

Второй Евразийский конгресс с международным участием
«Инновации в медицине: образование, наука, практика»

Конышев Константин Вячеславович

ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий,
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ
Екатеринбург

**Закономерности гетерогенности опухоли на примере
изменений рецепторного аппарата клеток рака
молочной железы при регионарном метастазировании**

21-22 ноября 2018 г

Екатеринбург

Актуальность

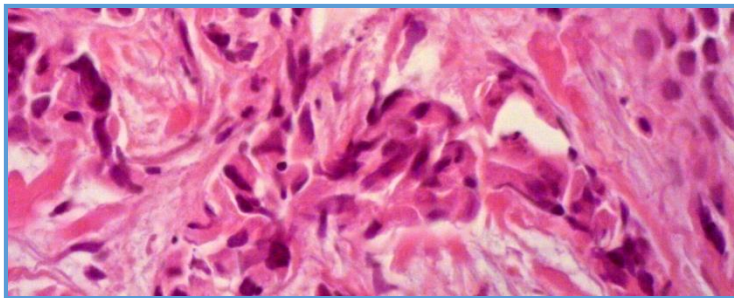
- Рак молочной железы – самая распространенная опухолевая патология среди женщин в мире.
- Уровень экспрессии входящих в золотой стандарт исследования РМЖ рецептора к эстрогену, рецептора к прогестерону, онкобелка Her2/neu и маркера пролиферации Ki67 может изменяться при метастазировании
- Отличия иммунофенотипа метастазов от первичной опухоли при РМЖ – одна из причин неэффективности персонализированной терапии
- Изучение изменений рецепторного аппарата опухолевых клеток при метастазировании позволяет расширить понимание канцерогенеза

Цель исследования

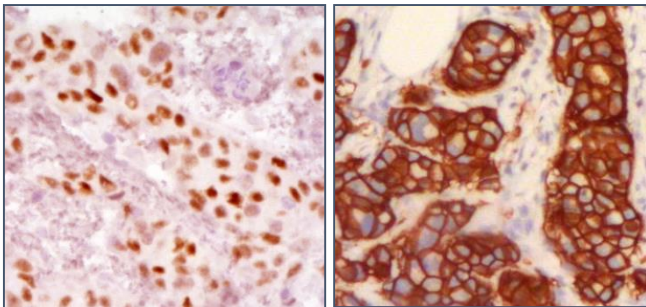
Выявить закономерности изменения рецепторного аппарата клеток карциномы молочной железы и оценить частоту изменений статусов РЭ, РП и Her2/neu при регионарном метастазировании.

Материал и методы исследования

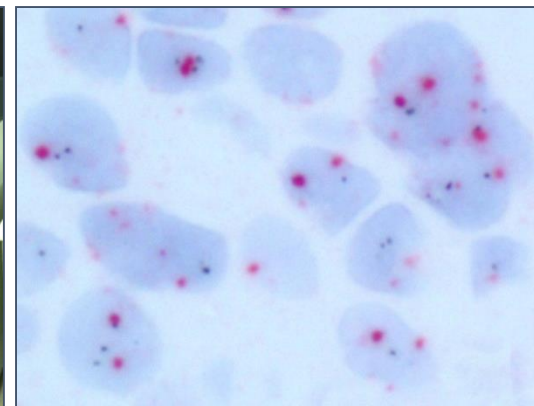
Гистологический метод
Г+Э



Иммуногистохимический метод
окрашивание антителами
ER (клон 1D5, Dako, Дания)
PR (клон PgR 636, Dako, Дания)
Her2/neu (клон 4B5, Ventana, США)



