

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ ФЕРМЕНТА ТОПОИЗОМЕРАЗА –II α И РАЗМЕРА ОПУХОЛЕЙ, ПРИНАДЛЕЖАЩИХ РАЗНЫМ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИМ ПОДТИПАМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УДК 61:57 086

Е.А. Новикова, О.В. Костромина

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

В данной работе проведен анализ возрастных особенностей молекулярно-биологических подтипов у 766 больных инвазивным раком молочной железы. Все случаи были разделены на 5 молекулярно-биологических подтипов на основе иммуногистохимического исследования рецепторов к гормонам, Her2, Ki-67, также во всех случаях был определен уровень экспрессии ядерного фермента топоизомеразы-II α (Top-II α). В 670 случаях был известен размер опухоли (T), который является результатом ее пролиферативной активности. По результатам линейного корреляционного анализа только в «тройном негативном» подтипе между экспрессией Top-II α и размером опухоли (T) обнаружена слабая корреляционная связь и умеренная корреляция между размером опухоли (T) и метастазированием в регионарные лимфоузлы (N) (коэффициент Пирсона: $r=0,34$; $r=0,43$ соответственно), что отражает агрессивное поведение данного подтипа РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы (РМЖ), молекулярно-биологические подтипы, иммуногистохимия (ИГХ), размер опухоли, классификация TNM.

RELATIONSHIP OF EXPRESSION OF THE TOPOISOMERASE –II α ENZY AND THE SIZE OF TUMORS BELONGING TO DIFFERENT MOLECULAR BIOLOGICAL SUBTYPES OF BREAST CANCER

E.A. Novikova, O.V. Kostromina

Ural state medical university, Yekaterinburg, Russian Federation

In this article, we analyzed the age-related features of molecular- biological subtypes in 766 patients with invasive breast cancer. All cases were divided into 5 molecular- biological subtypes based on immunohistochemical studies of hormone receptors, Her2, Ki-67 in all cases the level of expression of the nuclear enzyme topoisomerase-II α (Top-II α) was also determined. In 670 cases, the size of the tumor (T) was known which the result of its proliferative activity is. According to the results of linear correlation analysis, only in the "triple negative" subtype between Top-II α expression and tumor size (T) a weak correlation was found and moderate correlation between tumor size (T) and metastasis to regional lymph nodes (N) (Pearson coefficient: $r = 0.34$; $r = 0.43$, respectively), which reflects the aggressive behavior of this breast cancer subtype.

Keywords: breast cancer (BC), molecular biological subtypes, immunohistochemistry (IHC), tumor size, TNM classification.

Введение

По данным ВОЗ, рак молочной железы (РМЖ) — второе по частоте после рака лёгких онкологическое заболевание в популяции [1]. Определение молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы может дать дополнительную информацию о скорости ее роста, способности к метастазированию, чувствительности или устойчивости к химиотерапии [1, 2, 5].

Размер опухоли (T) отражает пролиферативную активность опухоли. При многомерном анализе в качестве зависимой переменной (T) не было выявлено никакой значимой связи с экспрессией ER, PR, HER2/neu [3, 4]. Показатели N (метастазирование в регионарные лимфатические узлы) и M (отдаленные метастазы) являются мерой агрессивности опухоли [5].

Топоизомераза-II α (Top-II α) в клетках контролирует уровень суперскрученности ДНК, который может изменяться в процессе ее репликации, транскрипции и рекомбинации [6]. В ходе ряда исследований выявлена корреляция Top-II α с пролиферативными маркерами, такими как MIB-1, фракцией опухоли S фазы [7] и Ki-67 [8,11]. Top-II α предпочтительно экспрессируется в более агрессивных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы с гиперэкспрессией рецептора HER2/neu. поэтому является кандидатом в маркеры клеточной пролиферации и плохого прогноза при РМЖ [9-15].

