

Особенности рецепторного статуса при мультицентрическом раке молочной железы

Е.Л. Кириллова, С.В. Одинцов, Н.Н. Виноградова, В.Е. Каллистов
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

Представлены данные по определению рецепторов эстрадиола (РЭ) и прогестерона (РП) в цитозольной фракции опухолей и окружающем неопуховом эпителии при мультицентрическом раке молочной железы (МЦ РМЖ).

Процент выявления РЭ/РП- статуса при МЦ РМЖ выше, чем при уницентрическом РМЖ: РЭ – 42,7%, РП – 45,7% (при уницентрическом РМЖ РЭ/РП- выявляется примерно в 20%). Обнаружена корреляционная зависимость уровня РЭ/РП от стадии заболевания МЦ РМЖ: с увеличением стадии опухолевого процесса наблюдается рост средних уровней РЭ/РП в большей опухоли.

Уровни РЭ/РП в большей опухоли при МЦ РМЖ не коррелируют с количеством опухолевых узлов и различиями в их гистологическом строении.

Уровень РЭ в большей опухоли в 2 раза выше, чем в неопуховом эпителии, а уровни РП в опухоли и неопуховом эпителии практически равны.

При выявлении отрицательного фенотипа большей опухоли при МЦ РМЖ необходимо определять рецепторный статус во второй опухоли, который в 20% случаев бывает отличным от первой.

Ключевые слова: рак молочной железы, мультицентрический, рецепторы эстрогена, рецепторы прогестерона.

The authors have presented their findings on determining levels of estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PR) in tumor cytosole fraction and in the surrounding nontumoral epithelium in multicentral breast cancer (MC BC).

ER/PR status is better revealed in MC BC than in unicentral BC: ER – 42.7%, PR – 45.7% (in unicentral BC ER/PR can be revealed only in about 20%). A correlation dependence has been found out between ER/PR levels and MC BC stage: the higher is the stage of the tumor process, the more is the increase of average ER/PR levels in a large tumor.

ER/PR levels in large MC BC tumors do not correlate with the number of tumoural nodes and differences in their histological structure.

ER levels in a large tumor are twice higher than in nontumoural epithelium, while PR levels in a tumor and in nontumoral epithelium are practically the same.

If a negative phenotype of large MC BC tumor is registered, a receptor status in the second tumor must be found as well out bearing in mind that in 20% of cases the receptor status of the first tumor may be different than that of the second one.

Key words: breast cancer, multicentral, estrogen and progesterone receptors.

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин и занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения в России [1].

Успехи в диагностике в сочетании с прогрессивным ростом заболеваемости РМЖ приводят к более частому выявлению первично-множественных форм данной патологии, одним из вариантов которых является мультицентрический рак (МЦ РМЖ).

Выявляемость МЦ РМЖ, по данным разных авторов, в среднем составляет от 2 до 30% [1–3]. При морфологическом исследовании частота выявления микрофокусов рака достигает 40%.

Практическая ценность изучения проблемы МЦ РМЖ обусловлена особенностями клинического течения данной формы РМЖ, отсутствием единого мнения о прогностической значимости и соответственно выборе оптимальных методов лечения данной патологии [4, 5].

Определение рецепторов эстрадиола (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП) в ткани опухоли в настоящее время рассматривается как обязательное условие для успешного гормонального лечения РМЖ [6].

В литературе недостаточно работ, посвященных изучению особенностей распределения рецепторов стероидных гормонов в опухолях и окружающем неопухо-

ловом эпителии при МЦ РМЖ. Мало изучен вопрос о характере рецепторного статуса одновременно в нескольких очагах рака при МЦ РМЖ.

Целью нашего исследования явилось изучение частоты выявления, уровней и особенностей распределения рецепторов половых гормонов в опухолях и окружающем неопуховом эпителии в зависимости от стадии, гистологического строения опухолевых узлов, состояния лимфатических узлов при МЦ РМЖ.