Метод SISH
ДНК-зонды к ErbB2 и CEP17

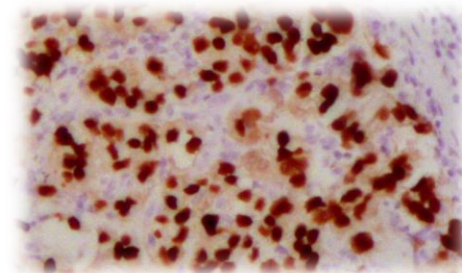
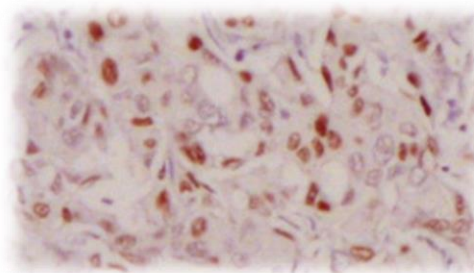
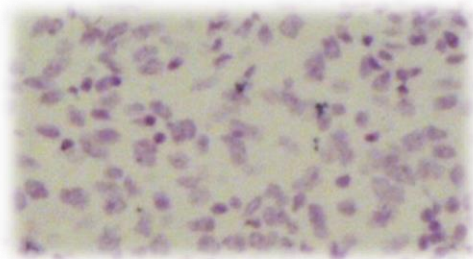
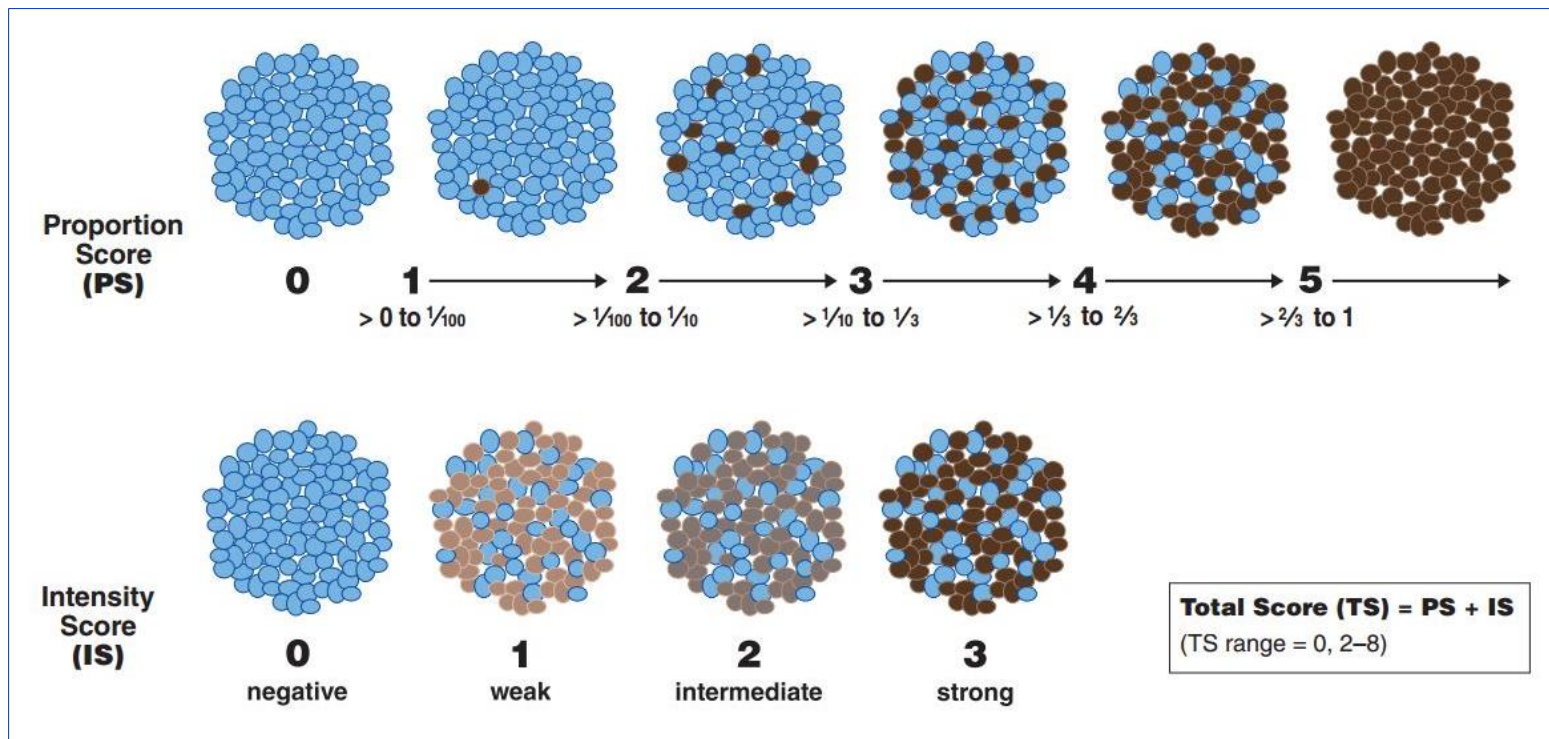