Материалы и методы

766 случаев инвазивного неспецифического типа рака молочной железы исследовали гистологическим, иммуногистохимическим (ИГХ) на базе патолого-анатомического отделения ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург (зав. — проф. Сазонов С.В.) на депарафинизированных срезах с использованием автоматической системы Universal Staining System Autosteiner Dako (Дания). Демаскировка антигенных детерминант проводилась в мини-автоклаве Pascal (DakoCytomation), условия: 10 мин. при 15 psi (121°C) в Target Retrieval Solution (Dako, S1699). Использовали систему визуализации EnVision+ Dual Link System-HRP (Dako, K4061). Антигенреактивные клетки контрастировали хромогенным субстратом (3,3-диаминобензидин в буферном растворе – DAB). Для исследования статуса использовали поликлональные кроличьи античеловеческие C-ErbB-2. Процедуры производились с 15-минутным автоклавированием для поиска индуцированного эпитопа в цитратном исследуемом растворе с рН=7. Связывающая/амплифицирующая система состоит из EnVision™ Systems полимер-ферментного конъюгата (Dako, Denmark). По результатам исследования формировались базы данных.

Основываясь на ИГХ-определении рецепторов HER2/neu, ER, PR и Ki-67, все исследованные случаи рака молочной железы были разделены на 5 молекулярно-биологических подтипов. Использовалась классификация, согласно рекомендациям ASCO/CAP, принятая на конференции в Санкт-Галлене в 2011 году (с уточнением в 2013 году), а также лечебно-ориентированная классификация (St. Gallen, 2015) [1, 13]. Оценку и силу связи между явлениями или признаками проводили с помощью коэффициентов парной корреляции Пирсона (r). При анализе корреляции считали ее незначимой при значении модуля коэффициента корреляции от 0 до 0,3; значимой — от 0,3 до 0,75 и высокой — выше 0,75.

Результаты и обсуждение

Из исследованных 766 образцов инвазивного неспецифического типа РМЖ в 670 случаях был известен размер опухоли (Т), в 593 случаях (89%) опухоли имели размеры до 5 см (Т1; Т2), из них более 50% — от 2 до 5 см и только в 77 случаях (11%) опухоли имели размеры более 5 см или с распространением на грудную стенку или кожу, больше всего таких случаев обнаружено в HER2+ молекулярно-биологическом подтипе (17%) и меньше всего в люминальном А (8%) (табл. 1).

По результатам линейного корреляционного анализа только в «тройном негативном» подтипе между экспрессией Top-IIa и размером опухоли (Т) обнаружена слабая корреляционная связь (коэффициент Пирсона: $r=0,34$; $r=0,42$). Сильная корреляционная связь обнаружена между экспрессией Top-IIa и маркером клеточной пролиферации Ki-67 ($r=0,75$) (табл. 2).

Таблица 2

Корреляционный анализ экспрессии ИГХ маркеров и показателей классификации TNM в «тройном негативном» подтипе рака молочной железы (r- Пирсона)

	T	N	M	ER	PR	HER2	Ki-67	Top-IIa
T	1,00	0,43	0,24				0,43	0,24
N	0,43	1,00	0,05				0,10	0,09
M	0,34	0,05	1,00				0,26	0,27
ER				1,00				
PR					1,00			
HER2						1,00		
Ki-67	0,43	0,10	0,26				1,00	0,75
Top-IIa	0,34	0,09	0,42				0,75	1,00

Таблица 1

Распределение показателя Т (размера опухоли) в молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы

T- первичная опухоль	N	(%)	Люминальный А (%)	Люминальный В HER2- (%)	Люминальный В HER2+(%)	HER2+ (%)	Тройной негативный (%)
T1- опухоль до 2 см	226	34	31	27	47	26	34
T2- опухоль 2 - 5 см	367	55	61	62	43	57	55
T3- опухоль от 5 см	35	5	2	3	6	6	5
T4- опухоль любого размера с распространением на грудную стенку, кожу (изъязвления узелки на коже)	42	6	6	8	4	11	6

Вывод

Наличие корреляции между экспрессией Top-IIa и размером опухоли (Т) только в «тройном негативном» подтипе отражает агрессивное

поведение данного подтипа РМЖ и позволяет сделать вывод о роли Top-IIa в пролиферативном росте опухоли.

