УДК 616-006.6-091

Конышев К. В., Бриллиант А. А., Сазонов С. В.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ К ЭСТРОГЕНУ КЛЕТКАМИ КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РЕГИОНАРНОМ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ

ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. Рак молочной железы — ведущая онкологическая патология среди женщин в мире. Показание к назначению гормональной терапии — положительная экспрессия рецепторов к половым гормонам, выявляемая при иммуногистохимическом исследовании биоптата или операционного материала опухоли. Выявлено неполное соответствие гормонального статуса первичной опухоли и метастазов при РМЖ, что может быть одной из причин неэффективности назначаемой гормонотерапии. В предлагаемом исследовании сделана попытка выявить и охарактеризовать возможное расхождение экспрессии к рецепторам эстрогена между первичной опухолью и регионарными метастазами. В данное исследование вошел послеоперационный материал от 91 пациентки. Все случаи разделили на три группы — с отрицательным ER-статусом первичного очага (32 случая), со статусом 2–6 (37 случаев) и со статусом 7–8 (22 случая) баллов по Allred. Сравнивали в каждой группе значения экспрессии ER клетками первичной опухоли и местных метастазов, статистическая обработка проводилась при помощи критерия Вилкоксона. Из рассмотренных групп только во второй обнаружили достоверно значимое ($p < 0,01$) различие уровней экспрессии ER. Сдвиг в этой группе произошел во всех случаях, в 31 случае — в сторону увеличения значения. Полученные данные дополняют сведения о наличии расхождения рецепторных статусов первичной опухоли и регионарных метастазов.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторы к эстрогену, метастазы, несоответствие рецепторного статуса

Введение

Рак молочной железы — ведущая опухолевая нозология среди женщин по заболеваемости (более 1300000 случаев в год) и смертности (более 458300 случаев в год) в мире [1], по распространенности превышающая опухолевое поражение любой другой локализации более, чем в два раза [2]. Для решения вопроса об эффективности назначения адъювантной гормональной терапии в настоящее время проводится рутинное определение гормонального статуса клеток карциномы молочной железы. Однако среди больных, имеющих показания для назначения гормональной терапии, до 60 % не имеют положительного эффекта [3], и у пациенток развивается рецидив или метастатическая опухоль. Решение о назначении гормональной терапии основано на результатах исследования иммунофенотипа ткани из первичного очага, полученной при взятии трепанбиопсии или при операции. Предполагается, что экспрессия рецепторов к эстрогену (ER) и прогестерону (PgR) клетками метастазов, как локальных, так и отдаленных, будет идентичной. Отличие рецепторного статуса метастазов от первичной опухоли может являться одной из основных причин отсутствия эффекта адъювантной гормональной терапии [3]. Несоответствие ER-статуса метастазов и первичной опухоли и при карциноме молочной наблюдается в 10–54 % случаев [4, 5, 6]. В настоящее время нет единого мнения об эффективности корректировки гормональной терапии на основании результатов исследования рецепторного статуса опухолевых клеток метастаза [4, 7], однако рекомендация определять ER, PgR и HER2-статус метастатического очага РМЖ уже содержится в европейских клинических рекомендациях [7]. Исследователи обсуждают четыре возможные причины несоответствия экспрессии ER и других маркеров в ткани первичной опухоли и метастазов. Во-первых, технические особенности методик — неоптимальные фиксация, проводка, условия окрашивания материала, различные критерии оценки экспрессии в разных лабораториях и т.п. Во-вторых, внутриопухолевая гетерогенность когда участки с разной степенью экспрессии чередуются, и некоторые могут не попасть в срез. В-третьих, истинное изменение биологических параметров опухоли в процессе развития болезни [5]. В-четвертых, изменение свойств опухоли под действием терапии, предшествовавшей получению материала. Степень влияния каждой причины на результаты исследований неясны, и в настоящее время нельзя исключить ни одну из них. Приблизиться к пониманию сущности и значения наблюдаемого изменения экспрессии рецепторов к эстрогену клетками РМЖ в метастазах можно, изучая закономерности этого явления.

Целью данного исследования является выявление и характеристика различий ER-статуса первичной опухоли и местных метастазов у больных раком молочной железы, не получавших до взятия материала химио- или радиотерапию.

Материал и методы

В исследование вошел 91 случай рака молочной железы с метастазами в регионарные лимфатические узлы; все больные не подвергались химио- или радиотерапии до операции. На послеоперационном материале первичной опухоли и метастазов иммуногистохимически определялась степень экспрессии рецепторов к эстрогену (clone 1D5, Dako) по стандартным методикам с использованием автостейнера Dako. Оценка проводилась по шкале Allred [8]. В соответствии со статусом первичной опухоли были сформированы три группы: 1 — 0 баллов (32 человека), 2 — 2–6 баллов (37 человек), 3 — 7–8 баллов (22 человека). В каждой группе проводилось сравнение ER-статуса ткани первичной опухоли и метастазов. Для определения направленности и значимости обнаруженных различий применялся Т-критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

При сопоставлении уровня экспрессии рецепторов к эстрогену в каждой из групп были получены следующие результаты. В первой группе среднее значение экспрессии ER метастатической тканью составляло 0,73 балла по Allred, разности между уровнем экспрессии в метастазах и в первичной опухоли в каждом случае указаны на рисунке 1. Всего в первой группе в 8 случаях (25 %) различалась экспрессия рецепторов к эстрогену клетками метастазов и первичной опухоли. Статистическая обработка (Т-критерий Вилкоксона) не подтверждает достоверность наблюдаемых различий.

