

І.Б. Щепотін  
О.С. Зотов  
О.І. Лебедєва  
Л.М. Захарцева

Національний  
медичний університет  
ім. О.О. Богомольця, Київ,  
Україна

**Ключові слова:** рак молочної залози, фактори прогнозу, рецептор прогестерону.

## ОЦІНКА ЗНАЧЕННЯ РЕЦЕПТОРА ПРОГЕСТЕРОНУ ЯК ПРЕДИКТИВНОГО І ПРОГНОСТИЧНОГО ФАКТОРА ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

**Резюме.** Обстежено 137 пацієнток віком від 26 до 73 років (медіана – 53,6 року) з діагнозом рак молочної залози, яких поділили на 3 групи залежно від рецепторного профілю пухлини: ER+ PR+ (n=72), ER+ PR- (n=23) і ER- PR- (n=42). Середній вік хворих кожної з груп не відрізнявся. Суттєвих відмінностей у розмірах первинної пухлини, ступені її диференціації, 4-річній виживаності пацієнток у групах ER+ PR+ і ER+ PR- не виявлено. У групі ER+ PR- порівняно з ER+ PR+ відсоток ураження регіонарних лімфатичних вузлів дещо нижчий, рідше діагностується віддалене метастазування, безрецидивний період довший на 4 міс. Водночас у групі ER+ PR+ було виконано більше органозберігаючих операцій, ніж мастектомій, що можна пояснити меншим розміром пухлин. Після органозберігаючих оперативних втручань місцевих рецидивів виникло більше в групі ER+ PR-. У постменопаузальний період дорічна летальність та 4-річна виживаність практично однакові в групах ER+ PR+ і ER+ PR-. Отже, значення рецептора прогестерону як самостійного прогностичного і предиктивного фактора не встановлено.

### ВСТУП

Вибір тактики і методів лікування хворих на рак молочної залози (РМЗ) оснований на встановленні стадії захворювання і певних тканинних маркерів, значення яких було доведено в клінічній практиці і які увійшли до Сент-Галенського консенсусу [1]. До таких факторів належать показники чутливості пухлини до гормональної — рецептори естрогенів (ER) та прогестерону (PR) — та аутопаракринної регуляції — рецептор епідермального фактора росту HER2/neu.

Експресія ER у первинній пухлині вказує на чутливість РМЗ до гормонотерапії. Експресія PR пов'язана з кращим прогнозом, а також непрямо свідчить про активність ER, оскільки синтез PR у клітинах пухлини індукують естрогени [1].

Зазвичай ER і PR оцінюють разом, проте вагомість цих тканинних маркерів в індивідуалізації терапевтичної стратегії не однакова, що визначається, зокрема, наявністю засобів ефективного впливу саме на ті чи інші рецептори стероїдних гормонів. Нині використовують такі препарати впливу на ER, як антиестрогени (SERM) та інгібітори ароматази. Існують також засоби, пов'язані з впливом на PR (прогестини та антипрогестини), однак, зважаючи на те, що їх ефект оцінюють неоднозначно, рекомендують як 3-ю лінію терапії при РМЗ [2]. Викладене робить актуальним таке питання: який внесок належить експресії PR первинною пухлиною молочної

залози при виборі неoad'ювантної та ад'ювантної терапії, а також прогнозуванні перебігу захворювання.

Мета дослідження полягала у визначенні зв'язку між експресією PR у пухлинній тканині та перебігом захворювання, прогнозом і результатами лікування хворих на РМЗ.

Для встановлення прогностичної і предиктивної значущості PR, його зв'язку з ER ретроспективно проаналізували клініко-морфологічні дані 3-х груп хворих на РМЗ із різним рецепторним профілем пухлин: ER+ PR+, ER+ PR-, ER- PR-. Було поставлено такі завдання дослідження: визначити особливості вікового складу пацієнток у кожній із груп; встановити особливості поширеності пухлинного процесу (розміри пухлини, кількість уражених регіонарних лімфовузлів) і ступінь гістологічної диференціації пухлини в різних групах; порівняти показники тривалості безрецидивного періоду і 4-річної виживаності залежно від рецепторного статусу пухлини; оцінити адекватність обсягу оперативних втручань у хворих кожної з досліджуваних груп; встановити особливості перебігу захворювання залежно від менструального статусу пацієнток.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні взяли участь 137 пацієнток віком від 26 до 73 років із верифікованим діагнозом РМЗ, які в 2004–2006 рр. проходили курс лікування в клініці онкології НМУ ім. О.О. Богомольця на базі

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Київської міської онкологічної лікарні. Період спостереження становив 4 роки.

