

*Крахмаль Н.В.^{1,2}, Фесик Е.А.^{1,2}, Телегина Н.С.¹, Завьялова М.В.^{1,2,3},
Вторушин С.В.^{1,2}, Перельмутер В.М.^{1,2}, Слонимская Е.М.^{1,2}*

Особенности рецепторного статуса опухоли при синхронном и метакронном билатеральном раке молочных желез

1 - ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, кафедра патологической анатомии, г.Томск; 2 - ФГБНУ «Томский НИИ онкологии», отделение патологической анатомии и цитологии, г.Томск; 3 - Томский государственный университет, г.Томск

Krakhmal N.V., Fesik E.A., Telegina N.S., Zavyalova M.V., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M., Slonimskaya E.M.

Features receptor status of tumor in synchronous and metachronous bilateral breast cancer

Резюме

Работа посвящена изучению особенностей рецепторного статуса опухоли при синхронном и метакронном билатеральном раке молочных желез. Исследовался операционный материал от 44 пациенток с двухсторонними злокачественными новообразованиями данной локализации: у 22 больных регистрировались синхронные и у 22 пациенток метакронные опухоли молочных желез. Преобладающим гистологическим типом опухоли была инвазивная карцинома неспецифического типа. Проведенное нами иммуногистохимическое исследование ткани опухоли показало, что при синхронном билатеральном раке молочных желез преобладает позитивный рецепторный статус с одновременным сочетанием экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, а наиболее частым является люминальный А молекулярно-генетический тип новообразования. Метакронные опухоли достоверно чаще имеют негативный рецепторный статус с отсутствием экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, а доминирующим среди них является трижды негативный молекулярно-генетический тип опухоли.

Ключевые слова: билатеральный рак молочных желез, рецепторный статус

Summary

The work examines the characteristics of the receptor status of the tumor with synchronous and metachronous bilateral breast cancer. Studied surgical material from 44 patients with bilateral malignant tumors of this localization: 22 patients were recorded synchronous and 22 patients metachronous breast tumors. The predominant histological type was invasive carcinoma nonspecific type. We conducted immunohistochemical examination of the tumor tissue showed that in synchronous bilateral breast cancer is dominated by positive receptor status with the simultaneous combination of the expression of receptors for estrogen and progesterone, and the most common is the luminal A molecular genetic type of neoplasm. Metachronous tumors significantly more likely to have a negative receptor status with the lack of expression of receptors for estrogen and progesterone, and dominant among them is three times the negative molecular genetic type of tumor.

Key words: bilateral breast cancer, hormone receptor status

Введение

Рак молочной железы уже не одно десятилетие является актуальным направлением в рамках исследований, посвященных вопросам изучения особенностей различных злокачественных новообразований. Прежде всего, этот факт объясняется тем, что данная патология многие годы занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин, а также является одной из главных причин смерти среди всех злокачественных опу-

холей [1, 2, 3]. Подавляющее количество исследований, касающихся проблемы рака молочной железы, проводится в группах больных с односторонней локализацией опухолевого процесса. Сведения литературы и клинические данные, в свою очередь, показывают, что частота встречаемости двухстороннего, или билатерального рака молочных желез имеет довольно высокие показатели и колеблется в диапазоне от 3 до 20% [4, 5, 6, 7]. Билатеральный рак молочных желез относят к числу так называемых

первично-множественных злокачественных опухолей, представляющих собой новообразования, которые возникают одновременно или поочередно и развиваются независимо друг от друга в пределах одного или нескольких органов. Первично-множественный рак молочной железы может быть представлен в виде мультицентрической формы роста и двухстороннего поражения молочных желез. В рамках двухстороннего поражения выделяют две формы различные по генезу: первичный (синхронный и метакронный) и метастатический рак контрлатеральной молочной железы [8, 9]. Скудность и неоднозначность трактовки имеющихся данных мировой литературы относительного двухстороннего рака молочных желез и, несомненно, довольно высокие показатели его встречаемости среди женщин явились причиной для возникновения особого интереса и стали для нашего коллектива отправным пунктом для исследований, посвященных выявлению особенностей билатерального рака молочных желез.

Цель работы - определить особенности и выявить возможные различия рецепторного статуса опухоли при синхронном и метакронном билатеральном раке молочных желез.

Материалы и методы

В исследование были включены 44 пациентки с верифицированным двухсторонним раком молочных желез. Из них у 22 больных (50%) регистрировались синхронные и также у 22 пациенток (50%) метакронные опухоли молочных желез. Всем пациенткам проводилось оперативное лечение в объеме радикальной мастэктомии и радикальной резекции молочной железы. Гистологическому исследованию подвергали ткань первичной опухоли. Обработку материала и изготовление гистологических препаратов осуществляли по стандартной методике, окраску препаратов проводили гематоксилином и эозином. Гистологический тип рака устанавливали согласно рекомендациям ВОЗ (Женева, 2012). Степень злокачественности оценивали по модифицированной схеме P. Scarff, H. Bloom и W. Richardson.

Иммуногистохимическое исследование осуществляли по стандартной методике. Применяли антитела фирмы «Dako» к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышиные), к рецепторам прогестерона (клон PgR636, RTU, мышиные), к онкопротейну c-erbB-2 (HER2/neu статус) (рабочее разведение 1:500, кроличьи) и к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышиные). Оценку экспрессии рецепторов к половым гормонам проводили количественным методом гисто-счета (Histo-Score). К HER2/neu позитивным относили случаи с интенсивным непрерывным мембранным окрашиванием более чем в 30% клеток. Экспрессию Ki67 оценивали в процентном содержании положительно окрашенных клеток в 10 полях зрения на 1000 клеток при увеличении $\times 400$.

Обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ «Statistica 6.0 for Windows». Применялся дисперсионный анализ, критерий χ^2 . Обсуждался результат с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией различий при $p < 0,1$.

Результаты и обсуждение

В изучаемой выборке пациенток доминировали случаи с инвазивной карциномой неспецифического типа молочной железы, которые встречались в 100% при синхронных двухсторонних и в 91% при метакронных двухсторонних новообразованиях.

Проведенное исследование показало, что позитивная экспрессия рецепторов к эстрогенам чаще наблюдалась в группе больных с синхронным билатеральным раком (100%) в сравнении со случаями с метакронным двухсторонним поражением (43%; $p=0,002$). Процент и показатель экспрессии рецепторов к эстрогенам не различались в группах как с синхронным (79,3 \pm 27,8 и 136,3 \pm 70,2), так и с метакронным раком (72,5 \pm 34,0 и 139,4 \pm 73,4).

Позитивная экспрессия рецепторов к прогестерону также как и позитивная экспрессия рецепторов к эстрогенам достоверно чаще обнаруживалась при синхронном двухстороннем раке, чем при метакронном (100% и 43%; $p=0,002$). В группах больных с двухсторонним синхронным (62,9 \pm 26,1 и 126,1 \pm 60,1) и двухсторонним метакронным (57,9 \pm 37,1 и 117,1 \pm 93,6) раком молочных желез различий, соответствующих уровню статистической значимости по таким параметрам, как процент и показатель экспрессии рецепторов к прогестерону обнаружено не было.

Рецепторный статус опухоли, характеризующийся сочетанием позитивной экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, достоверно чаще встречался при синхронном билатеральном раке молочных желез (100%) нежели при двухсторонних метакронных опухолях (43%; $p=0,001$). В новообразованиях с двухсторонним метакронным поражением доминировали случаи с сочетанием негативной экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону (57% и 0%; $p=0,001$).

Частота встречаемости случаев с позитивным и негативным HER2/neu статусом достоверно не различалась в группах как с синхронными (8% и 92%), так и с метакронными (14% и 86%) новообразованиями молочных желез.

Процент клеток с экспрессией маркера Ki67, отражающим такой показатель как пролиферативная активность опухоли, не различался в исследуемых группах (двухсторонний синхронный 10,2 \pm 5,5 и двухсторонний метакронный 11,3 \pm 9,6).

Исследование частоты встречаемости разных молекулярно-генетических типов при синхронном и метакронном вариантах двухстороннего рака молочных желез показало, что в случаях с синхронным двухсторонним раком преобладают люминальные А опухоли (84% и 43%; $p=0,009$), в то время как при метакронном – трижды негативные новообразования (43% и 0%; $p=0,006$).

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование позволило определить некоторые особенности рецепторного статуса опухоли при разных вариантах билатерального рака молочных желез. Было обнаружено, что в случаях

с синхронным билатеральным раком молочной железы преобладает позитивный рецепторный статус с одновременным сочетанием экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону. Для данных опухолей наиболее частым является люминальный А молекулярно-генетический тип новообразования. В свою очередь, метакронные двухсторонние опухоли достоверно чаще имеют негативный рецепторный статус с отсутствием экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, а доминирующим среди метакронных карцином данной локализации является трижды негативный молекулярно-генетический тип рака молочной железы. Обнаруженные особенности экспрессионного профиля ткани первичной опухоли демонстрируют наличие значимых различий при синхронном и метакронном билатеральном раке молочных желез и

указывают на необходимость дальнейших исследований, позволивших в будущем прояснить механизмы развития и прогрессирования злокачественных двухсторонних новообразований молочных желез. ■

Крахмаль Н.В., Фесик Е.А., Телегина Н.С., Завьялова М.В., Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Слонимская Е.М., ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, кафедра патологической анатомии, г.Тамск; ФГБНУ «Тамский НИИ онкологии», отделение патологической анатомии и цитологии, г.Тамск; Тамский государственный университет, г.Тамск; Автор, ответственный за переписку - Крахмаль Н.В., 634050, г.Тамск, Московский тракт, 2, тел. 89039524029, e-mail: krakhamal@mail.ru

Литература:

1. Аблицова Н.В., Ермаков А.В., Рассказова Е.А., Сарибекян Э.К., Тыщенко Е.В. Билатеральный синхронный рак молочной железы: отдаленные результаты лечения. *Онкология*. 2014; 1: 14-8.
2. Carlson, R.W., Allred D.C., Anderson B.O. et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN*. 2009; 7(2): 122-92.
3. Шедрин Д.Е. Билатеральный рак молочной железы (эпидемиологические аспекты). *Вопросы онкологии*. 2013; 3: 393-6.
4. Baker B., Morcos B., Daoud F. et al. Histo-biological comparative analysis of bilateral breast cancer. *Med. Oncol*. 2013; 30 (4): 711-8.
5. Chen S.F., Du C.W., Yang P. et al. The molecular and clinicopathologic characteristics of bilateral breast cancer. *Scientific Reports*. 2013; 3: 2590.
6. Kheirelseid E.A., Jumustafa H., Miller N. et al. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics. *Breast Cancer Res. Treat*. 2011; 126(1): 131-40.
7. Londero A.P., Bernardi S., Bertozzi S. et al. Synchronous and metachronous breast malignancies: A cross-sectional retrospective study and review of the literature. *BioMed Research International*. 2014. Article ID 250727. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/250727>
8. Narod S.A. Bilateral breast cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2014; 11: 157-6.
9. Бобко Ю.И., Савицкий С.Э. Первично-множественный рак молочной железы. *Онкологический журнал*. 2011; 5(3): 75-6.