Во второй группе среднее значение экспрессии ER в ткани первичного очага составило 4,89 баллов по Allred, в ткани метастазов — 5,95 баллов. Разности между уровнем экспрессии в метастазах и в первичной опухоли в каждом случае указаны на рисунке 2. Во второй группе во всех случаях различалась экспрессия рецепторов к эстрогену клетка-

ми метастазов и первичной опухоли. Значимость наблюдаемого во второй группе сдвига подтверждена ($p < 0,01$).



Рисунок 1. Изменение ER-статуса метастазов в группе 1.



Рисунок 2. Изменение ER-статуса метастазов в группе 2.

В третьей группе среднее значение экспрессии ER в ткани первичного очага составило 7,36 баллов по Allred, в ткани метастазов — 6,92 баллов. Разности между уровнем экспрессии в метастазах и в первичной опухоли в каждом случае указаны на рисунке 3. В третьей группе в 14 случаях (64 %) различалась экспрессия рецепторов к эстрогену клетками метастазов и первичной опухоли. Наблюдаемое в третьей группе изменение значений экспрессии ER при метастазировании не являлось статистически значимым.

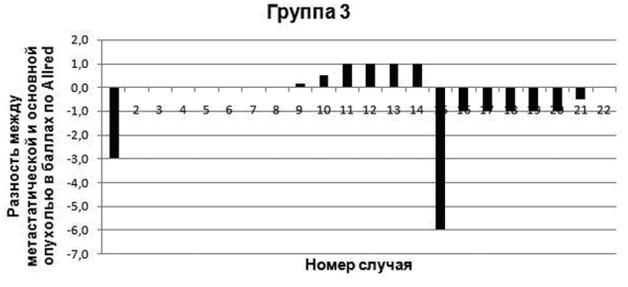


Рисунок 3. Изменение ER-статуса метастазов в группе 3.

Таким образом, достоверный сдвиг уровня экспрессии ER при метастазировании наблюдался во второй группе (экспрессия 2–6 баллов по Allred в ткани первичного очага), причем почти во всех случаях ER в метастазах экспрессирован сильнее, чем в первичной опухоли. Это явление объясняется одной из приведенных выше причин (или комбинацией нескольких из них): технические погрешности, биологические отличия метастаза от первичной опухоли, гетерогенность опухоли и лекарственное воздействие на опухоль. Последнюю причину в данном случае можно не учитывать, поскольку в исследование вошли только больные без неоадъювантной химиотерапии. Попадание в срез участков опухоли со всеми типами экспрессии рецепторов обеспечивалось взятием в работу операционного материала, что позволяет не рассматривать гетерогенность опухоли как существенную причину наблюдаемого несоответствия. Соотношение влияния двух оставшихся причин предстоит выяснить. В пользу биологической природы увеличения экспрессии рецепторов к эстрогену в метастазах говорит однонаправленность изменений, поскольку технические различия методик вели бы к изменениям в обоих направлениях. Однако в рамках данного исследования нет возможности исключить технические причины, поскольку даже при проведении ИГХ-исследования на автостейнере возможны артефакты.

Если предположить, что увеличение экспрессии ER в местных метастазах во второй группе вызвано биологическими причинами, то можно выявить следующую закономерность. В случаях с ER-отрицательным первичным очагом (1 группа) и с высокой экспрессией ER в ткани первичного очага (3 группа) не выявлено достоверного изменения. Изменение экспрессии при метастазировании достоверно произошло только в группе с промежуточными значениями экспрессии ER клетками первичной опухоли. Данный факт можно объяснить тем, что метастазирование — этап прогрессирования РМЖ, и клетки в метастатической популяции, по сравнению с клетками первичной опухоли, вероятно, более восприимчивы к ростовым факторам, к которым, в случае с ER-позитивными опухолями, относится эстроген.

Выводы

1. Обнаружено наличие сдвига ER-статуса при местном метастазировании РМЖ во второй группе, в которую вошли пациентки с уровнем экспрессии ER в ткани первичной опухоли от 2 до 6 баллов. Несоответствие уровней экспрессии рецепторов к эстрогену метастазов и первичной опухоли наблюдалось в данной группе во всех случаях.

2. В группах с уровнями экспрессии ER 0 баллов и 7–8 баллов не обнаружено значимого изменения ER-статуса опухолевых клеток РМЖ, несмотря на присутствие в их составе случаев, демонстрирующих возможность такого явления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Пожарисский К.М. Рак молочной железы. Практическое руководство для врачей. М.: Практическая медицина. 2014. 176 с.

2. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vijver M.J. WHO Classification of Tumors of the Breast. Lyon: IARC. 2012. 240 c.

3. Aitken S.J., Thomas J.S., Langdon S.P., Harrison D.J., Faratian D. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases // Annals of Oncology. 2010. Vol. 21. P. 1254–1261.

4. Hoefnagel L.D., Vijver M., Slooten H.J. Receptor conversion in distant breast cancer metastases // Breast Cancer Res. 2010. Vol. 12. C. R75

5. Thompson A.M., Jordan L.B., Quinlan P. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS) // Breast Cancer Res. 2010. Vol. 12. C. R92

6. Конышев К.В., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Экспрессия гормональных рецепторов клетками регионарных метастазов и первичного очага при раке молочной железы // Уральский медицинский журнал. 2014. № 2. С. 48–50.

7. Cardoso F., Harbeck N., Fallowfield L., Kyriakides S., Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. 2012. № 7. C. vii11–9

8. Сазонов С.В. Иммуногистохимическая диагностика рака молочной железы. Germany: LAP Lambert Academic Publishing. 2013. 140 с.

Авторская справка
Конышев Константин Вячеславович
ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий
Врач-патологоанатом
ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет"
Аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии

Российская Федерация, 620137, г. Екатеринбург, ул. Вилонова, 76 а
kon-konyshev@yandex.ru

Бриллиант Александр Александрович
ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий
к. м. н., старший научный сотрудник
imct@celltechnologies.ru

Сазонов Сергей Владимирович
д. м. н., профессор
ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий
Заведующий лабораторией патоморфологии
ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»
Заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии
imct@celltechnologies.ru

Konyshev K. V., Brilliant A. A., Sazonov S. V.

CHANGE OF ESTROGEN RECEPTOR EXPRESSION IN BREAST CANCER CELLS IN LOCOREGIONAL METASTASES

GAUZ SO Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russian Federation;
GBOU VPO Ural State Medical University of Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg, Russian Federation

Absrtact. Breast cancer is the leading oncologic disease in women in the world. Hormonal therapy is recommended, while operation material or biopsy specimen of tumor has positive immunohistochemical reaction with antibodies to steroid hormone receptors. Some discordance of hormone receptor rate between metastases and primary tumor exists. This can lead to failure of hormone therapy. This investigation aims to find and characterize the discordance between the primary tumor and metastases. In this study operation material by 91 patients was investigated. All cases were divided in three groups — with negative ER-status of primary lesion (32 cases), with Allred rate 2–6 (37 cases) and with 7–8 Allred rate (22 cases). In each group expression of ER of primary and metastatic tumors was compared, using Wilcoxon test. Only second group had significant difference in ER expression levels ($p < 0,01$). In this group the shift of rate in metastases was observed in all cases, and in 31 cases it was elevated. Findings complement the data about HR rate discordance of primary tumor and metastases.

Key words: breast cancer, estrogen receptors, metastases, discordant receptor status

REFERENCES

1. Frank G.A., Zavalishina L.Je., Pozharisskij K.M. Breast cancer. Practical Guideline for Doctors. Moscow: Practical Medicine. 2014. 176 p.

2. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vijver M.J. WHO Classification of Tumors of the Breast. Lyon: IARC. 2012. 240 c.

3. Aitken S.J., Thomas J.S., Langdon S.P., Harrison D.J., Faratian D. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases. Annals of Oncology. 2010. Vol. 21. P. 1254-1261.

4. Hoefnagel L.D., Vijver M., Slooten H.J. Receptor conversion in distant breast cancer metastases. Breast Cancer Res. 2010. Vol. 12. C. R75

5. Thompson A.M., Jordan L.B., Quinlan P. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). Breast Cancer Res. 2010. Vol. 12. C. R92

6. Konyshev K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Expression of hormone receptors by cells of locoregional metastases and primary lesion in breast cancer. Ural'skij medicinskij zhurnal. 2014. № 2. P. 48–50.

7. Cardoso F., Harbeck N., Fallowfield L., Kyriakides S., Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2012. № 7. C. vii11-9

8. Sazonov S.V. Immunohistochemical diagnostics of breast cancer. Germany: LAP Lambert Academic Publishing. 2013. 140 p.

Authors
Konyshev Konstantin V.
GAUZ SO Institute of Medical Cell Technologies
Pathologist
Russian Federation, 620137, Ekaterinburg, Vilonova, 76 a
GBOU VPO Ural State Medical University of Ministry of Health of Russia
PhD student of department of Histology, cytology and embryology
kon-konyshev@yandex.ru

Brilliant Aleksandr A.
GAUZ SO Institute of Medical Cell Technologies
PhD, Senior researcher
imct@celltechnologies.ru

Sazonov Sergey V.
PhD, MD, Professor
GAUZ SO Institute of Medical Cell Technologies
Head of Laboratory of Pathomorphology
GBOU VPO Ural State Medical University of Ministry of Health of Russia
Head of department of Histology, cytology and embryology
imct@celltechnologies.ru