

УДК 618.19-006.6-08-036.65-037
DOI

©Ю. Я. Присташ, Т. Г. Фецич

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ДОСЛІДЖЕННЯ СОХ-2 ЯК ПРОГНОСТИЧНОГО ФАКТОРА ВИНИКНЕННЯ ЛОКАЛЬНОГО РЕЦИДИВУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

ДОСЛІДЖЕННЯ СОХ-2 ЯК ПРОГНОСТИЧНОГО ФАКТОРА ВИНИКНЕННЯ ЛОКАЛЬНОГО РЕЦИДИВУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ – Лікування раку молочної залози (РМЗ) супроводжується значною частотою локальних рецидивів (Рц). Поява локального рецидиву часто буває непрогнозованою. Недостатньо вивченими залишаються особливості перебігу захворювання після появи рецидиву раку молочної залози. У літературі зустрічаються поодинокі повідомлення, у яких автори досліджують експресію циклооксигенази-2 (СОХ-2) при рецидивах раку молочної залози як показник прогнозування перебігу захворювання та ефективності протипухлинної терапії. Отримані дані про позитивну залежність експресій СОХ-2 й епідермального фактора росту (HER-2) як ядерної, так і мембранної. Мета дослідження полягала в дослідженні нових факторів прогнозу появи рецидивів раку молочної залози, зокрема вивчити вплив активності СОХ-2 на появу локального рецидиву та його кореляцію з HER-2 нео, Er, Pr. При однакових показниках: віку, менопаузальному статусі, гістологічній структурі первинної пухлини, стадії захворювання, об'єму лікування простежується кореляційна залежність між рівнем експресії СОХ-2 і ампліфікації HER-2|neu у групі з рецидивами захворювання, на відміну від контрольної групи, у якій незначно (5 %) проявлявся високий рівень експресії СОХ-2. Паралельно прослідковуються вже досліджені фактори ризику появи рецидиву, такі, як висока ампліфікація HER-2|neu і негативні рецептори естрогенів і прогестерону в групі з рецидивами РМЗ.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОХ-2 КАК ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ФАКТОРА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЛОКАЛЬНОГО РЕЦИДИВА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – Лечение рака молочной железы (РМЖ) сопровождается значительной частотой локальных рецидивов (Рц). Появление локального рецидива часто бывает непрогнозируемым. Недостаточно изученными остаются особенности течения заболевания после появления рецидива рака молочной железы. В литературе встречаются единичные сообщения, в которых авторы исследуют экспрессию циклооксигеназы-2 (СОХ-2) при рецидивах рака молочной железы как показатель прогнозирования течения заболевания и эффективности противоопухолевой терапии. Полученные данные о положительной зависимости экспрессии СОХ-2 и эпидермального фактора роста (HER-2) как ядерной, так и мембранной. Цель исследования заключалась в исследовании новых факторов прогноза появления рецидивов рака молочной железы, в частности изучение активности СОХ-2 на появление локального рецидива и его корреляцию с HER-2 нео, Er, Pr. При одинаковых показателях: возрасте, менопаузальном статусе, гистологической структуре первичной опухоли, стадии заболевания, объема лечения, прослеживается корреляционная зависимость уровня экспрессии СОХ-2 и амплификации HER-2|neu в группе с рецидивами заболевания, в отличие от контрольной группы, в которой незначительно (5 %) проявлялся высокий уровень экспрессии СОХ-2. Параллельно прослеживаются уже исследованы факторы риска появления рецидива, такие, как высокая амплификация HER-2|neu и отрицательные рецепторы эстрогенов и прогестерона в группе с рецидивами РМЖ.