Статистический метод

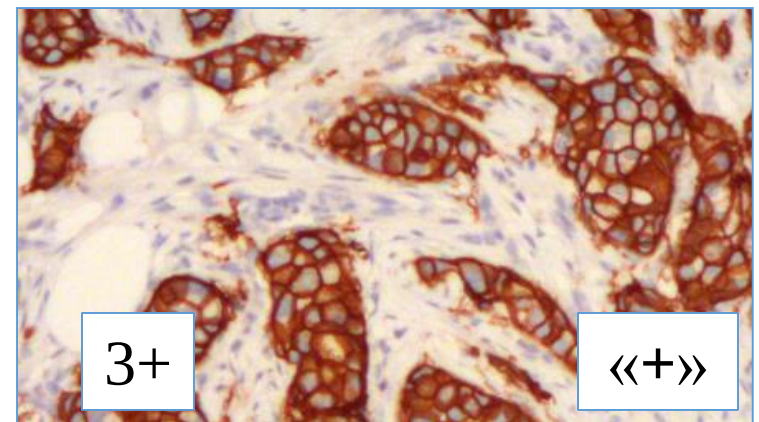
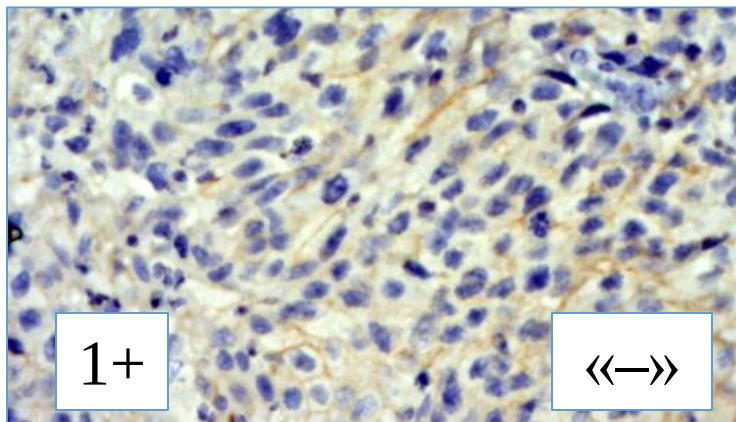
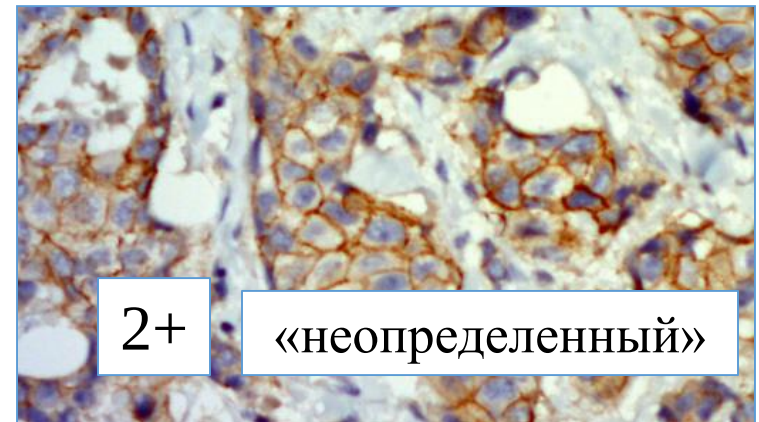
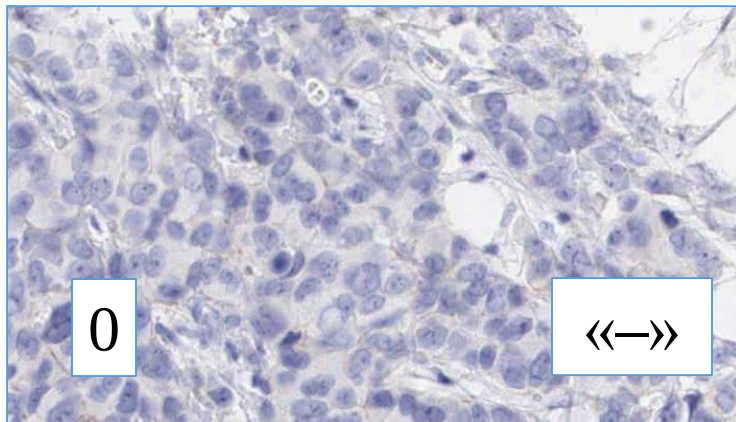
Точный тест Фишера
Знаково-ранговый тест Уилкоксона
к Коэна
Ранговая корреляция Спирмена

