

УДК 616-006; 616-091

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДТИПОВ ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Нефедова Н.А., Данилова Н.В.

МГУ имени М.В.Ломоносова, Москва, e-mail: ale_x_05@mail.ru

Целью настоящего исследования стало изучение клинико-морфологических особенностей различных подтипов тройного негативного рака молочной железы. Материалом стали 38 случаев тройного негативного рака молочной железы, которые были разделены на 3 подтипа на основании проведенного иммуногистохимического исследования с антителами к CK5/6 и CK 14. В каждом случае оценивались клинико-морфологические параметры и экспрессия иммуногистохимических маркеров, таких как Ki-67, p53 и e-кадгерин. В результате статистически значимых различий между подтипами ни по одному параметру выявлено не было. Однако в некоторых случаях наблюдались тенденции: так, например, в самой большой по численности выборке «опухоль с базальными характеристиками» не было выявлено ни одного случая с предракowymi процессами, что косвенно указывает его высокую агрессивность.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы, классификация, иммуногистохимия

CLINICOPATHOLOGIC CHARACTERIZATION OF THE SUBTYPES OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

Nefedova N.A., Danilova N.V.

Faculty of basic medicine Lomonosov Moscow State University, Moscow, e-mail:ale_x_05@mail.ru

The aim of this study was to examine different subtypes of triple negative breast cancer. Material steel 38 cases of triple negative breast cancer, who were divided into 3 types based on the immunohistochemistry reaction with antibodies to CK5/6 and CK 14. In each case, were clinical and morphological characteristics and expression of immunohistochemical markers like Ki-67, p53 and e-kadgerin. As a result there were no significant differences between the subtypes of no one option has been identified. However, in some cases, the tendencies have been observed: for example, in the largest subtype «tumor with basal-like characteristics» found no cases of dysplastic processes that indirectly points its high aggressivity.

Keywords: tripple negative breast cancer, classification, immunohistochemistry

Рак молочной железы (РМЖ) – чрезвычайно распространенная патология, по последним данным занимает 1-е место по заболеваемости и смертности среди женщин [4]. Частота встречаемости тройного негативного РМЖ (ТНРМЖ) составляет около 22 % среди всех раков молочной железы, и отмечено, что данный тип поражает преимущественно молодых пациенток в возрасте до 35 лет [3,5]. ТНРМЖ – один из четырех молекулярных типов РМЖ, для определения которых необходимо проведение иммуногистохимического исследования с антителами к эстрогеновым рецепторам, рецепторам прогестерона и HER2 (рецептор эпидермального фактора роста человека второго типа). При ТНРМЖ все реакции должны быть отрицательными [9, 1]. Многие авторы отмечают, что ТНРМЖ является гетерогенным типом, в который входит от 3 до 5 подтипов [6, 7, 8, 10]. Однако критерии выделения этих подтипов крайне противоречивы. Мало данных об их прогностических различиях. Высказываются предположения о возможных различиях в тактике лечения данных подтипов ТНРМЖ.

