

Иммуногистохимические характеристики рака молочной железы, увеличивающие риск локального рецидива после органосохраняющего лечения

С.М. Демидов^{1, 2}, Д.А. Демидов^{1, 2}, С.В. Сазонов^{1, 3}, Е.И. Чуракова¹

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 620219 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

²МАУЗ «Городская клиническая больница № 40»; Россия, 620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189;

³ГАОУ СО «Институт медицинских клеточных технологий»; Россия, 620026 Екатеринбург, ул. Карла Маркса, 22а

Контакты: Денис Александрович Демидов p18193@gmail.com

Цель исследования — анализ иммуногистохимических характеристик рецидивной опухоли при раке молочной железы.

Материалы и методы. Выполнена статистическая обработка результатов иммуногистохимического анализа и сформулированы наиболее часто встречающиеся молекулярно-генетические подтипы рака молочной железы при развитии локальных рецидивов. При анализе использовали стандартную иммуногистохимическую панель, которая на сегодня в России является «золотым стандартом» диагностики и включает определение экспрессии рецепторов к половым гормонам (эстрогену и прогестерону), экспрессии гена рецептора человеческого эпидермального фактора роста HER2/neu и индекса пролиферативной активности Ki-67. На 2-м этапе работы оценивали динамику изменения иммуногистохимических характеристик рецидивной опухоли по сравнению с первичной.

Результаты и выводы. Наиболее часто (42 % случаев) локальные рецидивы дает трипл-отрицательный подтип рака молочной железы. При оценке динамики изменения иммуногистохимических характеристик рецидивной опухоли по сравнению с первичной было показано, что изменения коснулись лишь индекса пролиферативной активности Ki-67 в сторону его увеличения на 12 %.

Ключевые слова: локальный рецидив, рак молочной железы, HER2/neu, Ki-67, иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Демидов С.М., Демидов Д.А., Сазонов С.В., Чуракова Е.И. Иммуногистохимические характеристики рака молочной железы, увеличивающие риск локального рецидива после органосохраняющего лечения. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;15(3):10–4.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-3-10-14

Immunohistochemical characteristics of breast cancer, increasing the risk of local recurrence after organosaving treatment

S.M. Demidov^{1, 2}, D.A. Demidov^{1, 2}, S.V. Sazonov^{1, 3}, E.I. Churakova¹

¹Urals State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., 620219 Ekaterinburg, Russia;

²City Clinical Hospital No. 40; 189 Volgogradskaya St., 620102 Ekaterinburg, Russia;

³Institute of Medical Cell Technologies; 22a Karla Marksa St., 620026 Ekaterinburg, Russia

Objective: an immunohistochemical analysis of the characteristics of a recurrent tumor in breast cancer.

Materials and methods. The statistical processing of immunohistochemical analysis' results was performed and the most frequently encountered molecular-genetic subtypes of breast cancer with the development of local relapses were formulated. The analysis used a standard immunohistochemical panel, which is the "gold standard" for diagnostic in Russia today, and includes the expression of receptors for sex hormones (estrogen and progesterone), expression of the human epidermal growth factor HER2/neu receptor gene, and the index of proliferative activity Ki-67. The 2nd stage of the work was the evaluation of the dynamics of changes in the immunohistochemical characteristics of a recurrent tumor in comparison with the primary one.

Results and conclusion. The most common local recurrence provides by triple-negative subtype of breast cancer (42 %). The changes in the immunohistochemical characteristics of a recurrent tumor in comparison with the primary one affected only the index of proliferative activity Ki-67 in the direction of its increase by 12 %.

Key words: local recurrence, breast cancer, HER2/neu, Ki-67, immunohistochemical research

For citation: Demidov S.M., Demidov D.A., Sazonov S.V., Churakova E.I. Immunohistochemical characteristics of breast cancer, increasing the risk of local recurrence after organosaving treatment. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;15(3):10–4.