ПО Gretl, Microsoft Excel 2007

Система оценки уровня экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону Allred score

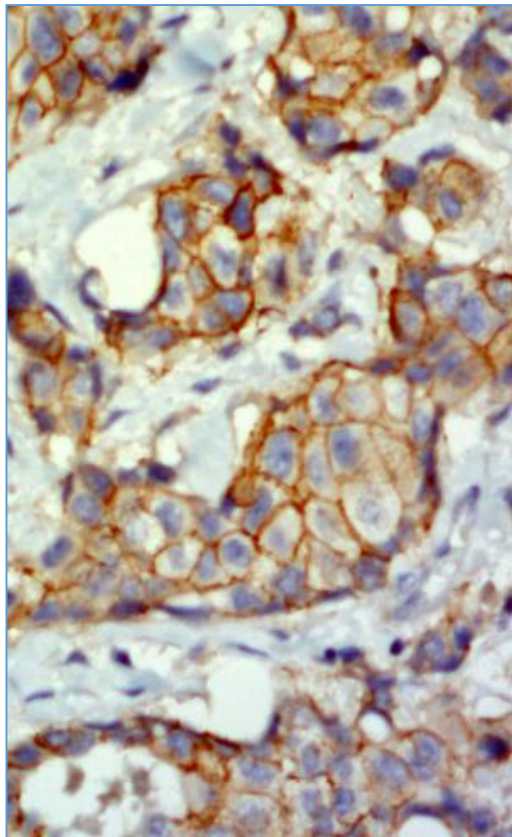


Оценка уровня экспрессии онкобелка Her2/neu ASCO/CAP, 2013 г.



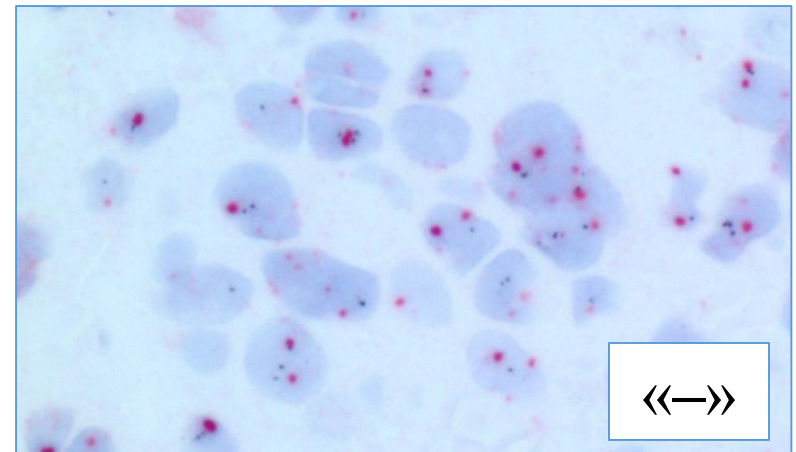
Оценка амплификации гена *ErbB2* ASCO/CAP, 2013 г.

Уровень экспрессии
Her2/neu 2+

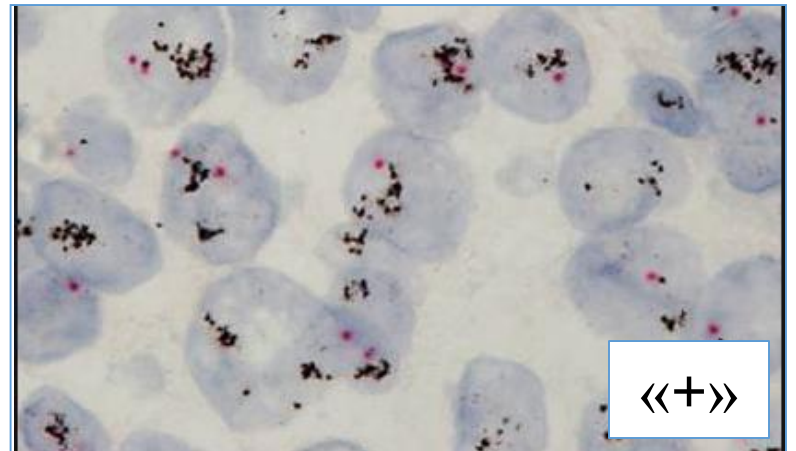


«неопределенный»