THE RESEARCH OF COX-2 AS PROGNOSTIC FACTOR OF THE EMERGENCE OF BREAST CANCER LOCAL RECURRENCE – Treatment of breast cancer (BC) is accompanied by a significant frequency of local recurrence (Lr). The appearance of local recurrence is often unpredictable. The features of the disease after the appearance of breast cancer recurrence remain insufficiently explored. There are rare messages in the literature, in which authors

investigate the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) with recurrent breast cancer, as an indicator of disease prognosis and efficiency of anticancer therapy. The data was received about the positive dependence of the COX-2 expressions and epidermal growth factor (HER-2), both nuclear and membrane. The aim of the research, was to examine the impact of the activity of COX-2 on the occurrence of local recurrence and its correlation with HER-2|neo, Er, Pr. Thus, with the same parameters as age, menopausal status, histological structure of primary tumor, disease stage, treatment volume – the correlation between the level of of COX-2 expression and HER-2|neo amplification occurs in the group with recurrent disease, unlike the control group, in which the high level of COX-2 expression was slightly (5 %) manifested. At the same time, the already examined risk factors of relapse are traced, such as high amplification of HER-2|neo and negative receptors of estrogene and progesterone in the group with recurrent breast cancer.

Ключові слова: рак молочної залози, рецидив, СОХ-2.**Ключевые слова:** рак молочной железы, рецидив, СОХ-2.**Key words:** breast cancer, recurrence, COX-2.

ВСТУП Лікування раку молочної залози (РМЗ) супроводжується значною частотою локальних рецидивів (Рц) та віддалених метастазів захворювання, що пов'язано перш за все широким упровадженням в останні роки органозберігаючих операцій.

Локальний Рц – це пухлинний процес, який виникає після радикальної операції в шкірі, м'яких тканинах грудної стінки на площі, обмеженій нижнім краєм ключиці, реберною дугою, серединною і задньою паховими лініями [1]. Він становить собою утвір, аналогічний за морфологічною будовою первинній пухлині. Терміном "регіонарний рецидив" описують виникнення метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах після попереднього лікування (хірургічного або комбінованого) незалежно від обсягу лімфодисекції (тотальна, I–II рівні, після біопсії сторожових лімфовузлів) [2–4]. Розрізняють наступні регіонарні Рц: аксиллярні, підключичні, парастернальні. В окремих роботах це поняття поширюють на надключичні лімфатичні вузли [5].

І якщо фактори виникнення віддалених метастазів достатньо добре вивчено [6–9], то поява локального рецидиву часто буває непрогнозованою. Недостатньо вивченими залишаються особливості перебігу захворювання після появи рецидиву раку молочної залози. У літературі зустрічаються поодинокі повідомлення, в яких автори досліджують експресію циклооксигенази – 2 (СОХ-2), при рецидивах раку молочної залози як показник прогнозування перебігу захворювання та ефективності протипухлинної терапії. Індуковану експресію СОХ-2 виявлено у клітинах РМЗ [17]. Підвищена експресія СОХ-2 в епітеліальних клітинах призводить до гальмування апоптозу, що викликає аномальний ріст тканини і підвищує ризик малігнізації.

Отримані дані про позитивну залежність експресій СОХ-2 і епідермального фактора росту (HER-2) як ядерної, так і мембранної та наявності кореляційного зв'язку цих тканинних маркерів із гіршим безрецидивним виживанням пацієнток [10–13]. Поряд з цим, особливості зв'язку експресії СОХ-2 у пухлинних клітинах із клінічними

прогностичними факторами хворих на РМЗ ще остаточно не визначено.

Метою дослідження було вивчити вплив активності СОХ-2 на появу локального рецидиву та його кореляцію з HER-2 neo, Er, Pr.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В основі дослідження лежить ретроспективний аналіз історій хвороб та архівного гістологічного матеріалу (парафінових блоків первинних і рецидивних пухлин) 72 хворих на РМЗ, які перебували на стаціонарному лікуванні в онкоцентрі (ЛДРОЛДЦ з 2000 до 2014 року). Середній вік хворих – 56 років. Середній час появи рецидиву – 2,8 року. Стадію хвороби визначали за класифікацією TNM-7.