Усіх пацієнток було поділено на 3 групи залежно від показників експресії рецепторів стероїдних гормонів: ER+ PR+ (n=72), ER+ PR- (n=23) і ER- PR- (n=42). У 3 хворих виявили білатеральний РМЗ (вони перебували в менопаузі, у клітинах РМЗ визначалася експресія обох рецепторів — ER+ PR+). Нерівномірність кількості пацієнток у групах пов'язана з тим, що в популяції різні за рецепторним статусом варіанти РМЗ трапляються з неоднаковою частотою.

Катамнез хворих проводили за матеріалами амбулаторних карт і даними лікарняного канцер-реєстру. Визначення розмірів первинної пухлини здійснювали на макропрепаратах сантиметровою лінійкою. Ураження регіонарних лімфатичних вузлів встановлювали за допомогою стандартного забарвлення гематоксилином та еозином; досліджували мінімум 10 регіонарних лімфовузлів. Для інтерпретації результатів імуногістохімічного дослідження використовували якісну (негативна «-», слабо позитивна «+», помірно позитивна «++», сильно позитивна «+++») і кількісну оцінку ядерної реакції (% позитивних пухлинних клітин) (рис. 1–3).

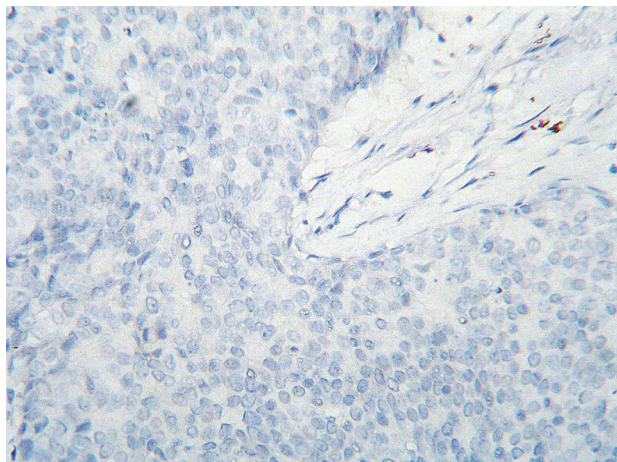


Рис. 1. Відсутність (-) експресії PR у клітинах РМЗ. Імуногістохімічна реакція

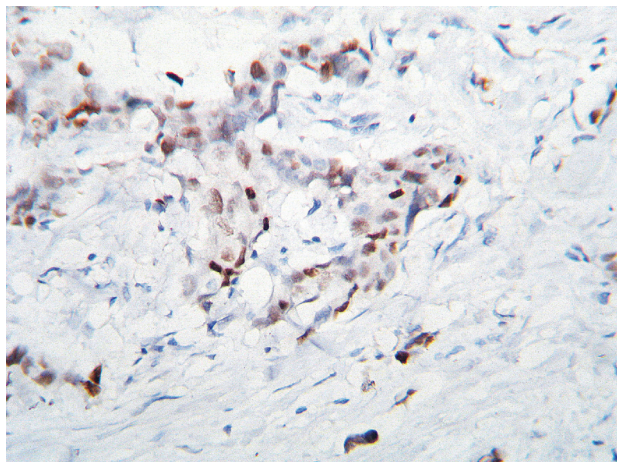


Рис. 2. Помірно позитивна (++) експресія ER, 55% клітин РМЗ. Імуногістохімічна реакція