Введение

В Российской Федерации рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией у женского населения и в 2016 г. составил 21 % среди всех злокачественных новообразований [1]. Несмотря на совершенствование подходов к диагностике и лечению, ежегодно от этого заболевания погибают более 500 тыс. человек в мире (J. Ferlay и соавт., 2013). Одной из важных проблем на сегодня остается проблема локальных рецидивов РМЖ, частота возникновения которых, по различным данным, колеблется от 5 до 20 % [2]. Актуализация данной проблемы, несомненно, связана с активным внедрением в практическую медицину радикальных резекций молочной железы. Изначально уменьшение объема хирургического вмешательства на молочной железе вызывало тревогу в связи с возможным ухудшением прогноза, однако в нескольких крупных рандомизированных исследованиях было доказано отсутствие различий в общей и безрецидивной выживаемости при органосохраняющем лечении и радикальной мастэктомии [3, 4]. Высокие показатели местного рецидивирования послужили основой для активного их изучения. Данной проблемой занимаются крупные научно-исследовательские институты, проводятся многочисленные исследования, благодаря которым удалось сформулировать факторы риска возникновения рецидива. Такие факторы риска, как размер первичной опухоли, ее гистологическая структура и степень дифференцировки, молодой возраст, мультицентрический рост, поражение регионарных лимфатических узлов, центральная локализация опухоли, внутрипротоковый компонент, лимфоваскулярная инвазия, вовлечение кожи в опухолевый процесс, наличие чистых краев резекции, адъювантная лучевая терапия, а также иммуногистохимические (ИГХ) характеристики опухоли, широко обсуждаются в медицинской литературе, их прогностическая роль неоспорима [5–8]. Кроме того, этот список постоянно пополняется новыми факторами риска, такими как клеточная плотность, экспрессия ферментов метаболизма эстрогенов, наличие атипичных дилатированных капилляров и дилатированных капилляров перитуморальной стромы [9, 10]. Преимущество одних показателей перед другими в развитии местного рецидива на сегодняшний день оценить не представляется возможным, однако работы в данном направлении активно ведутся. Проблема локального рецидива РМЖ интересна ученым еще и тем, что само по себе рецидивирование увеличивает в дальнейшем риск развития отдаленных метастазов в 2 раза, являясь неким «индикатором» прогрессирования заболевания [11]. РМЖ — одно из первых злокачественных новообразований, для которых такие морфологические параметры, как экспрессия рецепторов к эстрогену (РЭ) и прогестерону (РП), рецепторов

эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2) и индекс пролиферативной активности Ki-67, были введены в рутинную клиническую практику, поскольку они имеют значимую прогностическую и предсказательную ценность при оценке риска развития локального рецидива. Метод их оценки — ИГХ-исследование на иммуоавтостейнере. На сегодняшний день известны некоторые положения о влиянии иммуногистохимических характеристик опухоли на развитие локального рецидива. Согласно 2 крупным исследованиям PP и SPORE, целью которых было изучить прогностическое влияние рецепторного статуса опухоли на риск рецидива РМЖ, риск при эстрогенположительных и прогестеронотрицательных опухолях оказался на 25 % меньше по сравнению с отрицательным рецепторным статусом, а при положительных и эстрогеновых, и прогестероновых опухолях — уже на 53 % [12]. Второй момент, на который хотелось бы обратить внимание, это то, что трипл-отрицательный и HER2-сверхэкспрессирующий подтипы, в отличие от люминальных подтипов РМЖ, дают наибольшее количество локорегионарных рецидивов [5]. Вся эта информация необходима практикующему врачу-онкологу прежде всего для рационализации тактики лечения пациентки с РМЖ. Поэтому не стоит забывать о таком важном биологическом процессе, как изменчивость опухоли в ходе своей эволюции, что может кардинально изменить подход к выбору противоопухолевого лечения. Изменение иммунофенотипа опухоли в случае рецидива имеет место аналогично изменению рецепторного статуса регионарных метастазов РМЖ [13]. Подтверждение этому можно найти во многих исследовательских работах [14]. Таким образом, все это создает предпосылки для более глубокого изучения проблемы рецидивирования при РМЖ.