Литература

1. Клинические рекомендации POOM по диагностике и лечению рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов, Р. М. Палтуев, А. Г. Манихас [и др.] – Санкт-Петербург : Издательский дом «АБВ-пресс», 2015. – 504 с.
2. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer / M. C. U. Cheang, S. K. Chia, D. Voduc [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2009. – Vol. 101, №10. P. 736-750.
3. Molecular subtyping of DCIS: heterogeneity of breast cancer reflected in pre-invasive disease / S. E. Clark, J. Warwick, R. Carpenter [et al.] // B. J. C. – 2011. – Vol. 104. – P.120– 127.
4. Joint detection of multiple immunohistochemical indices and clinical significance in breast cancer / En-Q. I. Qiao, J. Minghua, W. U. Jlanzhong [et al.] // Molecular and clinical oncology. – 2013. – Vol. 1. – P.703–710.
5. Пак, Д. Д. Подтипы рака молочной железы / Д. Д. Пак, Е. А. Рассказова, Т. В. Данилова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 3–4. – С.13–19.
6. Topoisomerase II alpha maintains genomic stability through decatenation G (2) checkpoint signaling / J. J. Bower, G. F. Karaca, Y. Zhou [et al.] // Oncogene. – 2010. – Vol. 29. – P.4787–4799.
7. Expression of topoisomerase II alpha is associated with rapid cell proliferation, aneuploidy, and c-erbB2 overexpression in breast cancer / T. A. Jarvinen, J. Kononen, M. Peltto-Huikko [et al.] // Am. J. Pathol. – 1996. – Vol. 148 (6). – P. 2073–2082.
8. Comparative value of tumor grade, hormonal receptors, Ki-67, Her-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy / T. Petit, M. Wilt, M. Velten [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2004. – Vol. 40 (2). – P.205–211.
9. Role of proliferation in HER2 status predicted response to doxorubicin/ M. Campiglio, G. Somenzi, C. Olgiati [et al.] // Int J Cancer. – 2003. – Vol. 105 – P. 568-573.
10. Topoisomerase II alpha expression in breast cancer: correlation with outcome variables / P. L. Depowski, S. I.

Rosenthal, T. P. Brien [et al.] // *Mod. Pathol* – 2000. – № 3. – P. 542–547.

11. Новикова, Е. А. Экспрессия фермента топоизомеразы-II альфа в молекулярно-генетических подтипах рака молочной железы / Е. А. Новикова, А. Н. Кодинцев, С. В. Сазонов // *Вестник уральской медицинской академической науки*. – 2016. – № 4. – P.30-37.

12. Некоторые закономерности иммуногистохимических маркеров на клетках карциномы молочной железы / Е. В. Арутюнян, А. А. Бриллиант, Е. А. Новикова, С. В. Сазонов // *Уральский медицинский журнал*. – 2014. – № 2 (116). – С. 5-8.

13. Леонтьев, С. Л. Создание системы пересмотра иммуногистохимических исследований при диагностике рака молочной железы / С. Л. Леонтьев, С. В. Сазонов // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. – 2012. – Т. 1, № 38. – С. 18-22.

14. Sazonov, S. Relationship of Her2/neu and estrogen receptor changes in local metastases compared with primary tumor in breast cancer patients with equivocal (2+) Her2/neu expression level in primary tumor / S. Sazonov, K. Konyshv // *European Journal of Pathology (Virchows Archiv)*. – 2019. – Vol. 475 (1). – P.91.

15. Brilliant, A. WNT, Hedgehog and Notch signalling pathways in triple negative breast cancer with high and low content of cancer stem cells / A. Brilliant, Y. Brilliant, S. Sazonov // *Annals of Oncology*. – 2019. – Vol. 30, № 3. – 40 P. – doi. jrg/10.1093/annonc/mdz095.039.

.....