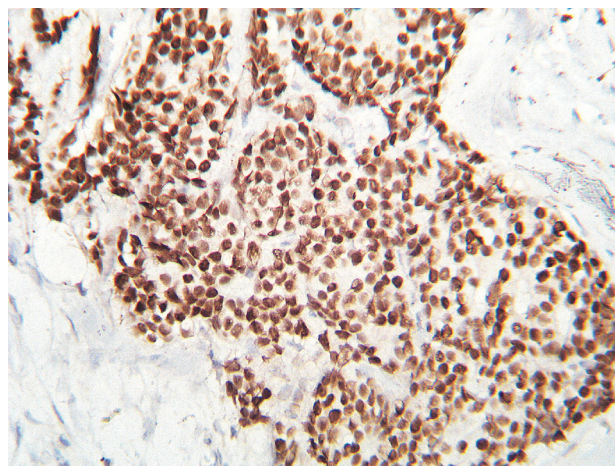


Рис. 3. Сильно позитивна (+++) експресія PR, 100% клітин РМЗ. Імуногістохімічна реакція

Пацієнткам у повному обсязі в неoad'ювантному та ад'ювантному режимах проводили хіміо-, гормоно- і променевою терапію відповідно до рекомендацій Сент-Галенського консенсусу 8 і 9 (2003, 2005 рр.) [2, 3]. Було виконано наступні види оперативних втручань: радикальні органозберігаючі операції (ОЗО) — лампектомія та квадрантектомія з регіонарною лімфодисекцією, радикальні мастектомії (РМЕ) за Мадденом і Пейті-Дайсоном.

Статистичну обробку результатів здійснювали методами параметричної статистики. Після перевірки характеру розподілу і порівняння дисперсії вибірок застосовували t-критерій для вибірок із нерівномірними дисперсіями та критерій  $\chi^2$ . Показники виживаності аналізували за методом побудови кривих виживаності Каплана — Майєра [4]. Обчислення проводили за допомогою програми MS Excel.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час вивчення вікових особливостей пацієнток у різних за рецепторним статусом групах істотних відмінностей не виявлено. У групі ER+ PR+ середній вік хворих становив 53,5, в ER+ PR- — 57,6, а в ER- PR- — 51,5 року. Середній вік усіх 137 пацієнток — 53,6 року, медіана дорівнює 53 рокам (табл. 1).

Таблиця 1  
Розподіл пацієнток за віком і рецепторним статусом РМЗ

Показник	ER+ PR+	ER+ PR-	ER- PR-	Усі пацієнтки
Середній вік, роки	53,5	57,6	51,5	53,6
Медіана, роки	52,0	57,0	48,5	53,0

При стратифікації віку хворих усіх груп було виявлено 2 піки захворюваності на РМЗ, які відповідають періодам 46–50 і 66–70 років (рис. 4). Вивчення розмірів і поширеності пухлинного процесу (Т) показало, що пухлини розмірами до 1 см превалюють у групі ER+ PR+ (69,7%), менше їх в ER- PR- (44,7%), а ER+ PR- займає проміжне місце (57,1%). Зворотну залежність спостерігали, оцінюючи розподіл пухлин розміром 2–5 см: у групі ER+ PR+ пухлин Т2 найменше (30,3%), ER+ PR- — дещо більше (38,1%), а в ER- PR- — найбільше (42,6%). Пухлини розміром понад 5 см в групі ER+ PR+ не траплялися, а в струк-

турі груп ER+ PR- і ER- PR- займали менше 5% — 4,8 і 2,6% відповідно (рис. 5).