Цель исследования — оценить риск развития рецидивов РМЖ в соответствии с молекулярно-генетическим подтипом опухоли и проследить динамику изменений иммунофенотипа первичной опухоли в случаях рецидива.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе МАУЗ «Городская клиническая больница № 40» г. Екатеринбурга совместно с ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий». В исследовании приняли участие 1659 пациенток с впервые выявленным РМЖ, которые были направлены на ИГХ-исследование в период с августа 2008 г. по октябрь 2016 г. ИГХ-исследование проводилось в одной лаборатории, сертифицированной Nordic, одним методом на автостейнере. Критерии включения пациенток в исследование: РМЖ стадии T1NxM0, возраст 26–64 года. Средний возраст пациенток составил 43 года. На 1-м этапе комплексного лечения проводили хирургическое вмешательство

Распределение больных с первичной опухолью в зависимости от молекулярно-генетического подтипа рака молочной железы
Distribution of patients with primary tumors according to molecular subtypes of breast cancer

Показатель Parameter	Подтип рака молочной железы Breast cancer subtype				
	люминальный A luminal A	люминальный B HER2 ⁺ luminal B HER2 ⁺	люминальный B HER2 ⁻ luminal B HER2 ⁻	не люминальный HER2 ⁺ non-luminal HER2 ⁺	трипл-отрицатель- ный triple-negative
Число пациенток Number of patients	481	111	475	315	277
Соответствие, % Proportion, %	29,0	6,7	28,6	19,0	16,7

в объеме радикальной резекции независимо от ИГХ-статуса. Радикальную резекцию выполняли с широкими краями резекции по одной методике с гистологически интактной линией резекции до 8 точек. Отступ от края опухоли — 0,5–1,0 см, индивидуально. Из общего числа больных были отобраны 146 пациенток с последующим рецидивом РМЖ. Средний возраст пациенток с рецидивом составил 38 лет. На основании первично проведенного ИГХ-исследования группы больных с последующим рецидивом РМЖ, включающего степень экспрессии РЭ и РП, HER2 и маркера пролиферативной активности опухоли Ki-67, проведены анализ наиболее часто встречающихся молекулярно-генетических подтипов РМЖ и оценка их роли в развитии местных рецидивов. Для определения биологических подтипов использовали стандартную ИГХ-панель, согласно которой выделяют следующие подтипы РМЖ: люминальный тип А, люминальный тип В HER2⁻, люминальный тип В HER2⁺, не люминальный HER2⁺, трипл-отрицательный [15, 16]. Распределение пациенток по молекулярно-генетическим подтипам представлено в таблице.

Результаты и обсуждение

Среди выявленных случаев рецидивирования достоверно большее число рецидивов было зафиксировано при трипл-отрицательном подтипе РМЖ — 42 %, что соответствует 1-му месту. На 2-м месте люминальный В HER2⁺ тип (24 % случаев), на 3-м — не люминальный HER2⁺ (18 %), на 4-м — люминальный тип В HER2⁻ (13 %). Наименьшее число рецидивов было отмечено при люминальном типе А — всего 3 %, что не противоречит данным мировой литературы (рис. 1) [17].