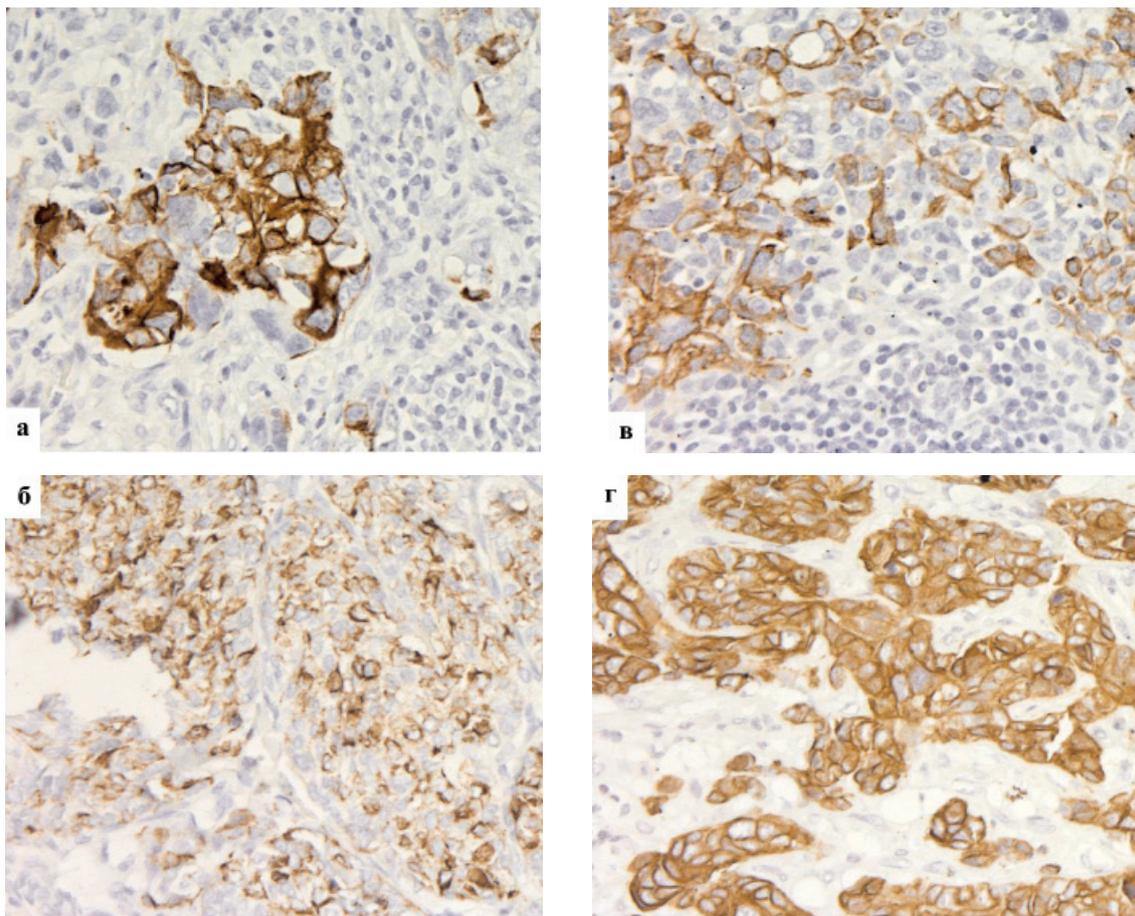
Целью нашего исследования стало изучение клинико-морфологических характеристик различных подтипов ТНРМЖ.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на архивном материале патологоанатомического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена. Материалом стали 38 случаев с тройным негативным РМЖ. В каждом случае производилась оценка размера опухолевого узла; определение гистологического типа; степени злокачественности (по Ноттингемской системе); наличия некроза; карциномы in situ вблизи опухолевого узла; количества лимфатических узлов с метастазами; наличия выхода метастаза за пределы капсулы лимфатического узла, а также наличия опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах. Также было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к CK5/6, CK14, Ki-67, p53, e-кадгерину.

На основании экспрессии маркеров CK 5/6 и CK14 вся выборка разделена на 3 группы: null-фенотип; «опухоль с базальными характеристиками» и «чистый» базальноподобный рак. Данное разделение было основано на исследовании E.A. Rakha, в котором была показана статистически значимая разница между группой, экспрессирующей цитокератины более чем в 50% клеток, и группой, экспрессирующей их в 10–50% клеток. Группа, экспрессирующая цитокератины в более половине клеток, имела более агрессивное клиническое течение [10].

В нашем исследовании получилось 11 случаев, в которых наблюдалась отрицательная реакция с двумя антителами (CK5/6 и CK14) – null-фенотип; 11 случаев, в которых наблюдалась положительная реакция с двумя антителами в более 50% клеток – «чистый» базальноподобный рак, и промежуточная группа «опухоль с базальными характеристиками», где с одним из антител реакция прошла менее чем в 50% клеток (рис. 1).