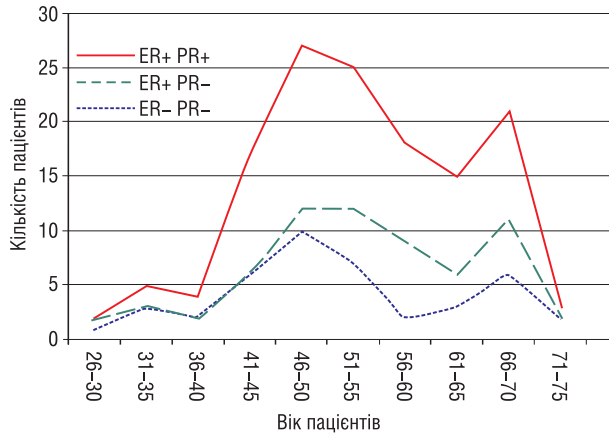


Рис. 4. Стратифікація пацієток у групах за віком

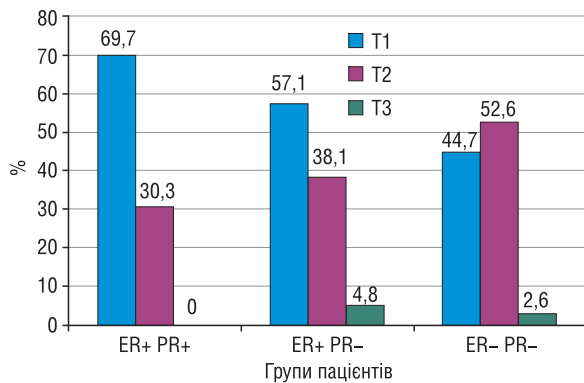


Рис. 5. Порівняння розмірів первинної пухлини (T) у групах хворих на РМЗ

При загальній оцінці метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів (N) з урахуванням рецепторного статусу первинного осередка хворих на РМЗ було встановлено, що група ER+ PR- характеризується відсутністю ураження лімфовузлів у 70% випадків, тобто ураження регіонарних лімфатичних вузлів нижче, ніж в інших групах, де цей показник приблизно однаковий: ER+ PR+ — 57,6%, ER- PR- — 60,5%. 2 останні групи практично не відрізняються і за частотою ураження 1–2 регіонарних лімфатичних вузлів (рис. 6).

Вивчення кількості уражених лімфатичних вузлів (n із 10) в післяопераційному матеріалі підтвердило, що в усіх групах ознаки регіонарного метаста-

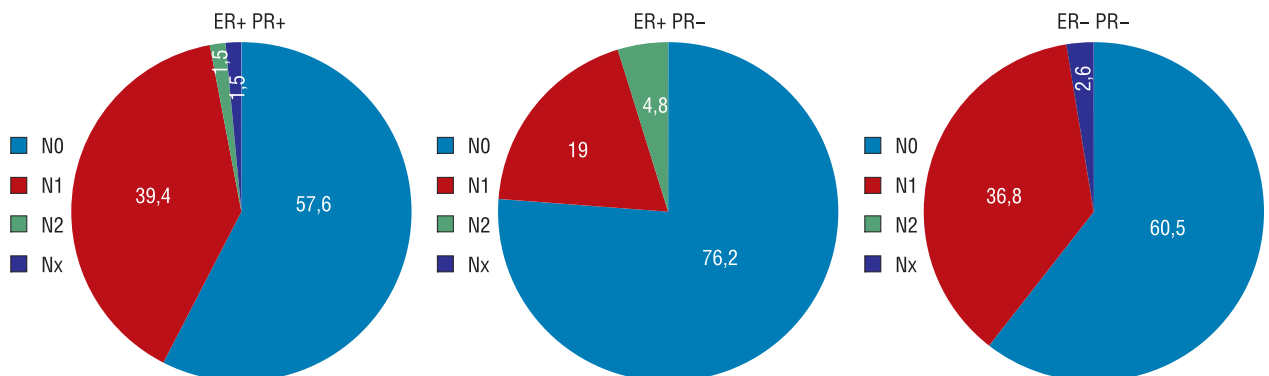


Рис. 6. Метастатичне ураження регіонарних лімфовузлів (N) залежно від рецепторного статусу РМЗ

зування переважно відсутні. Частота ураження 1–3 та 4–7 лімфатичних вузлів у різних групах мала певні коливання, але вірогідно не відрізнялася. У групі ER+ PR- у жодному макропрепараті не траплялося ураження 8–10 з 10 лімфовузлів (рис. 7).