В 82 % случаев (120 пациенток из группы рецидива) локальный рецидив развился на месте локализации первичной опухоли, в 18 % случаев (26 пациенток) рецидив был диагностирован в другом квадранте молочной железы. Вероятно, мы имели дело с мультицентрическим вариантом РМЖ, однако ИГХ-характеристики этих опухолей практически совпадали с характеристикой первичной опухоли (если быть

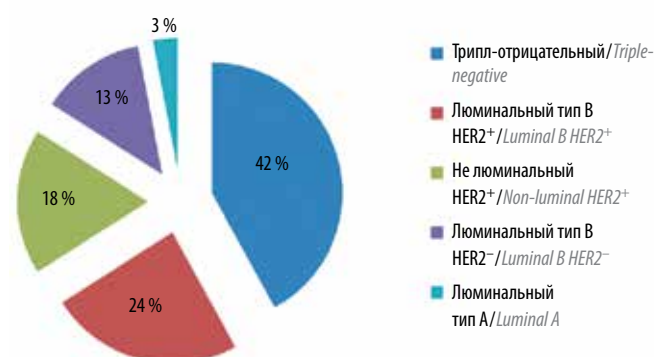


Рис. 1. Выявленные молекулярные подтипы рака молочной железы среди случаев рецидивирования

Fig. 1. Identified molecular subtypes of recurrent breast cancer

точнее, изменения были количественными, но не качественными).

При изучении динамики изменения ИГХ-характеристик рецидивной опухоли было отмечено изменение только показателя Ki-67 в сторону его увеличения. При ИГХ-исследовании первичных опухолей показатель Ki-67 составил <30 % в 58 % случаев и ≥30 % в 42 % случаев. При ИГХ-исследовании рецидива РМЖ отмечалось увеличение пролиферативной активности опухоли в среднем на 12 % (рис. 2). Так, показатель Ki-67 <30 % наблюдался в 34 % случаев, а Ki-67 ≥30 % — в 66 % случаев ($p = 0,005$).



Рис. 2. Увеличение пролиферативной активности опухоли по показателю Ki-67

Fig. 2. Increase in proliferative activity according to Ki-67 index

Выводы

1. Вероятность рецидива при выполнении радикальной резекции без учета ИГХ-статуса, по данным МАУЗ «Городская клиническая больница №40», составляет 8,6 %.

2. Рецидивы РМЖ:

- трипл-отрицательный тип – 42 %;

- люминальный тип В HER2⁺ – 24 %;
- не люминальный HER2⁺ – 18 %;
- люминальный тип В HER2⁻ – 13 %;
- люминальный тип А – 3 %.

