в 3,5% случаев.

2. Малое число HER2/neu-позитивных первичных аденокарцином прямой кишки (15,0%) ограничивает прогностическую значимость данного онкомаркера при опухолях данной локализации.

3. С целью разработки эффективных моделей индивидуального прогнозирования течения заболевания, представляется необходимым комплексное использование различных молекулярных маркеров, что может способствовать более точной оценке рецидивного потенциала опухоли.

Литература:

1. Делекторская В.В. Молекулярно-биологические маркеры метастазирования и прогноза при раке толстой кишки. Дис... док. мед. наук. -Москва, 2007. –240 с.
2. Завалишина Л.Э. Молекулярно-биологические факторы инвазивного роста и метастазирования рака при морфологическом исследовании. Дис... док. мед. наук. -Москва. -2006 г. –292 с.
3. Имянитов Е.Н. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения // Практическая онкология. -2005. -Т.6. -№2. -С.65-70.

4. Azria D., Bibeau F., Barbier N., Zouhair A., Lemanski C., Rouanet P., Ychou M., Senesse P., Ozsahin M., Pèlegri A., Dubois J-B., Thèzenas S. Prognostic impact of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression on loco-regional recurrence after preoperative radiotherapy in rectal cancer // BMC Cancer. –2005. –V.5. –P.62.

5. Kim J.Y., Bae B.N., Kwon J.E., Kim H.J., Park K. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor in colorectal adenocarcinoma // APMIS. –2011. –V.119. -N7. –P. 449-459.

6. Rego R.L., Foster N.R., Smyrk T.C. Prognostic effect of activated EGFR expression in human colon carcinomas: comparison with EGFR status // Br. J. Cancer. –2010. –V.102. -N1. –P.165-172.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ОНКОПРОТЕИНА HER2/neu В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Д.А. НИШАНОВ, А.А. МАДАЛИЕВ

Республиканский онкологический научный центр
МЗ РУз, Ташкент

Проведен анализ прогностической значимости онкопротеина HER2/neu у 54 больных раком прямой кишки с T3-4N0-1M0 стадиями заболевания. Было показано, что у больных с рецидивами заболевания, высокая экспрессия данного онкомаркера выявлялась в 11,5% случаях, тогда как у больных без рецидивов – в 3,5% случаев. В то же время, малое число HER2/neu-позитивных первичных аденокарцином прямой кишки (15,0%) ограничивает прогностическую значимость данного онкомаркера при опухолях данной локализации. С целью разработки эффективных моделей индивидуального прогнозирования течения заболевания, представляется необходимым комплексное использование различных молекулярных маркеров, что может способствовать более точной оценке рецидивного потенциала опухоли.

Ключевые слова: прямая кишка, экспрессия, HER2/neu.