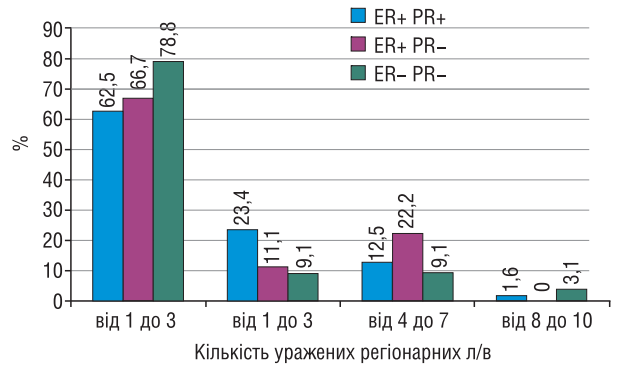


Рис. 7. Оцінка кількості уражених регіонарних лімфовузлів (л/в) у післяопераційному матеріалі (n із 10)

Аналіз ступеня диференціювання (G) пухлин показав, що в групах ER+ PR+ і ER+ PR- кількість пухлин із проміжним (89,4 і 90,0% відповідно) та низьким ступенем диференціації (7,6 і 10,0% відповідно) приблизно однакова, а в ER- PR- число низькодиференційованих або недиференційованих пухлин вище (25,0%) (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл хворих за ступенем диференціювання пухлин (G)

Показник	Частота в групах, %		
	ER+ PR+	ER+ PR-	ER- PR-
G1	3,0	0,0	3,1
G2	89,4	90,0	71,9
G3-4	7,6	10,0	25,0

Під час вивчення результатів лікування хворих на РМЗ було встановлено, що протягом 4 років спостереження локальне рецидивування пухлини і віддалене метастазування виникли у 26 випадках, що становить 19% усіх пацієток. У групі ER+ PR+ локальні рецидиви виявлено у 2,8% хворих (n=2), в ER+ PR- — у 4,4% (n=1), а в ER- PR- не було встановлено жодного локального рецидиву. Віддалене метастазування в 1-й групі виникло в 15,3% випадків (n=11), у 2-й — 8,7% (n=2), у 3-й — 16,7% (n=7). Окрему підгрупу становили пацієтки, у яких відмічали локальний рецидив і віддалене метастазування (у кожній із 3 груп було по одному такому випадку: 1,4, 4,4 і 2,4% відповідно) (табл. 3).

Таблиця 3

Розвиток локальних рецидивів і віддаленого метастазування залежно від рецепторного статусу РМЗ\*

Показник	ER+ PR+	ER+ PR-	ER- PR-
Локальне рецидивування, n (%)	2 (2,8)	1 (4,4)	0 (0,0)
Віддалене метастазування, n (%)	11 (15,3)	2 (8,7)	7 (16,7)
Рецидив та метастазування, n (%)	1 (1,4)	1 (4,4)	1 (2,4)
<b>Всього, n (%)</b>	<b>14 (19,4)</b>	<b>4 (17,4)</b>	<b>8 (19,1)</b>

\*Розрахункове  $\chi^2$  менше, ніж критичне, отже, нульова гіпотеза приймається. При обраному рівні значимості відмінності між групами не достовірні.

Загальна тривалість безрецидивного періоду в середньому становила 31,7 міс, медіана — 34 міс. Суттєвих відмінностей між групами щодо тривалості безрецидивного періоду виявлено не було: в ER+ PR+ цей показник — 30,1 міс, в ER+ PR- — 34,4 міс, а в ER- PR- — 32,9 міс (табл. 4).

Таблиця 4

Тривалість безрецидивного періоду\*

Показник	ER+ PR+	ER+ PR-	ER- PR-	Всього
Середня тривалість, міс	30,1	34,4	32,9	31,7
Медіана, міс	29,0	38,0	34,0	34,0

\* Розрахункове  $\chi^2$  менше, ніж критичне, отже, нульова гіпотеза приймається. При обраному рівні значимості відмінності між групами не достовірні.

