

*Коньшев К.В., Бриллиант А.А., Сазонов С.В., Леонтьев С.Л.***HER2/NEU-СТАТУС ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ И РЕГИОНАРНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий;

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

Резюме. Назначение таргетной терапии больным раком молочной железы осуществляется после ИГХ-исследования экспрессии человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (Her2/neu) клетками первичной опухоли. При этом эффект не достигается с частотой до 70% случаев. Одна из возможных причин этого — несоответствие Her2/neu-статуса первичной опухоли, которая исследуется, и метастатических клеток, на которые направлена терапия после операции. В предлагаемой работе сделана попытка выявить и охарактеризовать возможное расхождение экспрессии Her2/neu между первичной опухолью и регионарными метастазами. В исследование вошел послеоперационный материал от 88 больных раком молочной железы, не получавших до операции химио- или радиотерапию. Все случаи разделили на четыре группы в соответствии со статусом первичной опухоли: первая группа — с уровнем экспрессии 0 (50 человек), вторая — уровень экспрессии 1+ (9 человек), третья — 2+ (17 человек), четвертая — 3+ (12 человек). В каждой группе сравнивали экспрессию Her2/neu в ткани первичного очага опухоли и ткани ее метастазов. Статистическую обработку проводили при помощи теста Уилкоксона. Из четырех рассмотренных групп только в третьей обнаружили достоверно значимое ($p < 0,01$) различие уровней экспрессии Her2/neu. Сдвиг в этой группе наблюдался в 15 случаях (88%), во всех — в сторону уменьшения значения. Полученные данные дополняют сведения о наличии расхождения рецепторных статусов первичной опухоли и регионарных метастазов.

Ключевые слова: рак молочной железы, Her2/neu, несоответствие рецепторного статуса, метастаз

Введение

Снижение смертности женщин от рака молочной железы — одна из актуальных проблем современной медицины. За рубежом и в нашей стране широко распространены методы прогнозирования течения заболевания и ответа опухоли на действие тех или иных химиотерапевтических лекарственных средств, основанные в первую очередь на суррогатном иммуногистохимическом (ИГХ) определении ряда маркеров в опухолевых клетках. Общепризнанный и рекомендованный объем ИГХ-исследования для каждой пациентки включает в себя оценку наличия и уровня экспрессии следующих мембранных маркеров: рецепторов к эстрогену (ER), рецепторов к прогестерону (PgR), рецепторов к человеческому эпидермальному фактору роста (Her2/neu) и индекса пролиферации по степени экспрессии белка Ki67 в ядрах опухолевых клеток. Комбинация уровней экспрессии данных маркеров позволяет отнести исследуемую опухоль к одному из 4 молекулярных подтипов РМЖ и на основании этого спрогнозировать особенности течения заболевания, а так же определиться со схемой его лечения [1]. При этом уровень экспрессии рецепторов к стероидным гормонам позволяет судить о чувствительности к гормональной терапии, экспрессия Her2/neu — о чувствительности к таргетной терапии Трастузумабом, доля Ki67-положительных опухолевых клеток — об интенсивности пролиферативных процессов и, соответственно, об эффективности средств, действующих на клетки в момент митотического деления.

Для решения вопроса об эффективности введения Трастузумаба в схему химиотерапии проводится оценка экспрессии Her2/neu в клетках первичной опухоли. При этом системная терапия призвана воздействовать на диссеминированные очаги и клетки карциномы молочной железы. Существует ли отличие Her2/neu-статуса метастазов от первичной опухоли — вопрос спорный. В ряде исследований оно отвергается, в ряде — подтверждается [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Отличие рецепторного статуса метастазов от первичной опухоли

может являться одной из причин отсутствия эффекта при таргетной терапии в 60–70% случаев [2]. Рекомендация определять ER, PgR и Her2-статус метастатического очага РМЖ уже содержится в некоторых европейских клинических рекомендациях [8].

