

Коньшев К.В.<sup>1,2</sup>, Бриллиант А.А.<sup>1</sup>, Сазонов С.В.<sup>1,2</sup>

## Экспрессия гормональных рецепторов клетками регионарных метастазов и первичного очага при раке молочной железы

1 – ГБУЗСО Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург; 2 – ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Екатеринбург

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

### Expression of hormone receptors by cells of locoregional metastases and primary lesion in breast cancer

#### Резюме

ER и PgR-статус клеток метастаза может отличаться от статуса первичной опухоли при РМЖ, что может вести к снижению ответа опухоли на химиотерапию. В данное исследование вошел операционный материал от 91 пациентки. Материал первичной опухоли и пораженных лимфоузлов исследовался иммуногистохимически, были сформированы группы с положительной и отрицательной экспрессией рецепторов клетками первичной опухоли. Определялась частота несоответствий статуса метастатической ткани статусу первичного очага. Частота обнаруженных расхождений составила 12,1% для ER и 20,9% для PgR. Частота ER+ метастазов при ER- первичной опухоли составила 17,6%, частота ER- метастазов при ER+ первичной опухоли – 8,8%. Частота PgR+ метастазов при PgR- первичной опухоли составила 27,1%, частота PgR- метастазов при PgR+ первичной опухоли – 14,0%. Полученные данные ставят вопрос о необходимости введения в рутинную практику ИГХ-исследования материала метастатически пораженных лимфоузлов.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рецепторы к эстрогену, рецепторы к прогестерону, метастазы

#### Summary

ER and PgR-status of metastatic cells may differ from that of the primary tumor of breast cancer, which may lead to resistance to treatment. We investigated surgical material from 91 patients. The primary tumor and the affected lymph nodes tissue was examined by IHC. Groups with positive and negative expression of the receptor cells of the primary tumor were combined. Frequency of discordance of HR status between primary and metastatic tumor tissue was determined. The frequency of the detected differences amounted to 12.1% for ER and 20.9% for PgR. Frequency of ER+ metastases in ER - primary tumor was 17.6%, frequency of ER - metastases with ER+ primary tumor is 8.8%. Frequency PgR+ metastases in PgR - primary tumor is 27.1%, the frequency of PgR - metastases in PgR+ primary tumor is 14.0%. The data obtain the question of the introduction into routine practice immunohistochemical study of metastatically affected lymph nodes to increase the efficiency of prescribed therapy.

**Key words:** breast cancer, estrogen receptors, progesterone receptors, metastases

#### Введение

Рак молочной железы – ведущая причина онкологической женской смертности в мире, обуславливающая 375000 смертельных исходов в год в мире [1]. Для снижения уровня смертности и повышения качества жизни пациенток в настоящее время проводится рутинное определение гормонального статуса клеток карциномы молочной железы, позволяющее индивидуально решить вопрос об эффективности назначения адъювантной гормональной терапии. Однако среди больных, имеющих показания для назначения гормональной терапии, до 60% не имеют положительного эффекта [2], и у пациенток раз-

вивается 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 и прогестерону 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 [2]. Существующее несоответствие гормонального статуса первичной опухоли и метастазов при карциноме молочной железы

показано многими, и наблюдается в 10-54% случаев для рецепторов к эстрогену и в 30-54% случаев для рецепторов к прогестерону [3,4]. В настоящее время исследование рецепторного статуса опухолевых клеток метастаза для корректировки гормональной терапии не используется, поскольку нет единого мнения об эффективности таких действий [3]. Причины наблюдаемого несоответствия уровня экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону клетками первичной опухоли и метастаза при раке молочной железы обсуждаются, и существует четыре причины, способные вызвать данное явление. 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. Целью данного исследования является определение частоты различий гормонального статуса первичной опухоли и местных метастазов у больных раком молочной железы, не получавших до взятия материала химио- или радиотерапию.