4-річна виживаність хворих на РМЗ у середньому становила 73%: у групах ER+ PR+ і ER+ PR- вона приблизно однакова (80,6 і 78,3% відповідно), а в ER- PR- — істотно нижча (57,1%) (рис. 8).

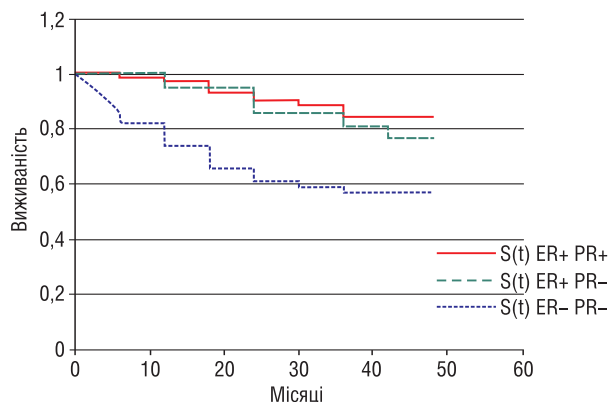


Рис. 8. 4-річна виживаність хворих на РМЗ (за методом Каплана — Майєра)

Аналіз оперативних втручань показав, що в групі ER+ PR+ проведено приблизно порівну ОЗО та РМЕ — 47,8 і 52,2% відповідно. У 2-х інших групах дещо переважало виконання РМЕ (66,7—65,8% проти 33,3—34,2%), що пояснюється відсутністю пухлин розміром більше 5 см у 1-й і наявністю таких у 2-х інших групах. Статистично значущих відмінностей між групами виявлено не було (табл. 5).

Таблиця 5

Розподіл пацієток за видами оперативних втручань

Вид оперативного втручання	ER+ PR+	ER+ PR-	ER- PR-	Всього
ОЗО, n (%)	32 (47,8)	7 (33,3)	13 (34,2)	52 (41,3)
РМЕ, n (%)	35 (52,2)	14 (66,7)	25 (65,8)	74 (58,7)

Було проведено аналіз частоти виникнення місцевих рецидивів після оперативних втручань, який показав, що в групі ER+ PR- після виконання ОЗО частота рецидивів становить 14,3%, а в гру-

пі ER+ PR+ — 3,1% після РМЕ — 7,1 та 5,7% відповідно (рис. 9).

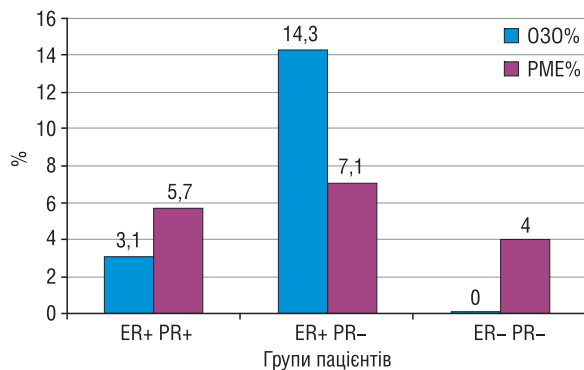


Рис. 9. Виникнення місцевих рецидивів у хворих на РМЗ залежно від виду оперативного втручання

Для оцінки особливостей перебігу захворювання відповідно до менструального статусу пацієтки 3 групи поділили на 2 підгрупи залежно від віку, у якому вперше було діагностовано РМЗ: у пременопаузі (26—49 років) або в постменопаузі (50—75 років). Встановили, що у пацієток у постменопаузальному періоді (незалежно від рецепторного статусу пухлини) відмічається більш висока виживаність і менша дорічна летальність. Робити висновки про дорічну летальність у групі ER+ PR- не має змоги через надмалу вибірку (1 пацієтка) (табл. 6).

Таблиця 6

Особливості перебігу захворювання залежно від менструального статусу пацієток

Показник	ER+ PR+	ER+ PR-	ER- PR-	Всього
Пацієток у групі, n				
пременопауза	27	1	21	49
постменопауза	45	22	21	88
Виживаність, %				
пременопауза	70,4	не визн.*	42,9	57,1
постменопауза	86,7	81,8	71,4	81,8
Дорічна летальність, %				
пременопауза	0	100*	19,0	10,2
постменопауза	0	не визн.*	14,3	3,4

\*Виживаність і дорічну летальність не розраховували через наявність у цій групі лише 1 пацієтки.

