

К.В. Конышев, С.В. Сазонов

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОДТИПОВ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ И МЕТАСТАЗОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С HER2-ПОЗИТИВНЫМИ И ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫМ ПОДТИПАМИ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий,
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский
университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Введение

Проблема гетерогенности опухолей начинает учитываться при клиническом ведении пациентов с некоторыми видами опухолевой патологии, в частности, рака молочной железы. При этом остается открытым вопрос об оптимальном использовании сведений о гетерогенности, которые патологоанатомы и специалисты по молекулярной биологии предоставляют лечащим врачам при рутинной работе. Также не до конца ясным остается вопрос о закономерностях, которым подчиняются процессы, приводящие к возникновению опухолевой гетерогенности [1, 2, 3].

Вопросы изменения суррогатных иммуногистохимических подтипов опухоли в регионарных метастазах при сравнении с первичной опухолью при раке молочной железы привлекают внимание исследователей, поскольку учет этого варианта опухолевой гетерогенности является возможным путем повышения эффективности терапии и оценки прогноза заболевания [4,5,6]. До настоящего времени не существует единого мнения о природе и значении для клиники таких различий. Некоторые авторы отрицают биологическое происхождение гетерогенности экспрессии белков, выявляемых иммуногистохимическим

методом, сводя их к артефактам [7]. Однако в большинстве работ, опубликованных в последние годы, существование биологически обусловленной иммунофенотипической гетерогенности ткани первичной опухоли и метастазов не подвергается сомнению, а рекомендация оценивать Her2/неу-статус метастазов включена в рекомендации ASCO/CAP в редакциях начиная с 2013 года, а также в профильные клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов 2021 года [8,9,10].

При этом до настоящего времени нет единой точки зрения на закономерности изменений суррогатных иммуногистохимических подтипов при метастазировании РМЖ.

Цель исследования

Целью исследования стало оценить стабильность биологического подтипа рака молочной железы при регионарном метастазировании в случаях с трижды негативным, гормонрецептор-негативным Her2-позитивным и гормонрецептор-позитивным Her2-позитивным подтипами первичной опухоли.

Материал и методы

Операционный материал от 36 пациенток с диагнозом инвазивного рака молочной железы неспецифического типа, метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, не получавших неоадьювантную терапию, исследовался гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) методами.

Срезы фиксированного формалином, залитого в парафиновые блоки материала первичной опухоли и регионарных лимфоузлов толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином для постановки диагноза и подтверждения наличия метастазов.

При исследовании ИГХ-методом срезы толщиной 5 мкм окрашивались моноклональными антителами к рецепторам к эстрогену (клон 1D5, Dako, Дания), рецепторам к прогестерону (клон PgR636, Dako, Дания), белку Ki67 (Dako, клон MIB-1) с использованием автостейнера Dako Link и моноклональными антителами к Her2/неу (клон 4B5, Ventana, США) при помощи автостейнера Ventana Benchmark GX. Ядра клеток докрасива-

лись гематоксилином.

Результаты окрашивания опухолевых клеток антителами к стероидным гормонам оценивались в соответствии с системой оценки Allred, которая предполагает учет доли опухолевых клеток с окрашенными ядрами и интенсивности окрашивания ядер с последующим выставлением балльной оценки: 0 или 2 балла – отрицательный гормонрецепторный статус опухоли, 3-8 баллов – положительный [11].

Результаты ИГХ-окрашивания ткани опухоли с антителами к Her2/neu оценивались в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP 2013, которые предусматривают выставление оценки в баллах. При уровне экспрессии онкобелка Her2/neu на мембранах опухолевых клеток 0 или 1+ — опухоль имеет отрицательный, при уровне экспрессии 3+ — положительный, при уровне оценки 2+ — неопределенный Her2/neu-статус [8].

Экспрессия Ki67 оценивалась как процент окрашенных опухолевых клеток среди не менее 500 клеток в полях зрения с наибольшей пролиферативной активностью (<20% — опухоль с низкой пролиферативной активностью, ≥20% — опухоль с высокой пролиферативной активностью).