Амплификация гена
ErbB2

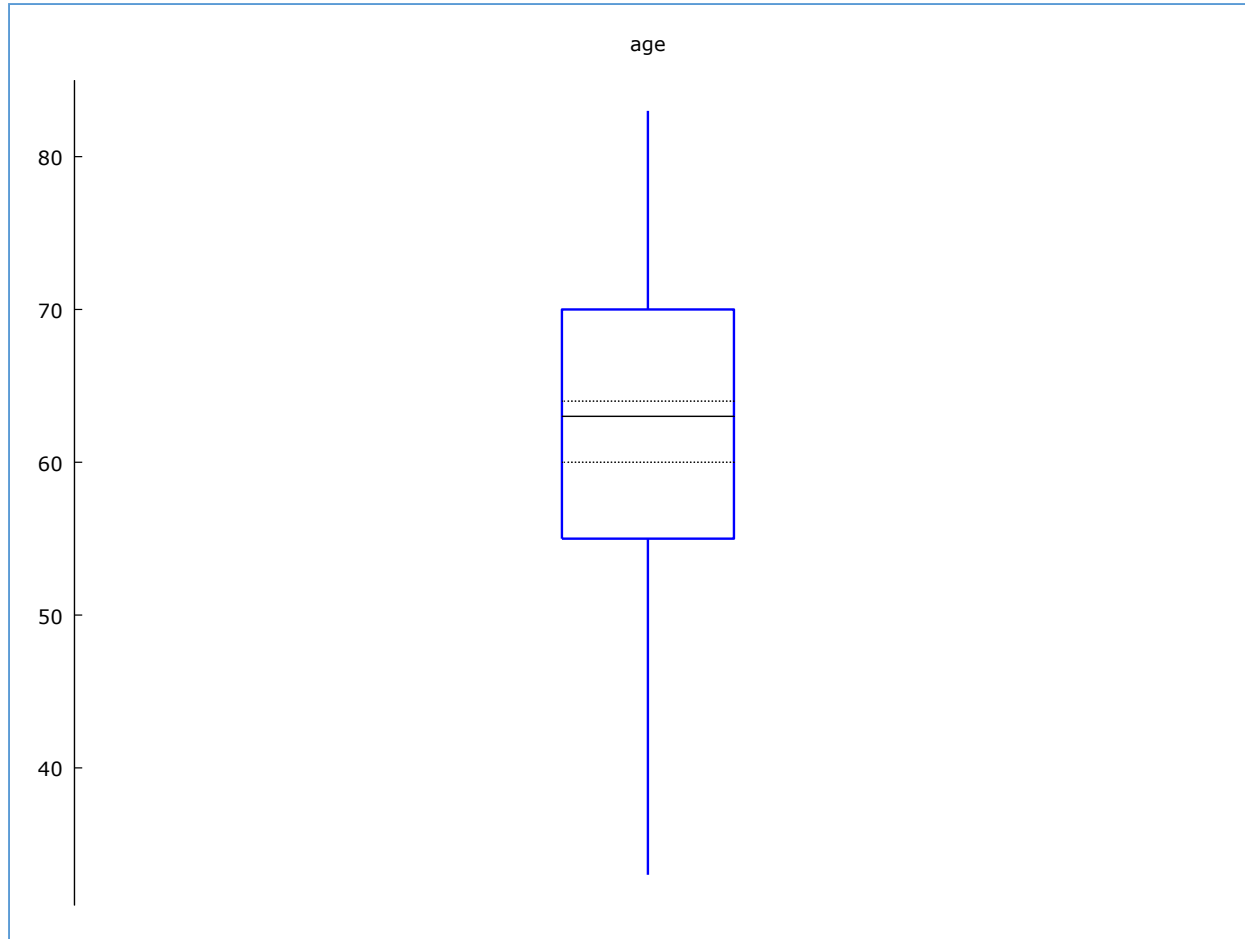


«—»



«+»

Выборка: возраст пациенток



N=104

min	Q1	Медиана	90% ДИ	Q3	max
33	55	63	60-64	70	83

Распределение на группы

N=104

Распределение на группы при исследовании ER

ER в ткани первичной опухоли	n случаев
Экспрессия отсутствует (TS=0 или 2)	31
Промежуточный уровень экспрессии (TS=3-6)	43
Высокий уровень экспрессии (TS=7-8)	30