## ВИСНОВКИ

1. Порівняння розмірів первинних пухлин, ступеня їх диференціювання, 4-річної виживаності хворих на РМЗ не виявило істотних відмінностей у групах ER+ PR+ і ER+ PR-.

2. Встановлено, що в групі ER+ PR- порівняно з ER+ PR+ відсоток ураження регіонарних лімфатичних вузлів нижче, дещо рідше діагностується віддалене метастазування (це може свідчити про менший метастатичний потенціал пухлин), безрецидивний період довший на 4 міс.

3. Ретроспективний аналіз даних показав, що в групі ER+ PR+ порівняно з ER+ PR- було виконано дещо більше ОЗО, ніж РМЕ, що можна пов'язати з меншими розмірами пухлин у групі ER+ PR+. Після оперативних втручань місцевих рецидивів виникло більше в групі ER+ PR-.

4. У пацієнок у постменопаузальний період до-річна летальність і виживаність приблизно однакові в групах ER+ PR+ і ER+ PR-.

5. Значення рецептора прогестерону як само-стійного прогностичного і предиктивного чинника в цьому дослідженні не встановлено.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Добренький МН, Добренький АМ. Молекулярно-био-логические и биохимические факторы прогноза при раке молочной железы (обзор литературы). Вестник РНЦПР МЗ РФ 2005; 5. [http://vestnik.mcrp.ru/vestnik/v5/papers/litdobr\\_v5.htm](http://vestnik.mcrp.ru/vestnik/v5/papers/litdobr_v5.htm).

2. Чешук ВЕ, Левчишин ЯВ, Щепотин ИБ. Современные стандарты адьювантного лечения больных ранним раком молочной железы. Онкология 2006; 8 (1): 82–4.

3. Иванов ВГ. Адьювантное лечение рака молочной железы (по материалам конференции в Сан-Галлене, Швейцария, 2003 г.). Росс онкол портал [http://www.rosoncweb.ru/congress/eu/san\\_gallen/2003/](http://www.rosoncweb.ru/congress/eu/san_gallen/2003/)

4. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистика в науке и бизнесе. Киев: Морион, 2002: 93–4, 132–5, 387–405.

## ASSESSMENT OF IMPORTANCE OF PROGESTERONE RECEPTOR AS PREDICATIVE AND PROGNOSTIC FACTOR IN TREATMENT OF PATIENTS WITH BREAST CANCER

*I.B. Shchepotin, O.S. Zotov, O.I. Lebedeva,  
L.M. Zakhartseva*

**Summary.** 137 patients with breast cancer were evaluated. The median age of these patients was 53.6

*years (range 26–73 years). They were separated into three groups, depending from receptor pattern of tumor: ER+ PR+ (n = 72), ER+ PR- (n = 23) and ER- PR- (n = 42). The median age of patients of each group did not differ. Considerable differences in dimensions of primary tumor, differentiation stage, 4-year survival rate of patients in groups ER+ PR+ and ER+ PR- were not revealed. In group ER+ PR- as compared with ER+ PR+ the percentage of lesion of lymph nodes was some lower, rarely were diagnosed distant metastases, period without recurrence was 4 month longer. At the same time in group ER+ PR+ more organ-preserving operation was carried out than mastectomy. It may be associated with smaller tumor size. After organ-preserving surgical interventions the local relapse appeared more in the group ER+ PR-. In postmenopausal period mortality till 1 year and 4-year survival rate practically were the same in the groups ER+ PR+ and ER+ PR-. Thereby the significance of progesterone receptor as independent prognostic and predicative factor was not determined.*

**Key Words:** breast cancer, prognosis factor, progesterone receptor.

**Адреса для листування:**

Лебедєва О.І.

03179, Київ, вул. Бударіна, 5, кв. 126

E-mail: olka\_lebedev@ukr.net