*Рис. 1. Экспрессия цитокератинов в РМЖ:
а – экспрессия CK5/6 в 1–50% клеток (очаговая реакция), x200; б – экспрессия CK5/6 в более чем 50% опухолевых клеток, 100; в – экспрессия CK14 в 1–50% клеток (очаговая реакция), x200;
г – экспрессия 14 в более чем в 50% опухолевых клеток, 200*

Результаты исследования и их обсуждение

Из 38 случаев трижды негативного рака подавляющее большинство относилось к протоковому гистологическому типу (36 случаев – 94,8%). Протоковый рак характеризуется формированием гнезд, кластеров и трабекул, хотя некоторые опухоли отличаются солидным ростом с небольшим количеством стромы (рис. 2) [2]. Наблюдались 1 случай (2,6%) долькового рака и 1 случай (2,6%) папиллярного рака, причем и тот и другой относились к группе «null-фенотип». Возможно, такое распределение связано с тем, что протоковый тип встречается гораздо чаще среди всех видов рака молочной железы, и тройного негативного в частности.

Оценку степени злокачественности опухолей проводили по Ноттингемской системе [7]. Наиболее часто, в 71,1% наблюдений опухоли имели 3 степень злокачественности. Вторая степень злокачественности обнаружена у 28,9% пациенток, в то время как опухоли 1 степени злокачественности в вы-

борке отсутствовали. Считаем, что данное наблюдение вполне закономерно и в комплексе с другими факторами обуславливает высокую агрессивность ТНРМЖ.

Диаметр опухоли варьировал от 1 в до 9 см, средний составил 2,8 см. Статистически значимой разницы между группами не обнаружено, однако в выборке «опухоль с базальными характеристиками» наблюдалась наибольшая вариация признака, притом, что средний размер новообразования оставался минимальным (2,6 см).

В большинстве (29 случаев – 76,3%) некроза в опухоли обнаружено не было (рис. 3). Чаще всего некроз встречался в подтипе «чистый базальноподобный рак», хотя статистически значимых результатов выявить не удалось (рис. 3). Эти данные кажутся логичными, так как наличие некроза является плохим прогностическим признаком во многих типах опухолей, а выборка «чистый базальноподобный рак» согласно мировым данным – одна из самых агрессивных, с неблагоприятным прогнозом.