Материалы и методы

Настоящее исследование основано на анализе данных 133 пациенток, находившихся на лечении в отделении онкологии Центральной клинической больницы УД Президента РФ за период с 1985 по 2010 г. по поводу МЦ РМЖ.

Под термином «мультицентрический рак молочной железы» мы понимаем наличие в молочной железе двух и более опухолевых узлов, не связанных между собой, выявляемых клинически, рентгенологически, морфологически.

До 2000 г. содержание РЭ, РП в большей по размеру и следующей опухолью (оп), а также окружающем неопуховом эпителии (н) определяли стандартизованным биохимическим методом и в пересчете на 1 мг белка,

осаждаемого протамина сульфатом для исключения неконтролируемых примесей белков крови (М. Lippman и К. Huff, 1976, метод Лоури). В последующем определение содержания РЭ, РП и статуса HER2/neu осуществляли иммуногистохимическим (ИГХ) методом в удаленных опухолях на парафиновых срезах с помощью коммерческого набора (антитела фирмы Dako).

В 27 случаях рецепторный статус был определен в двух опухолях одновременно.

У 131 пациентки были определены РЭ в цитозоле большей опухоли (РЭоп), из них у 129 определены РПоп. У этих же больных определяли рецепторы эстрадиола и прогестерона в окружающей опухоль гистологически нормальной ткани молочной железы (РЭн и РПн).

Рецепторный фенотип опухоли считали отрицательным (Р-) при содержании рецепторов в цитозоле менее 10 фемтомоля на 1 мг общего белка цитозоля (фмоль/мг ОБ) и положительным (Р+) при содержании рецепторов в цитозоле ≥ 10 фмоль/мг ОБ. При ИГХ-методе статус считали отрицательным при 3–4 баллах. Уровни рецепторов от 10 до 49,9 фмоль/мг ОБ считали средними (ИГХ-метод – 5–6 баллов), а ≥ 50 фмоль/мг ОБ – высокими (ИГХ-метод – 7–8 баллов).

Из протоколов гистологических исследований получена информация о формах и типах роста опухолей, которые определяли согласно гистологической классификации опухолей молочной железы (ВОЗ, 2003). Стадирование МЦ РМЖ проводилось по международной системе TNM по размеру наибольшего опухолевого узла.

Полученные данные обработаны с помощью программы Statistica 6,0.

Результаты и обсуждение

В Центральной клинической больнице с поликлиникой УД Президента РФ выявляемость МЦ РМЖ составила 5,2%.

В анализе использовали данные о рецепторном статусе наибольшей опухоли при МЦ РМЖ. Выявляемость РЭ– большей опухоли составила 42,7%, а РП– вариант – 45,7%, выявляемость РЭ+ опухоли составила 57,3%, РП+ – 54,3%. По данным литературы, РЭ+/РП+ статус при уницентрическом РМЖ наблюдается в 60–80% случаев и является отрицательным примерно в 20% случаев [7, 8].

Таким образом, Р– фенотип опухоли у больных МЦ РМЖ определяется почти в половине случаев и значительно превышает этот показатель при уницентрическом раке МЖ.

Мы изучили фенотип большего опухолевого узла (оп) в зависимости от стадии опухолевого процесса.

Статистическая обработка данных распределения рецепторных фенотипов по стадиям МЦ РМЖ позволила объединить всех больных в две группы: 1-я группа – больные с ранними формами МЦ РМЖ (I–IIA, T1–2N0–1M0) и 2-я группа – больные с местнораспространенными формами (IIБ–IIIБ, T1–3N1–2M0). В табл. 1 представлены средние концентрации РЭ и РП в опухолевой (оп) и окружающей нормальной (н) тканях молочной железы.