Хворих поділили на дві групи: перша – досліджувана (36), яка отримувала радикальне лікування (Мадден) [14], ад'ювантну хіміотерапію (АХТ) і повторно зверталась з приводу появи локального рецидиву РМЗ. Друга група хворих (36) – без рецидивів (табл. 1).

ІГХ – дослідження експресії ферменту СОХ-2 проведено на парафінових зрізах тканини пухлин молочної залози за загально визнаним методом [12] з використанням специфічних моноклональних антитіл (МкАТ) ("Diagnostic BioSystems", USA, клон 4H12). Оцінку результатів проводили за допомогою світлового мікроскопа та півкількісним методом, враховуючи кількість клітин та інтенсивність забарвлення [13]. У дослідженні застосовували наступні критерії оцінки: за інтенсивністю експресії: (1+) слабе забарвлення; (2+) помірне забарвлення; (3+) сильне забарвлення цитоплазми досліджуваних пухлинних клітин; за кількістю забарвлених клітин: пухлину вважали негативною за експресією

СОХ-2, якщо у тканини була відсутня цитоплазматична реакція з МкАТ; при позитивній реакції у цитоплазмі 0–20 % клітин – низький рівень, 20–50 % – середній рівень та 50–100 % – високий рівень експресії СОХ-2. Активність СОХ-2, і його прогностичну цінність вивчали в первинній пухлині, при рецидивному РМЗ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У таблиці 2 у першій групі з рецидивами ступінь активності СОХ-2 і ампліфікації HER-2|neu є більш виражені, ніж Er і Pr що підтверджується статистичною моделлю порівняно з другою групою. Причому насиченість Er і Pr у цій групі нижча (табл. 2).

Встановлено (рис.1), що поміж рівнем активності циклооксигенази-2 (СОХ-2) та наявністю рецепторів первинної пухлини до епідермального фактора росту (HER-2 neo) існує достовірний прямий кореляційний зв'язок ($r=+0,83$; $p<0,05$).

Це може свідчити про те, що у хворих із локальними рецидивами раку молочної залози збільшення рівня вмісту СОХ-2 поєднане з активністю рецепторів первинної пухлини до епідермального фактора росту, котрий є одним із факторів прогнозу появи рецидиву (табл. 3).

Не виявлено кореляційного зв'язку між рівнем активності СОХ-2 із рецепторами естрогену (Er) і прогестерону (Pr) (табл. 4, 5).

ВИСНОВКИ При однакових показниках: віку, менопаузальному статусі, гістологічній структурі первинної пухлини, стадії захворювання, об'єму лікування простежується кореляційна залежність між рівнем експресії СОХ-2 і ампліфікації HER-2|neu у групі з рецидивами захворювання, на відміну від контрольної групи, в якій не-

Таблиця 1. Порівняльна характеристика параметрів обох груп хворих

	Рц (n=36)(%)	Без Рц (n=36)(%)
Вік, роки	44–68	45–69
Менопаузальний статус менопауза	32 (89 %)	32 (89 %)
Гістологічна структура протокова карцинома	26 (72 %)	25 (70 %)
Первинної пухлини часткова карцинома	10 (28 %)	11 (30 %)
G1	---	11 (30 %)
G2	31 (86 %)	24 (67 %)
G3	5 (14 %)	1 (3 %)
(TNM)		
T1N1M0	22 (61 %)	21 (58 %)
T2N0M0	14 (39 %)	15 (42 %)
Об'єм операційного втручання (Мадден)	36 (100 %)	36 (100 %)
АХТ		
1) CMF(6 циклів)	29 (80 %)	29(80 %)
2) CAF	6 (17 %)	6 (17 %)
3) Тамоксифен	1 (3 %)	1 (3 %)

Таблиця 2. Порівняльна характеристика за рецепторним статусом і СОХ-2 обох груп хворих