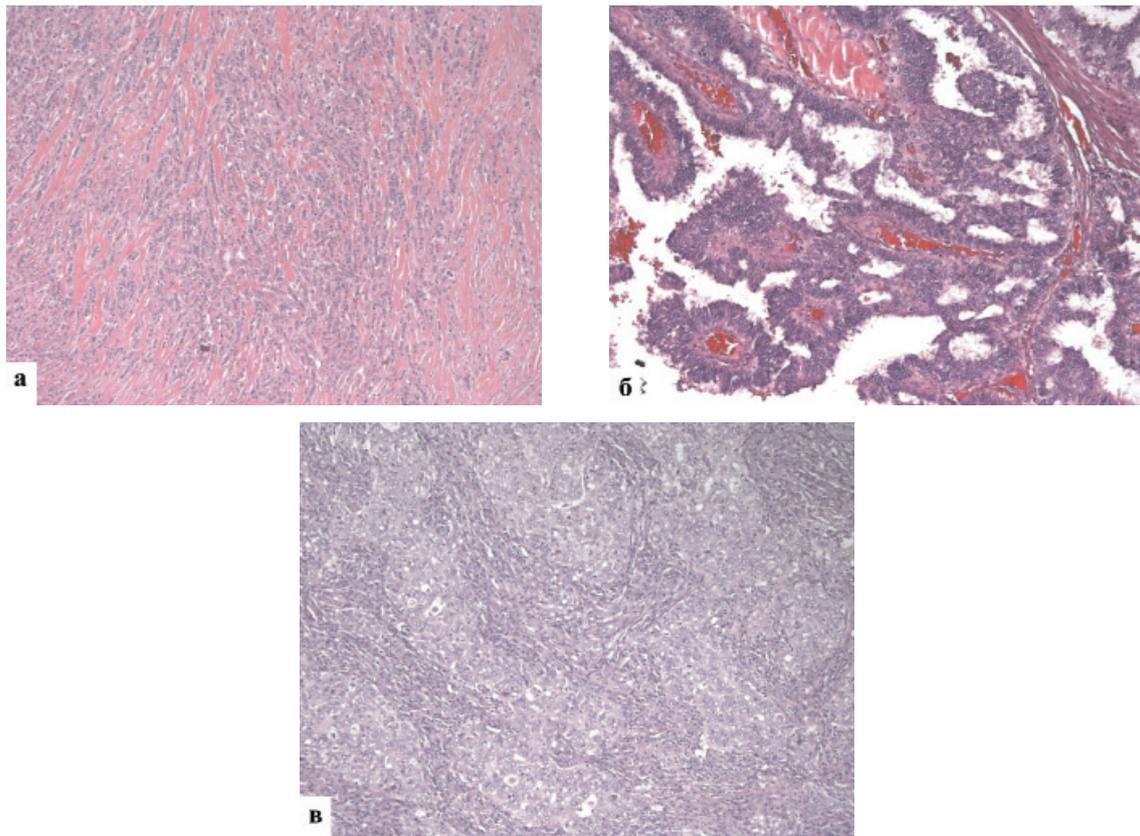


Рис. 2. Гистологические типы РМЖ:
а – дольковый, x100; б – папиллярный, x 100; в – протоковый, x200

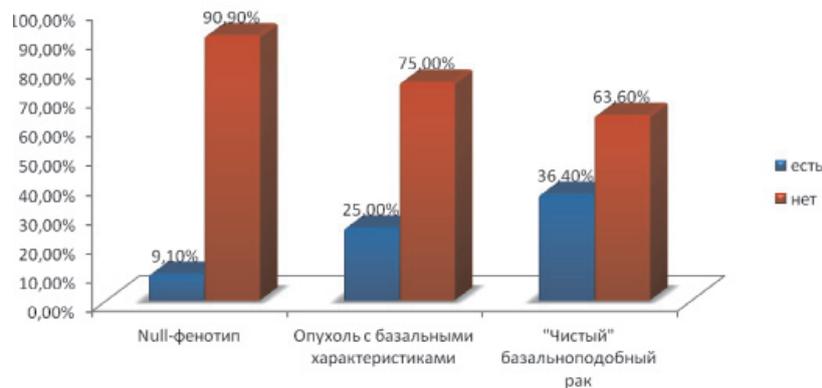


Рис. 3. Наличие некроза или изъязвления в различных подтипах ТНРМЖ

Мы исследовали ткань вокруг опухолевого узла на предмет обнаружения предраковых процессов и отметили, что диспластические изменения и карцинома *in situ* встречаются редко (7,9%). Статистически наши подтипы не отличались по наличию карциномы *in situ*. Любопытен тот факт, что в самой большой по численности выборке – «опухоль с базальными характеристиками» – не выявлено ни одного случая с карциномой *in situ*, что косвенно указывает на его высокую агрессивность (рис. 4).

В большинстве наблюдений лимфоузлы не были поражены, однако в подтипе «опухоль с базальными характеристиками» число пациентов с метастазами в лимфатических узлах составило 25,0%, что было в 2 раза больше, чем в других, что еще раз свидетельствует о высокой агрессивности этого подтипа.

Была получена приблизительно схожая картина по наличию эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах. Преимущественно обнаружены они не были. Наибольшее количество эмболов обнаружено в подтипе «чистый базальный рак» (18,2%).

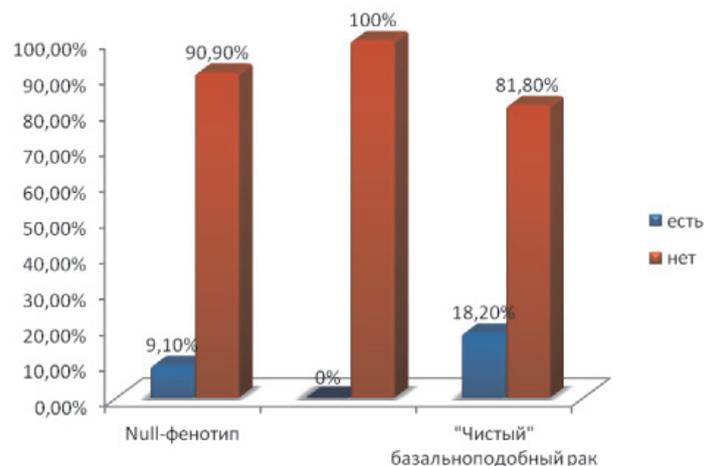


Рис. 4. Наличие диспластических процессов и карциномы *in situ* вокруг опухолевого узла