Из табл. 1 видно, что у больных с ранними стадиями МЦ РМЖ средние уровни РЭ/РП в большей опухоли достоверно различаются аналогичными показателями у па-

Таблица 1
Распределение средних уровней РЭоп/РПоп, РЭн/РПн (фмоль/мг ОБ) в зависимости от стадии МЦ РМЖ

Стадия	РЭоп	РЭн	РПоп	РПн
I–IIA	39,9 ± 5,4	21,0 ± 3,0	23,3 ± 4,1	26,3 ± 4,9
IIБ–IIIБ	91,7 ± 30,6	47,6 ± 12,4	52,0 ± 20,3	31,4 ± 7,4
<i>p</i>	0,03	0,06	0,05	0,73

циентов с местнораспространенным МЦ РМЖ ($p < 0,03$ и $p < 0,05$) и возрастают по мере прогрессирования заболевания. Та же тенденция наблюдается и в распределении средних уровней РЭ(н). Уровень РП в нормальной ткани с ростом распространенности процесса достоверно не меняется.

Практический интерес представляет выявляемость того или иного рецепторного фенотипа опухоли молочной железы в зависимости от стадии МЦ РМЖ (табл. 2).

Получены статистически значимые различия между

Таблица 2
Рецепторный фенотип большего опухолевого узла по РЭ и стадия

Стадия	Уровни РЭ в большем опухолевом узле			Всего больных
	низкие и (-)	средние	высокие	
I–IIA	39 (44%)	21 (24%)	28 (32%)	88 (100%)
IIБ–IIIБ	17 (40%)	10 (23%)	16 (37%)	43 (100%)
Итого больных	56 (43%)	31 (24%)	44 (12%)	131 (100%)
$p = 0,05$				

низкими уровнями РЭ в зависимости от распространенности процесса ($p = 0,05$).

Анализ статуса РП (табл. 3) показывает, что уровень РП в большей опухоли коррелирует со стадией заболевания в случае РП- статуса: у больных с I–IIA стадиями РП- фенотип опухоли выявлен в 50% случаев, а у больных с IIБ–IIIБ стадиями – в 37% случаев ($p = 0,04$).

Анализ фенотипа РЭ/РП в неопуховом эпителии при МЦ РМЖ по уровням в зависимости от распространенности опухолевого процесса никаких особенностей не выявил.

Не выявлено статистически значимых различий между уровнем РЭ/РП в нормальной ткани молочной

Таблица 3
Рецепторный фенотип РП большего опухолевого узла и стадия

Стадия	Уровни РП в большем опухолевом узле			Всего больных
	низкие и (-)	средние	высокие	
I–IIA	43 (50%)	32 (37%)	11 (13%)	86 (100%)
IIБ–IIIБ	16 (37%)	15 (35%)	12 (28%)	43 (100%)
Итого больных	59 (46%)	47 (36%)	23 (18%)	129 (100%)
$p = 0,04$				

Таблица 4

Средние уровни РЭ/РП большей опухоли, РЭ/РП в нормальной ткани молочной железы (фмоль/мг белка) и гистологическое строение большего и следующего опухолевого узла у больных МЦ РМЖ

Гистология	РЭоп	РЭн	РПоп	РПн
Одинаковая	60,6±12,9	29,1±4,9	32,3±8,4	28,2±4,1
Разная	44,8±16,3	39,9±13,6	39,9±16,4	28,6±13,8
<i>p</i>	0,42	0,51	0,68	0,85

железы и размером большего опухолевого узла, а также количеством опухолевых узлов в молочной железе ($p=0,7$ для РЭн и $p=0,7$ для РПн с количеством узлов; $p=0,1$ для РЭн недостоверная корреляция, $p=0,5$ для РПн с размером большего узла).

Мы проанализировали, зависит ли количество рецепторов в цитозолях большего опухолевого узла и окружающей нормальной ткани молочной железы от различий гистологического строения большего и следующего по размерам опухолевых узлов. Эти результаты представлены в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что средние уровни рецепторов в большем опухолевом узле и окружающей нормальной ткани у больных в группе с одинаковым гистологическим строением первых двух узлов статистически значимо не отличаются от таковых в группе больных с разным гистологическим строением первых двух узлов. Следует отметить и тот факт, что средние концентрации РЭоп в группе больных с одинаковым гистологическим строением опухолевых узлов в 2 раза выше, чем концентрации РЭ в нормальной ткани молочной железы.