	Рц (n=36) № 1	Без Рц (n=36) № 2
СОХ-2		
(0–20 %)	6 (16,7 %)	21 (58,4 %)
(20–50 %)	11 (30,5 %)	13 (36,1 %)
(50–100 %)	19 (52,8 %)	2 (5,5 %)
HER-2 neu		
(–)	8 (22,2 %)	17 (47,2 %)
(+)	9 (25 %)	14 (38,9 %)
(+++)	19 (52,8 %)	5 (13,9 %)
Er		
(–)	12 (33,3 %)	5 (13,9 %)
(+)	15 (41,7 %)	6 (16,7 %)
(+++)	9 (25 %)	25 (69,4 %)
Pr		
(–)	19 (52,8 %)	8 (22,2 %)
(+)	15 (41,7 %)	14 (38,9 %)
(+++)	2 (5,5 %)	14 (38,9 %)

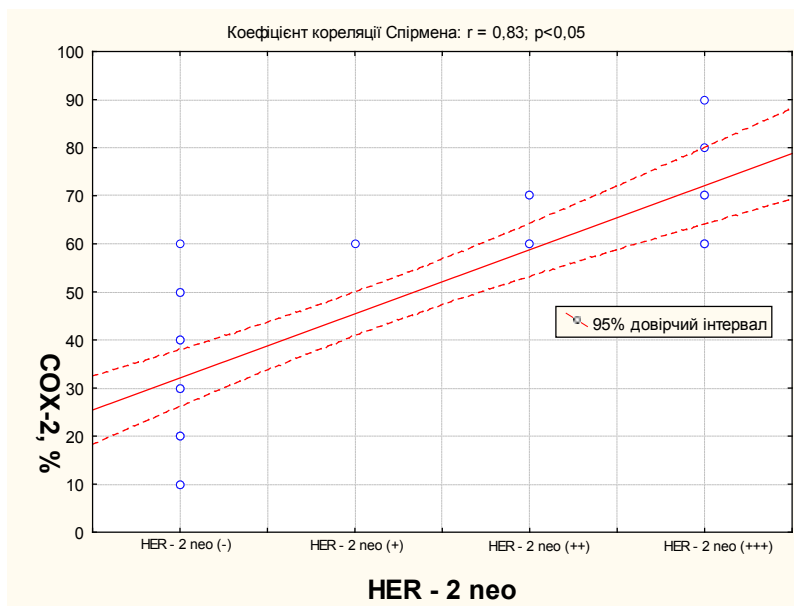


Рис. 1. Взаємозв'язок поміж рівнем активності циклооксигенази 2 (COX-2) та наявністю рецепторів первинної пухлини до епідермального фактора росту (HER – 2 neo) у хворих із локальними рецидивами раку молочної залози.

Таблиця 3. Середні значення вмісту циклооксигенази-2 (COX-2) залежно від рівня HER-2 neo у хворих із локальними рецидивами раку молочної залози

Рівень активності HER-2 neo	n	Середні значення вмісту COX-2, %
HER-2 neo (-)	20	31,0±3,3
HER-2 neo (+)	2	60±1,2
HER-2 neo (++)	5	66,0±2,4*
HER-2 neo (+++)	9	68,9±3,5*

Примітка. * – наявна вірогідна різниця ($p < 0,01$) порівняно з групою HER-2 neo (-).

Таблиця 4. Середні значення вмісту циклооксигенази-2 (COX-2) залежно від рівня естрогену у хворих із локальними рецидивами раку молочної залози

Рівень естрогену (Er)	n	Середні значення вмісту COX-2, %
Er -	21	45,2±4,6
Er +	3	73,3±8,8*
Er ++	4	32,5±11,1
Er +++	8	45,0±7,3

Примітка. * – наявна вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з групою (Er -).