Таким образом, подтипы тройного негативного рака молочной железы не отличались по клинико-морфологическим характеристикам.

Ki-67 – ядерный маркер пролиферативной активности. Реакцию с Ki-67 оценивали в процентах, для удобства ранжирования материала результаты разделили на 5 групп: отсутствие экспрессии (0%), слабая экспрессия (1–5% клеток), умеренная (6–20%), выраженная (21–60%) и сильно выраженная экспрес-

сия (61–100%). Во всех 38 случаях выявлялась положительная экспрессия ki-67 (рис. 5). В группах, экспрессирующих цитокератины (опухоль с базальными характеристиками и «чистый базальноподобный рак»), наблюдалась более выраженная реакция. С другой стороны, в этих группах обнаруживалась слабая реакция (окрашено 1–5% клеток), которой не было в подгруппе null-фенотип. Несмотря на это статистически значимой разницы между группами выявлено не было.

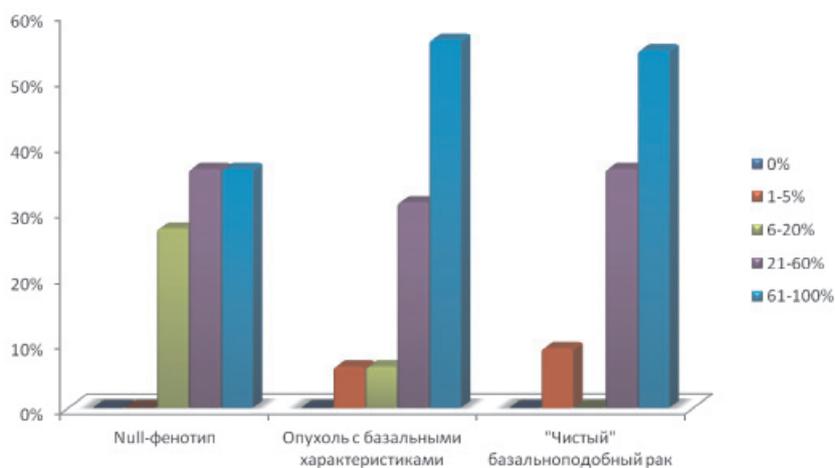


Рис. 5. Результаты иммуногистохимического исследования с антителами к Ki-67 в различных подтипах ТНРМЖ

p53 – ядерный маркер апоптоза, положительная экспрессия которого является плохим прогностическим фактором во многих опухолях. Чаще всего реакция во всех подтипах была отрицательной. Однако в группе «опухоль с базальными характеристиками» превалировала выраженная экспрессия маркера p53 по сравнению с остальными группами (в 50,0% случаев), хотя статисти-

чески значимой разницы между группами выявлено не было.

E-кадгерин – мембранная молекула адгезии эпителиальных клеток. Во всех подтипах превалировала положительная реакция.

Выводы

Таким образом, в исследуемых подтипах тройного негативного рака молочной

железы преобладал протоковый гистологический тип (94,7%), 3-я степень злокачественности (71,1%), отсутствовали некроз и изъязвление (76,3%), предраковые процессы (92,1%), эмболы в лимфатических и кровеносных сосудах (86,8 и 89,5% соответственно).

2. Во всех 38 случаях выявлялась положительная реакция с Ki-67, из них в 50,2% – реакция была выраженная. Ядерный маркер p53 в большинстве случаев отсутствовал (57,9%), однако в 36,8% реакция была выраженной (преимущественно в подтипе «опухоль с базальными характеристиками»). Цитоплазматический маркер е-кадгерин выявлялся в 81,6% случаев.