При анализе рецепторного статуса в группе пациентов с МЦ РМЖ с регионарными метастазами (N+) отмечено, что в сравнении с группой без регионарных метастазов (N0) существенных различий как по РЭ, так и по РП не выявлено.

Задачей нашего исследования также явилось определение рецепторного статуса не только в большей опухоли, но и в других выявленных опухолевых фокусах при МЦ РМЖ. В практическом плане совершенно очевидно, что ориентация на установленное отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов в одном опухолевом узле лишает пациента важного звена лечения – гормонотерапии.

Результаты распределения больных по характеру экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в первых двух узлах представлены в табл. 5.

Из табл. 5 видно, что в большинстве случаев при МЦ РМЖ имеет место одинаковый рецепторный статус опухолей – 77,8% для РЭ, 63% для РП. Причем в 4 случаях из 21 при одинаковом статусе была выявлена различная степень экспрессии рецепторов – от низкой и средней до высокой; лишь в 1 случае выявлен одинаковый отрицательный статус в обеих опухолях.

В 22,2% случаев были выявлены различные уровни экспрессии РЭ и в 37% – РП. В 5 из 6 случаев при отрицательном статусе РЭ в большей опухоли во второй опухоли выявлена экспрессия РЭ. В 1 случае при РЭ+ в первой опухоли вторая опухоль была РЭ–.

Таблица 5

Статус РЭ/РП в первых двух узлах

Статус	Число больных	
	РЭ	РП
Разный	6 (22,2%)	10 (37,0%)
Одинаковый	21 (77,8%)	17 (63,0%)
Всего ...	27 (100%)	27 (100%)

В 10 случаях различного статуса опухолей по РП при нулевых значениях в первой опухоли вторая опухоль экспрессировала РП.

Таким образом, совершенно очевидно, что определение рецепторного статуса при МЦ РМЖ в одной большей опухоли является недостаточным. В случае выявления отрицательной или низкой степени экспрессии рецепторов стероидных гормонов в большей опухоли необходимо исследовать вторую опухоль, так как более чем в 20% это позволит не лишать пациентку важного звена лечения и назначить гормонотерапию.

Изучение особенностей статуса Her2-neu при МЦ РМЖ на примере 27 пациентов, у которых был определен этот маркер в 2 опухолях одновременно, каких-либо особенностей к настоящему моменту не выявило. Распределение уровней Her2-neu колебалось от 0 до 2+ в обеих опухолях, и опухоли оказывались отрицательными по Her2-neu. Исследования продолжаются.

Анализируя полученные данные, можно сделать следующие выводы, имеющие не только научное, но и практическое значение, позволяющие пополнить знания об особенностях МЦ РМЖ.

При исследовании рецепторного статуса большей опухоли при МЦ РМЖ по сравнению с уницентрическим раком чаще выявляется отрицательный рецепторный статус.

В отличие от уницентрического рака молочной железы с ростом стадии заболевания при МЦ РМЖ наблюдается рост средних уровней РЭ/РП в большей опухоли.

Уровень РЭ/РП в нормальной ткани при МЦ РМЖ не коррелирует со стадией заболевания и количеством опухолевых узлов.

Различия в гистологическом строении опухолевых узлов при МЦ РМЖ не коррелируют со средними уровнями рецепторов в большем опухолевом узле и нормальной ткани. И при одинаковом, и при различном строении опухолевых узлов средние концентрации РЭ в большей опухоли в 2 раза выше, чем в нормальной ткани.

При выявлении отрицательных значений рецепторного статуса в большей опухоли при МЦ РМЖ необходимо определять рецепторный статус во второй опухоли, поскольку в 22,2% их статус различен.

Литература

1. Давыдов М.И. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. Под редакцией академика РАН и РАМН // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина, №2, том 21, 2010 г, приложение 1.

И др. авторы.