

**Прогностическая значимость определения растворимого
фрагмента рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu
и активности матриксометаллопротеиназы-9 (ММР-9)**

у пациенток, страдающих раком молочной железы

ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова», д. Боровляны, Беларусь

Проблема рака молочной железы (РМЖ) является одной из самых актуальных в современной клинической онкологии, так как данная патология занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин во многих странах мира и Республике Беларусь в том числе. По данным Белорусского канцер-регистра в течение 5 лет после проведенного радикального лечения по поводу РМЖ прогрессирование заболевания развивается у около 30,0% женщин, что свидетельствует о наличии ряда нерешенных проблем, связанных с прогнозированием возврата заболевания. Перспективными молекулярно-биологическими маркерами в данном случае являются рецептор эпидермального фактора роста второго типа (HER2/neu) и матриксометаллопротеиназа-9 (ММР-9), но прогностическая эффективность в онкологической практике данных сывороточных маркеров окончательно не подтверждена.

Цель. Целью данного исследования явилась оценка прогностической значимости сывороточного уровня растворимого фрагмента рецептора HER2/neu и ММР-9 у пациенток, страдающих РМЖ.

Материалы и методы исследования. Материалом исследования послужили данные о 205 пациентках в возрасте от 27 до 85 лет с впервые установленным диагнозом РМЖ I–IV стадии. Группу контроля, сопоставимую с основной группой по возрасту ($p > 0,05$), составили 50 клинически здоровых женщин без онкологической патологии на момент исследования и в анамнезе. Определение содержания HER2/neu в сыворотке крови осуществлялось иммунохемилюминесцентным (ИХЛА) методом, а ММР-9 – иммуноферментным (ИФА). Тканевая экспрессия данных белков установлена при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании на срезах опухолевой ткани. Полученные данные обработаны непараметрическими методами статистического анализа и представлены как Me (Q25; Q75). Анализ выживаемости до прогрессирования проводился методом Kaplan-Meier с использованием Log-rank

теста. Проведен одно- и многофакторный анализ с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что содержание HER2/neu и MMP-9 в сыворотке крови пациенток со злокачественными новообразованиями молочных желез (14,1 (10,4; 19,6) нг/мл и 1022,0 (792,0; 1350,0) нг/мл соответственно) было статистически значимо выше значений клинически здоровых женщин ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,01$). Установлена взаимосвязь сывороточной концентрации и тканевой экспрессии HER2/neu и MMP-9 ($R_{\text{Spearman}} = 0,40$; $p = 0,002$ и $R_{\text{Spearman}} = 0,39$; $p = 0,035$ соответственно). Выявлено, что изучаемые показатели статистически значимо ассоциированы с риском неблагоприятного прогноза РМЖ ($p < 0,05$). На основании коэффициентов, полученных при многофакторном анализе, определены числовые баллы, определяющие риск опухолевой прогрессии. Разработана модель для лабораторной оценки прогноза РМЖ, включающая определение сывороточных уровней рецептора HER2/neu ($\geq 15,7$ нг/мл – 1 балл) и MMP-9 (≥ 1380 нг/мл – 2 балла), а также стадии опухолевого процесса (III–IV стадия – 2 балла), с вычислением суммы расчетных значений (баллов), позволяющих определить группу низкого (0-2 балла) и высокого (3-5 баллов) риска неблагоприятного прогноза. Данная модель обладает высокой диагностической эффективностью (ДЧ=65,2%; ДС=83,9%; ДЭ=82,0%). Наблюдаемая одно- и двухлетняя выживаемость до прогрессирования заболевания в группе пациенток с низким риском (0-2 балла) неблагоприятного прогноза РМЖ составила $96,5 \pm 1,5\%$ и $92,7 \pm 2,7\%$ соответственно. В группе пациенток с высоким риском (3–5 баллов) неблагоприятного прогноза РМЖ наблюдаемая одно- и двухлетняя выживаемость до прогрессирования составила $68,7 \pm 7,9\%$ и $53,1 \pm 9,3\%$ соответственно ($p \text{ log-rank} < 0,001$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что растворимый фрагмент рецептора HER2/neu и сывороточная активность MMP-9 в определенной степени отражают уровни тканевой экспрессии их в первичной опухоли и могут стать достаточно адекватными неинвазивными маркерами в дополнение к «тканевым» тестам для оценки прогноза течения РМЖ.