Материал первичной опухоли в случаях с неопределенным уровнем экспрессии онкобелка Her2/neu исследовался методом SISH для оценки амплификации гена HER2 (INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail, Ventana, США) с использованием автостейнера Ventana Benchmark XT. Результаты SISH-исследования оценивались в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP 2013 года, предполагающими положительный Her2/neu-статус опухоли при амплификации гена HER2 и отрицательный в случаях без амплификации данного гена [8].

Первичная опухоль относилась к трижды негативному подтипу в 20 случаях, к гормонрецептор-негативному Her2-позитивному подтипу в 9 случаях, гормонрецептор-позитивному Her2-позитивному подтипу в 7 случаях [2]. Оценивались частоты изменений подтипа РМЖ при регионарном метастазировании, выявленные частоты сравнивались с использованием точного теста Фишера [12].

Статистический анализ проводился с использованием программы MS Excel 2007. Принятый уровень статистической значимости (p) составлял 0,05 и менее.

Результаты

Подтип первичной опухоли был сохранен при метастазировании в 29 случаях (80,6%, 95% ДИ 63,4-91,2%), изменение подтипа наблюдалось в 7 случаях (19,4%, 95% ДИ 8,8-36,6%) ($p < 0,05$). Среди 20 случаев с трижды негативным подтипом первичной опухоли в 1 случае метастаз относился к другому (люминальному В) подтипу (5%, 95% ДИ 0,3-26,9%). Из 9 случаев с гормонрецептор-негативным Her2-позитивным подтипом первичной опухоли в 4 случаях метастаз относился к другим (2 к трижды негативному, 1 к люминальному А, 1 к люминальному В) подтипам (44,4%, 59% ДИ 15,3-77,3%). Среди 7 случаев с гормонрецептор-позитивным Her2-позитивным подтипом первичной опухоли в 2 случаях метастаз относился к другим (1 к люминальному А, 1 к люминальному В) подтипам (28,6%, 95% ДИ 5,1-69,7%).

Выводы

1. Биологический подтип рака молочной железы при регионарном метастазировании в большинстве случаев остается стабильным среди случаев всей выборки.
2. Дискордантность подтипа наиболее часто наблюдается в случаях с гормонрецептор-негативным Her2-позитивным подтипом первичной опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zardavas D., Irrthum A., Swanton C., Piccart M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2015; 12 (7): 381–394.
2. Конышев К.В., Сазонов С.В. Исследование Her2/neu-статуса клеток рака молочной железы при регионарном метастазировании в случаях с неопределенным (2+) уровнем экспрессии Her2/neu в ткани первичной опухоли. *Вестник уральской меди-*

- цинской академической науки. 2018; 15 (1): 48-54.
3. Конышев К.В., Сазонов С.В. Изменение экспрессии иммуногистохимических маркеров в регионарных метастазах рака молочной железы. Архив патологии. 2020;82(4): 19-25.
 4. 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. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (6): 1254–1261.
 5. Konyshov K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Ki67 and estrogen receptor changes in breast cancer local metastases. *Virchows Archiv.* 2016; 469 (S1): 61
 6. Конышев 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; 53 (2): 4-6.
 7. Amir E., Miller N., Geddie W., Freedman O., Kassam F., Simmons C. et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (6): 587–592.
 8. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M. et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014; 138 (2): 241–256.
 9. Sazonov S.V., Konyshov K.V. Her2/neu in local metastases and primary focus of breast cancer. *Virchows Archiv.* 2015; 467 (S1): S55.
 10. Конышев К.В., Бриллиант А.А., Сазонов С.В., Леонтьев С.Л. Her2/neu-статус первичной опухоли и регионарных метастазов при раке молочной железы. 2015; 54 (3): 40-42.
 11. Allred D.C., Harvey J.M., Berardo M., Clark G.M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod. Pathol.* 1998; 11 (2): 155–68.
 12. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.