3. Между выделенными подтипами тройного негативного рака молочной железы статистически значимых различий не обнаружено, ввиду чего разделение на подтипы, основанное только на экспрессии СК5/6 и СК14, представляется некорректным.

Список литературы

1. Тюляндин С.А., Стенина М.Б., Фролова М.А. Тройной негативный рак молочной железы // Практическая Онкология. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 247–252.
2. Франк Г.А. Новое в классификации опухолей молочной железы / Франк Г.А., Данилова Н.В., Андреева Ю.Ю., Нefeldова Н.А. // Архив патологии. – 2013. – № 2. – С. 53–63.
3. Cheang M.C., Voduc D., Bajdik C., Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. // Clin Cancer Res. – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 1368–76.
4. Dabbs D.J. Breast Pathology. 2012, Saunders. 816 p.
5. Dent R., Hanna W.M., Trudeau M. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer // Breast Cancer Res Treat. – 2009. – Vol. 115, № 2. – P. 423–8.
6. Hines S.L., Vallow L.A., Tan W.W. Clinical outcomes after a diagnosis of brain metastases in patients with estrogen- and/or human epidermal growth factor receptor 2-positive versus triple-negative breast cancer // Ann Oncol. – 2008. – Vol. 19, № 9. – P. 1561–5.
7. Le Doussal V., Tubiana-Hulin M., Friedman S. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas // Cancer. – 1989. – Vol. 64, 9. – P. 1914–1921.
8. Nishimura, R., Arima, N. Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? // Breast Cancer. – 2008. – Vol. 15, № 4. – P. 303–8.
9. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. Molecular portraits of human breast tumours // Nature. – 2000. – Vol. 406, № 6797. – P. 747–52.

10. Rakha E.A., Putti T.C., Abd El-Rehim D.M. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation // J Pathol. – 2006. – Vol. 208, № 4. – P. 495–506.

References

1. Tjuljandin S.A., Stenina M.B., Frolova M.A., Trojnoj negativnyj rak molochnoj zhelezy. Prakticheskaja Onkologija, 2010. Vol. 11, no. 4, pp. 247–252.
2. Frank G.A., Danilova N.V., Andreeva Ju.Ju., Nefeldova N.A., Novoe v klassifikacii opuholej molochnoj zhelezy. Arhiv patologii, 2013, no. 2, pp. 53–63.
3. Cheang M.C., Voduc D., Bajdik C., Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin Cancer Res., 2008. Vol. 14, no. 5, pp. 1368–76.
4. Dabbs D.J. Breast Pathology. 2012, Saunders. 816 p.
5. Dent R., Hanna W.M., Trudeau M., Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat, 2009. Vol.115, no. 2, pp. 423–8.
6. Hines, S.L., Vallow L.A., Tan W.W., Clinical outcomes after a diagnosis of brain metastases in patients with estrogen- and/or human epidermal growth factor receptor 2-positive versus triple-negative breast cancer. Ann Oncol., 2008. Vol. 19, no. 9, pp. 1561–5.
7. Le Doussal V., Tubiana-Hulin M., Friedman S., Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. Cancer, 1989. Vol. 64, no. 9, pp. 1914–1921.
8. Nishimura R., Arima N., Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? Breast Cancer, 2008. Vol. 15, no. 4, pp. 303–8.
9. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., Molecular portraits of human breast tumours. Nature, 2000. Vol. 406, no. 6797, pp. 747–52.
10. Rakha E.A., Putti T.C., Abd El-Rehim D.M., Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. J Pathol. 2006. Vol. 208, no. 4, pp. 495–506.

Рецензенты:

Мальков П.Г., д.м.н., доцент, профессор кафедры, руководитель курса патологической анатомии ФФМ МГУ, заведующий лабораторией ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 6» САО, централизованная окружная лаборатория патоморфологии и цитологии, г. Москва;

Андреева Ю.Ю., д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, ГБОУ ДПО РМАПО, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 30.10.2013.