Несоответствие Her2/neu-статуса первичного очага и метастазов карциномы молочной железы наблюдается в 0–38% случаев [9]. Исследователи обсуждают четыре возможные причины несоответствия экспрессии Her2/neu и других маркеров в ткани первичной опухоли и метастазов. Во-первых, технические особенности методики — 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 из них могут не попасть в срез. В-третьих, истинное изменение биологических параметров опухоли в процессе развития болезни [4]. 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 Her2/neu клетками РМЖ в метастазах можно, только изучая закономерности этого явления.

Целью данного исследования является выявление и характеристика различий Her2/neu-статуса первичной опухоли и местных метастазов у пациенток с раком молочной железы, не получавших до забора материала химио- или радиотерапию.

Материал и методы

В исследование вошел послеоперационный материал от 88 больных раком молочной железы с метастазами в регионарные лимфатические узлы. Всем пациенткам не проводили химио- или радиотерапию до операции. Исследование экспрессии Her2/neu проводилось иммуногистохимическим методом (антитела Ventana, клон 4B5, автостейнер Ventana), оценка результатов реакции — в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP 2013 года [10]. Все пациентки были разделены на четыре группы в соответствии с уровнем экспрессии Her2/neu клетками первичного опухолевого узла: первая — уровень экспрессии 0 — (50 человек), вторая — уровень экспрессии — 1+ (9 человек), третья — 2+ (17 человек), четвертая — 3+ (12 человек). В каждой группе сравнивалась экспрессия Her2/neu в ткани первичного очага опухоли и в ткани ее метастазов. Значимость обнаруженных различий в группах оценивалась при помощи теста Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

При сопоставлении уровня экспрессии рецепторов к человеческому эпидермальному фактору роста 2 типа в каждой из групп были получены следующие результаты. В первой группе среднее значение экспрессии Her2/neu метастатической тканью составляло 0,35 баллов, разности между уровнем экспрессии в метастазах и в первичной опухоли в каждом случае указаны на рисунке 1. Всего в первой группе в 21 случае (42%) различалась экспрессия Her2/neu клетками метастазов и первичной опухоли. Статистическая обработка (Т-критерий Уилкоксона) не подтверждает достоверность наблюдаемых различий.

Во второй группе среднее значение экспрессии Her2/neu в ткани метастазов составило 0,85 балла. Разности между уровнем экспрессии в метастазах и в первичной опухоли в каждом случае указаны на рисунке 2. Во второй группе в 7 случаях (78%) обнаружено различие экспрессии Her2/neu в клетках метастазов и первичной опухоли.

Наблюдаемое во второй группе изменение уровня экспрессии



Рисунок 1. Изменение Her2/neu-статуса метастазов в группе 1.

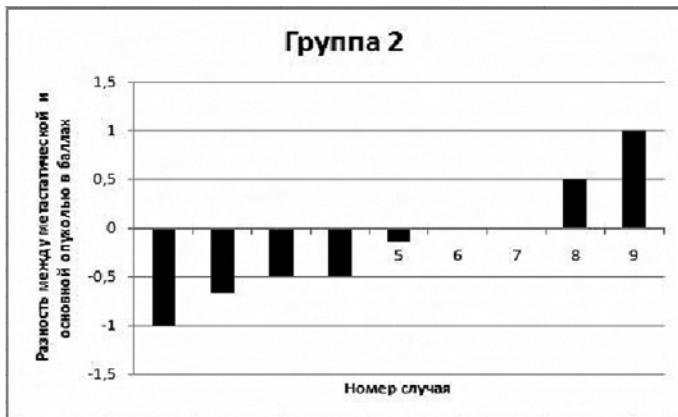


Рисунок 2. Изменение Her2/neu-статуса метастазов в группе 2.



Рисунок 3. Изменение Her2/neu-статуса метастазов в группе 3.



Рисунок 4. Изменение Her2/neu-статуса метастазов в группе 4.

Her2/neu при метастазировании не являлось статистически значимым.