Таблиця 5. Середні значення вмісту циклооксигенази-2 (COX-2) залежно від рівня прогестерону у хворих із локальними рецидивами раку молочної залози

Рівень прогестерону (Pr)	n	Середні значення вмісту COX-2, %
Pr -	16	46,9±4,7
Pr +	7	50,0±11,3
Pr ++	0	–
Pr +++	13	43,1±6,1

Примітка. Вірогідної різниці, порівняно з групою (Pr -), не встановлено ($p > 0,05$).

значно (5%) проявлявся високий рівень експресії COX-2. Паралельно прослідковуються вже досліджені фактори ризику появи рецидиву, такі, як висока ампліфікація HER-2/neu і негативні рецептори естрогенів і прогестерону в групі з рецидивами РМЗ. COX-2 може виступати предиктивним фактором прогнозу появи рецидивів раку молочної залози.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Современный взгляд на проблему локальных рецидивов рака молочной железы / И. В. Поддубная, Д. В. Комов, И. В. Колядина [и др.] // Совр. технол. мед. – 2009. – № 1. – С. 70–83.
2. Local recurrences after conservative treatment to breast cancer: risk factors and influence on survival / D. Cowen, G. Houvenaeghel, J. Jacquemier [et al.] // 4. Cancer Radiother. – 1998. – Vol. 2(5). – P. 460–468.
3. Tumor properties of primary tumors and local recurrence of breast cancer / U. Torsten, F. Oprei, I. Moreno-Richter, H.K. Weitzel // Zentralbl.Gynakol. – 1993. – Vol. 115(3). – P. 99–104.
4. Malignant tumors of the breast: Local and regional recurrence / W. C. Wood, H. B. Muss, L. G. Solin, O. I. Olopade // In: Principles and Practice of Oncology. 7- ed., Ed.: V. T. de Vita, T. S. Lawrence, S. A. Rosenberg. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers. – 2005. – P. 1467–1469.
5. Иванов В. Г. Эпидемиологические факторы риска, ранняя диагностика рака молочной железы / В. Г. Иванов // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 1–5.
6. Harris J. R., Morrow M., Bonadonna J. Cancer of the breast. In De Vita T Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer Principle and Practice of Oncology. 4th edition. Philadelphia: JB Lippincot Co. – 1993. – P. 1264–332.
7. Allred D., Harvey J., Berado M. [et al.] Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. Mod Pathol 1998; 11: 155–68.
8. Metastatic breast cancer (MBC): FDA approval overview. Proc ASCO 2008 / P. Cortazar, J. R. Johnson, R. Justice, R. Pazdur // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26, (Suppl 15).
9. Buric M. Metastatic dissemination in the inflammatory breast cancer (IBC) / M. Buric, S. Filipovic, M. Projevic, S. Veselinovic // Eur. J. Cancer. – 1996. V.32A. – Suppl. – P. 8–22.

10. Tpl-2/Cot and COX-2 in breast cancer / Z. Krcova, J. Ehrmann, V. Krejci [et al.] // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. – 2008. – № 152 (1). P. 21–25.
11. Cyclooxygenase-2 predicts adverse effects of tamoxifen: a possible mechanism of role for nuclear HER2 in breast cancer patients / M. F. Dillon, A. T. Stafford, G. Kelly [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. 2008. – № 15 (3). P. 745–753.
12. Brown P. H. Combination chemoprevention of HER2-neu-induced breast cancer using a cyclooxygenase-2 inhibitor and a retinoid X receptor-selective retinoid / P. H. Brown, K. Subbaramaiah, A. P. Salmon // Cancer Prev Res (Phila Pa). – 2008. – № 1 (3). – P. 208–214.
13. Cyclooxygenase-2 predicts adverse effects of tamoxifen: a possible mechanism of role for nuclear HER2 in breast cancer patients / M. F. Dillon, A. T. Stafford, G. Kelly [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. 2008. – № 15 (3). P. 745–753..
14. Farndon J. R. Breast Surgery / J. R. Farndon. – London: W. D. Saunders Co, 2001. – 301 p.

Отримано 01.02.16