Распределение на группы при исследовании PR

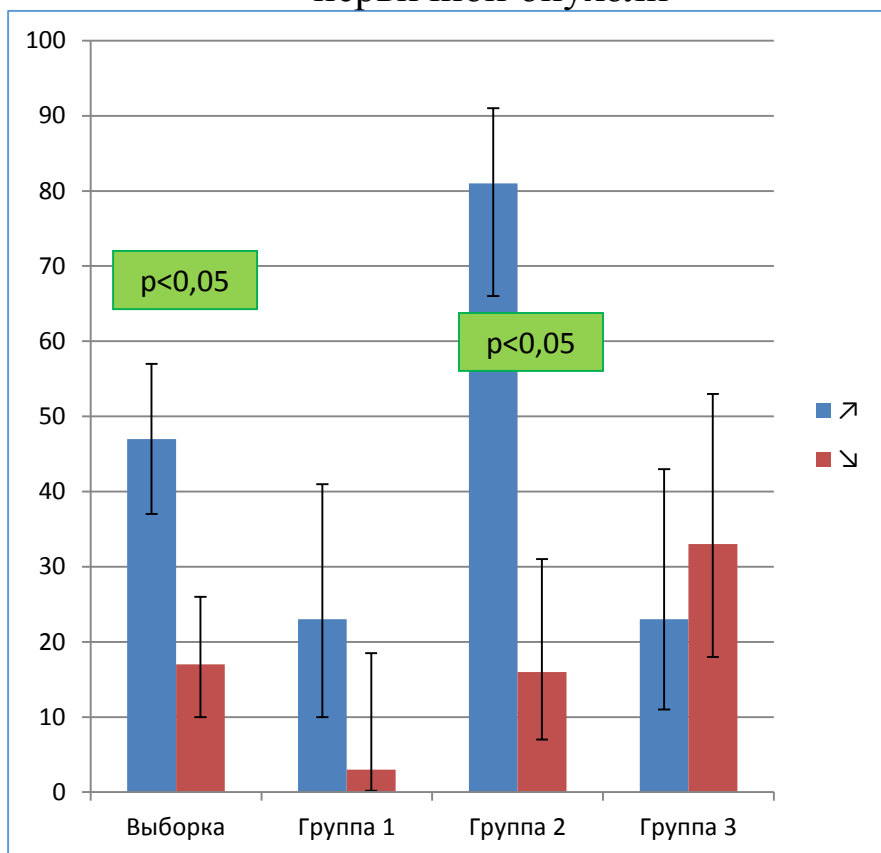
PR в ткани первичной опухоли	n случаев
Экспрессия отсутствует (TS=0 или 2)	46
Промежуточный уровень экспрессии (TS=3-6)	42
Высокий уровень экспрессии (TS=7-8)	16