3. Динамика ИГХ-статуса имела место только по показателю Ki-67 в сторону его увеличения на 12 % ($p = 0,005$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинской, Г.В. Петрова. Доступно по: <http://www.oncology.ru>. [Malignant tumors in Russia in 2016. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrov. Available at: <http://www.oncology.ru>. (In Russ.)].
2. Уйманов В.А., Тригелосов А.В., Петровский А.В. и др. Возможность органосохраняющего лечения местных рецидивов рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2013;(3–4):45–9. [Uimanov V.A., Trigolosov A.V., Petrovskiy A.V. et al. Organ-sparing treatment for local recurrent breast cancer. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2013;(3–4):45–9. (In Russ.)].
3. Arriagada R., Le M. G., Rochard F. et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J Clin Oncol 1996;14(5):1558–64. PMID: 8622072. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.5.1558.
4. Litiere S., Werutsky G., Fentiman I.S. et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I–II breast cancer: 20 year followup of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2012;13(4):412–9. PMID: 22373563. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70042-6.
5. Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А. и др. Прогностическое значение возраста больных при раннем раке молочной железы. Современные технологии в медицине 2012;(3):31–5. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Frank G.A. et al. Prognostic value of patient age in early-stage breast cancer. Sovremennye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine 2012;(3):31–5. (In Russ.)].
6. Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы: мультидисциплинарный подход к лечению. Практическая онкология 2015;16(2):49–52. [Semiglazov V.F. Breast cancer: multidisciplinary approach to treatment. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2015;16(2):49–52. (In Russ.)].
7. Демидов С.М., Сазонов С.В., Демидов Д.А. и др. Дополнительные возможности иммуногистохимической диагностики микрометастазов в лимфатические узлы пациенток с ранним раком молочной железы. Уральский медицинский журнал 2014;2(116):51–3. [Demidov S.M., Sazonov S.V., Demidov D.A. et al. Extra opportunities of immunohistochemical diagnostics of lymph node micrometastases in patients with early-stage breast cancer. Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal 2014;2(116):51–3. (In Russ.)].
8. Никитенко Н.В., Сеньчукова М.А., Томчук О.Н. и др. Морфологическая характеристика и прогностическое значение разных типов сосудов при раке молочной железы. Российский биотерапевтический журнал 2016;(3):15–21. [Nikitenko N.V., Sen'chukova M.A., Tomchuk O.N. et al. Morphological characteristics and prognostic value of different vessels in breast cancer. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal 2016;(3):15–21. (In Russ.)].
9. Палтуев Р.М., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф., Комяхов А.В. Автоматизированный анализ клеточной плотности при раке молочной железы как дополнительный способ повысить объективность и достоверность прогноза рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2017;13(3):12–6. [Paltuev R.M., Kudaybergenova A.G., Semiglazov V.F., Komaykhov A.V. Automated analysis of cell density in breast cancer as an additional method to improve objectivity and accuracy of breast cancer prognosis. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2017;13(3):12–6. (In Russ.)].
10. Шашова Е.Е., Кондакова И.В., Слонимская Е.М., Глушенко С.А. Ферменты метаболизма эстрогенов при метастазировании рака молочной железы. Молекулярная медицина 2010;(2):47–51. [Shashova E.E., Kondakova I.V., Slonimskaya E.M., Glushenko S.A. Enzymes of estrogen metabolism in metastatic breast cancer. Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine 2010;(2):47–51. (In Russ.)].
11. Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Слонимская Е.М. Синхронное и метастазное развитие локальных рецидивов и отдаленных метастазов у больных с РМЖ. Сибирский онкологический журнал 2011;(2):27–31. [Vtorushin S.V., Perel'muter V.M., Zavyalova M.V., Slonimskaya E.M. Synchronous and metachronous development of local recurrent tumors and distant metastases in patients with breast cancer. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2011;(2):27–31. (In Russ.)].
12. Bardou V., Arpino G., Elledge R. et al. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. J Clin Oncol 2003;21(10):1973–9. PMID: 12743151. DOI: 10.1200/JCO.2003.09.099.
13. 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;2(53):4–6. [Konyshov K.V., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Changes in the expression of estrogen receptors by breast cancer cells in patients with regional metastasis. Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science 2015;2(53):4–6. (In Russ.)].
14. Liedtke C., Broglio K., Moulder S. et al. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. J Ann Oncol 2009;20(12):1953–8. PMID: 19596702. DOI: 10.1093/annonc/mdp263.
15. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В. и др. Ранний рак молочной железы: прогностическое значение биологических подтипов (анализ кумулятивной базы данных «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России). Злокачественные опухоли 2012;(2):12–8. [Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V. et al. Early-stage breast cancer: prognostic value of biological subtypes

(analysis of a cumulative database from the N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia). Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2012;(2):12–8. (In Russ.)).

16. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инва-

зивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли 2016;4(специальный выпуск 2):97–122. [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Practical guidelines for pharmacotherapy of invasive breast cancer. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2016;4(special issue 2):97–122. (In Russ.)].

17. Metzger-Filho O., Sun Z., Viale G. et al. Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX. J Clin Oncol 2013;31(25): 3083–90.

Вклад авторов

Д.А. Демидов: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

С.М. Демидов, С.В. Сазонов: получение данных для анализа;

Е.И. Чуракова: анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

D.A. Demidov: developing the research design, analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications of the article's theme, article writing;

S.M. Demidov, S.V. Sazonov: obtaining data for analysis;

E.I. Churakova: analysis of the obtained data (including statistical analysis), reviewing of publications of the article's theme, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.