В третьей группе среднее значение экспрессии Her2/neu в ткани метастазов составило 0,75 балла. Разности между уровнем экспрессии в метастазах и в первичной опухоли в каждом случае указаны на рисунке 3. В третьей группе в 15 случаях (88%) различалась экспрессия Her2/neu клетками метастазов и первичной опухоли. Значимость наблюдаемого во второй группе сдвига подтверждена ($p < 0,01$).

В четвертой группе среднее значение экспрессии Her2/neu в ткани метастазов составило 2,14 баллов. Разности между уровнем экспрессии в метастазах и в первичной опухоли в каждом случае указаны на рисунке 4. В четвертой группе в 6 случаях (50%) различалась экспрессия Her2/neu клетками метастазов и первичной опухоли. Наблюдаемое в четвертой группе изменение уровня экспрессии Her2/neu при метастазировании не являлось статистически значимым.

Таким образом, достоверный сдвиг уровня экспрессии при метастазировании обнаружен только в третьей группе (значение Her2/neu в ткани первичного очага 2+), причем почти во всех случаях в клетках метастазов Her2/neu экспрессировался слабее, чем в первичной опухоли.

Это явление может быть объяснено одной из приведенных выше причин (или комбинацией нескольких из них) такие как: технические погрешности метода, биологические отличия метастаза от первичной опухоли, гетерогенность опухоли и лекарственное воздействие на опухоль. Последнюю причину в проведенном исследовании можно не учитывать, поскольку в группы отбирался материал пациенток только без проведенной неoadъювантной 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 уменьшения экспрессии рецепторов к человеческому эпидермальному фактору роста в метастазах говорит однонаправленность обнаруженных изменений, поскольку технические ошибки в проведении методики должны были привести к изменениям уровня экспрессии в клетках опухоли в обоих направлениях. Кроме того, необходимо учитывать, что все ИГХ исследования были проведены при использовании иммуноавтостейнера, что сводит до минимума все возможные артефакты в проведении методики. В таком случае следует предположить, что уменьшение экспрессии Her2/neu в местных метастазах в третьей группе вызвано биологическими особенностями развития опухоли.

Выводы

1. Обнаружено наличие сдвига Her2/neu-статуса при местном метастазировании РМЖ в группе пациенток с уровнем экспрессии Her2/neu в ткани первичной опухоли 2+. Несответствие уровней экспрессии рецепторов к человеческому эпидермальному фактору роста метастазов и первичной опухоли наблюдалось в данной группе в 88% случаев.

2. В группах с уровнями экспрессии Her2/neu 0, 1+ и 3+ не обнаружено значимого изменения Her2/neu-статуса опухолевых клеток РМЖ, несмотря на присутствие в их составе случаев, демонстрирующих возможность такого явления.

ЛИТЕРАТУРА

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

5. Кобышев 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.

6. Кобышев К.В., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Изменение экспрессии рецепторов к эстрогену клетками карциномы молочной железы при регионарном метастазировании // Вестник уральской медицинской академической науки. 2015. № 2. С. 4–7.

7. Konyshov K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Discordance of estrogen and progesterone receptors expression between cells of primary lesions and locoregional metastases in breast cancer // VirchowsArchiv. 2013. Vol. 463. № 2. С. 259

8. 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. С. vii11–9

9. Arihiro K., Oda M., Ogawa K. Discordant Her2 status between primary breast carcinoma and recurrent/metastatic tumors using fluorescence in situ hybridization on cytological samples // Jpn J ClinOncol. 2013. Vol. 43. № 1. С. 55–62

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

Авторская справка

Кобышев Константин Вячеславович
ГАУЗСО Институт медицинских клеточных технологий
ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет
Врач-патологоанатом, аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии
Российская Федерация, 620137, г. Екатеринбург, ул. Вилонова, 76а
kon-konyshov@yandex.ru