## Материалы 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 ID5, Dako) и прогестерону (clone PgR 636, Dako) по стандартным методикам с использованием автостейнера Dako. Оценка проводилась по шкале Allred. В соответствии со статусом первичной опухоли отдельно для рецепторов к эстрогену и рецепторов к прогестерону были сформированы по две группы – с отрицательной экспрессией (0 и 2 балла, 34 случая для ER и 48 – для PgR) и с положительной экспрессией (3-8 баллов, 57 случаев для ER и 43 – для PgR). Учитывая разное количество пораженных лимфоузлов у больных, вошедших в исследование, случаем с изменением рецепторного статуса считался такой случай, в котором клетки хотя бы одного из метастазов имели противоположное клеткам первичного очага значение экспрессии гормональных рецепторов.

## Результаты и обсуждение

В исследуемой группе из 91 случая изменение рецепторного статуса метастаза было обнаружено в 11 (12,1%) случаях для рецепторов к эстрогену и в 19 (20,9%) случаях для рецепторов к прогестерону. При этом из 34 случаев с ER-отрицательным статусом первичного очага рецепторный статус изменился в 6 (17,6%) случаях при регионарном метастазировании, из 57 случаев с ER-

положительным статусом первичного очага в 5 (8,8%) случаях метастатические клетки не экспрессировали ER. Изменение PgR-статуса метастаза наблюдалось в 13 (27,1%) из 48 случаев с отрицательной первичной опухолью и в 6 (14,0%) из 43 случаев с положительной первичной опухолью.

## Заключение

Полученные результаты дополняют сведения о существующем несоответствии рецепторного статуса первичной опухоли и местных метастазов при раке молочной железы. Дизайн проведенного исследования позволяет исключить такую причину изменения рецепторного статуса метастазов, как действие терапии, поскольку критерием включения в исследование являлось отсутствие лечения до операции, и значительно снизить возможное влияние гетерогенности первичной опухоли, поскольку использовался только операционный материал, что повышало вероятность попадания в срез участков опухоли со всеми типами экспрессии рецепторов. Таким образом, из четырех причин несоответствия рецепторного статуса клеток метастазов и первичного очага при РМЖ, приведенных выше, основную роль сыграли истинное изменение биологии опухоли при метастазировании и технические ограничения метода. Соотношение между ними еще предстоит выяснить. Изменение экспрессии рецепторов к эстрогену встречалось реже, чем изменение экспрессии рецепторов к прогестерону, что можно объяснить вторичностью PgR – его ген регулируется эстрогеном [6]. И для ER, и для PgR чаще встречается «приобретение» рецепторов метастазами при отрицательном статусе первичной опухоли, чем «потеря» при положительном. Поскольку стероидные гормоны способствуют пролиферации опухолевых клеток при РМЖ, тенденция к появлению и сохранению рецепторов в клетках метастазов укладывается в представления о повышении злокачественности РМЖ при метастазировании. Рутинное исследование рецепторного статуса метастатической опухоли, возможно, позволит более эффективно назначать гормональную адъювантную терапию. ■

*Конышев К.В., врач-патологоанатом, лаборатория патоморфологии ГБУЗСО Институт медицинских клеточных технологий, аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Екатеринбург; Бриллиант А.А., старший научный сотрудник, лаборатория патоморфологии ГБУЗСО Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург; Сазонов С.В., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патоморфологии ГБУЗСО Институт медицинских клеточных технологий, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Конышев К.В., 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, д. 25, приемная ГБУЗСО ИМКТ, тел. +7(343)3769828, электронный адрес kon-konyshv@yandex.ru.*

**Литература:**

1. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality// *Breast Cancer Res*. - 2004. - Vol.6. - P.229-239.
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., van de Vijver M., van Slooten H.-J. et al.// *Breast cancer Res*. - 2010. - Vol.12. - R.75
4. Thompson A., Jordan L., Quinlan P. et al.// *Breast Cancer Res*. - 2010. - Vol.12. - R.92
5. Puzstai I., Viale G., Kelly C.M., Hudis C.A.// *The Oncologist*. - 2010. - Vol.15. - P.1164-1168
6. Idirisinghe P.K.A., Thike A.A., Cheok P.Y. et al.// *Am J Clin Pathol*. - 2010. - Vol.133. - P.416-429