Бриллиант Александр Александрович
ГАУЗСО Институт медицинских клеточных технологий
К.м.н., старший научный сотрудник
Российская Федерация, 620137, г. Екатеринбург, ул. Вилонова, 76а
imct@celltechnologies.ru

Сазонов Сергей Владимирович
ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий;
ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ
Д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патоморфологии
Заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии
Российская Федерация, 620137, г. Екатеринбург, ул. Вилонова, 76а
imct@celltechnologies.ru

Леонтьев Сергей Леопольдович
ГАУЗСО Институт медицинских клеточных технологий
Д.м.н., профессор, главный врач
Российская Федерация, 620137, г. Екатеринбург, ул. Вилонова, 76а
imct@celltechnologies.ru

*Konyshov K.V., Brilliant A.A.,
Sazonov S.V., Leontiev S.L.*

HER2/NEU-STATUS OF THE PRIMARY TUMOR AND LOCOREGIONAL METASTASES IN BREAST CANCER

Institute of Medical Cell Technologies;

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Target therapy of breast cancer patients is based on the immunohistochemical evaluation of the Her2/neu protein in primary tumor cells. In doing so, target therapy is ineffective in up to 70% of cases. One of possible reasons of this thing is Her2/neu-status discordance between the primary and metastatic tumors. This investigation aims to find and characterize the discordance between the primary tumor and metastases. In this study operation material by 88 patients was investigated. All cases were divided in four groups, based on Her2-status of primary tumor: first – with 0 Her2 expression, second – with 1+, third –with 2+ and fourth – with 3+ Her2 expression.

There were 50, 9, 17, 12 patients in each group, respectively. In each group Her2/neu expression of primary and metastatic tumors was compared, using Wilcoxon test. Only third group had significant difference in Her2/neu expression levels ($p < 0,01$). In this group, shift was detected in 15 cases (88%), and all of them had decreased Her2-status of metastatic lesions. Findings complement the data about Her2/neu rate discordance of primary tumor and metastases.

Key words: breast cancer, Her2/neu, metastases, discordant receptor status

REFERENCES

1. 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 p.
2. 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.
3. Hoefnagel L.D., Vijver M., Slooten H.J. Receptor conversion in distant breast cancer metastases. Breast Cancer Res. 2010. Vol. 12.P. R75
4. 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.P. R92
5. Konyshov 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.
6. Konyshov K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Change of estrogen receptor expression in breast cancer cells in locoregional metastases. Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki. 2015. № 2. P. 4–7.
7. Konyshov K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Discordance of estrogen and progesterone receptors expression between cells of primary lesions and locoregional metastases in breast cancer. Virchows Archiv. 2013. Vol. 463. № 2.P. 259
8. 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. P. vii11–9
9. Arihiro K., Oda M., Ogawa K. Discordant Her2 status between primary breast carcinoma and recurrent/metastatic tumors using fluorescence in situ hybridization on cytological samples. Jpn J ClinOncol. 2013. Vol. 43. № 1.P. 55–62
10. Frank G.A., Zavalishina L.Je., Pozharisskij K.M. Breast cancer. Practical Guideline for Doctors. Moscow: Practical Medicine. 2014. 176 p.

Authors

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

Brilliant Aleksandr A.
Institute of Medical Cell Technologies
PhD, Senior researcher
Russian Federation, 620137, Ekaterinburg, Vilonova, 76a
imct@celltechnologies.ru

Sazonov Sergey V.
Institute of Medical Cell Technologies;
Ural State Medical University of Ministry of Health of Russia
PhD, MD, Professor
Head of Laboratory of Pathomorphology; Head of department of Histology, cytology and embryology
Russian Federation, 620137, Ekaterinburg, Vilonova, 76a
imct@celltechnologies.ru

Leontiev Sergey L.
Institute of Medical Cell Technologies
PhD, MD, Professor
Head of GAUZ SO Institute of Medical Cell Technologies
Russian Federation, 620137, Ekaterinburg, Vilonova, 76a
imct@celltechnologies.ru