Распределение на группы при исследовании Her2/neu

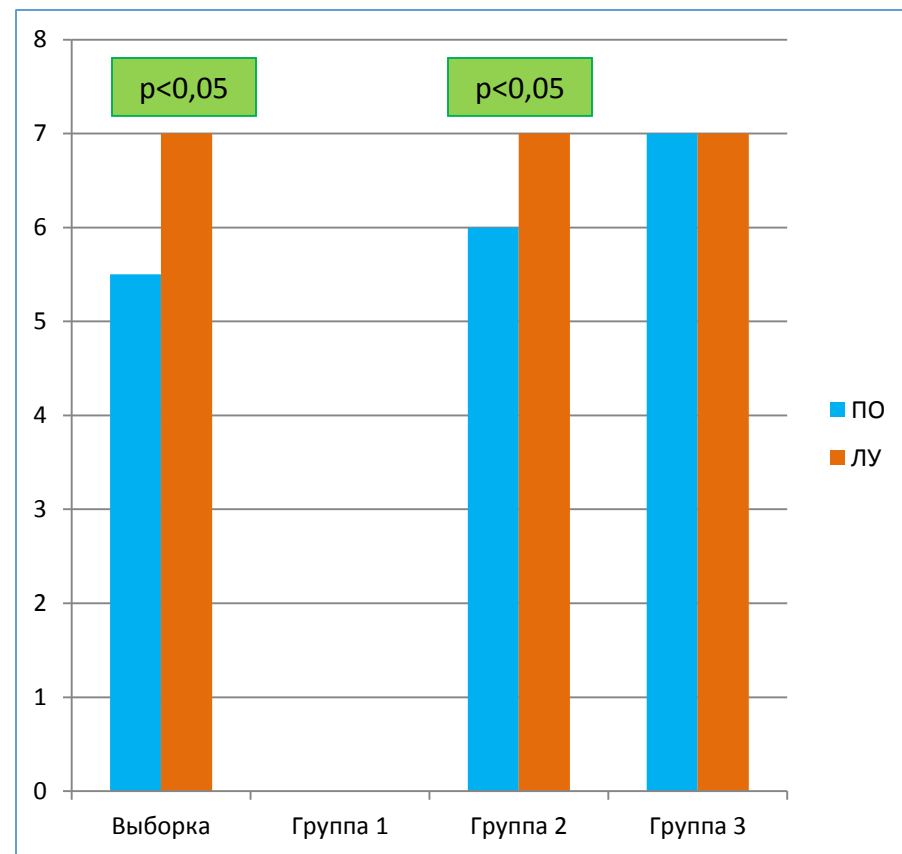
Her2/neu в ткани первичной опухоли	n случаев
Экспрессия отсутствует (0)	61
Низкий уровень экспрессии (1+)	12
Неопределенный уровень экспрессии (2+)	19
Высокий уровень экспрессии (3+)	12

Исследование ER

Сравнение частот случаев с изменением уровня экспрессии ER при метастазировании в зависимости от уровня экспрессии ER клетками первичной опухоли



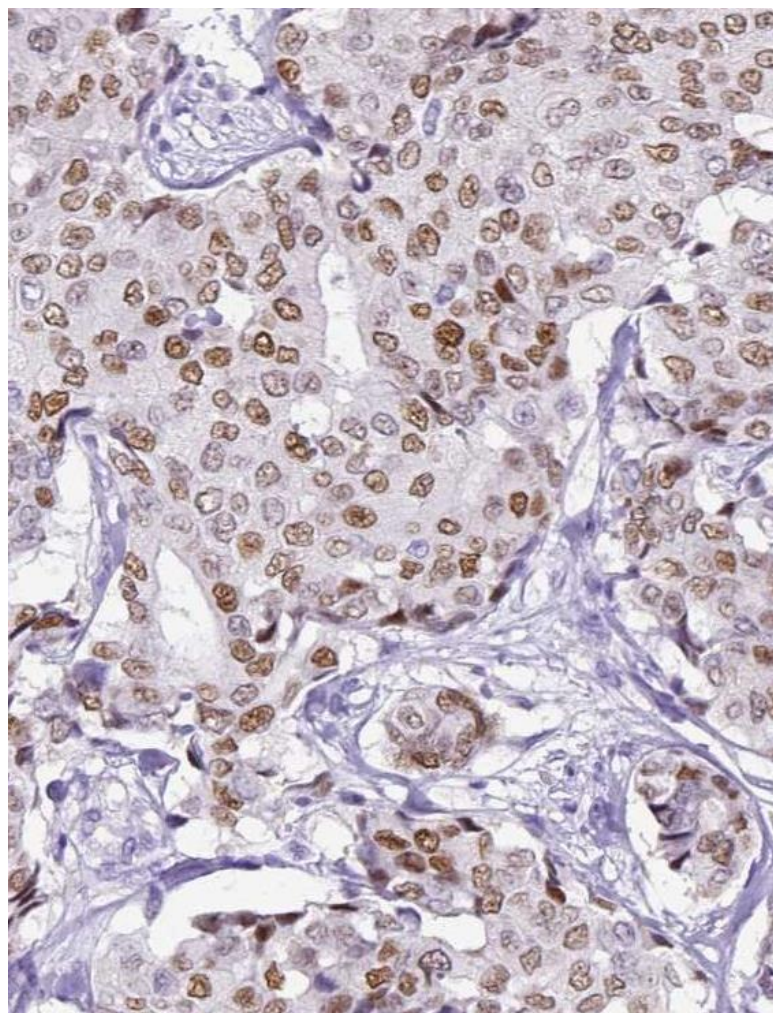
Сравнение медиан уровней экспрессии ER в ткани первичной опухоли и метастазов



Исследование ER

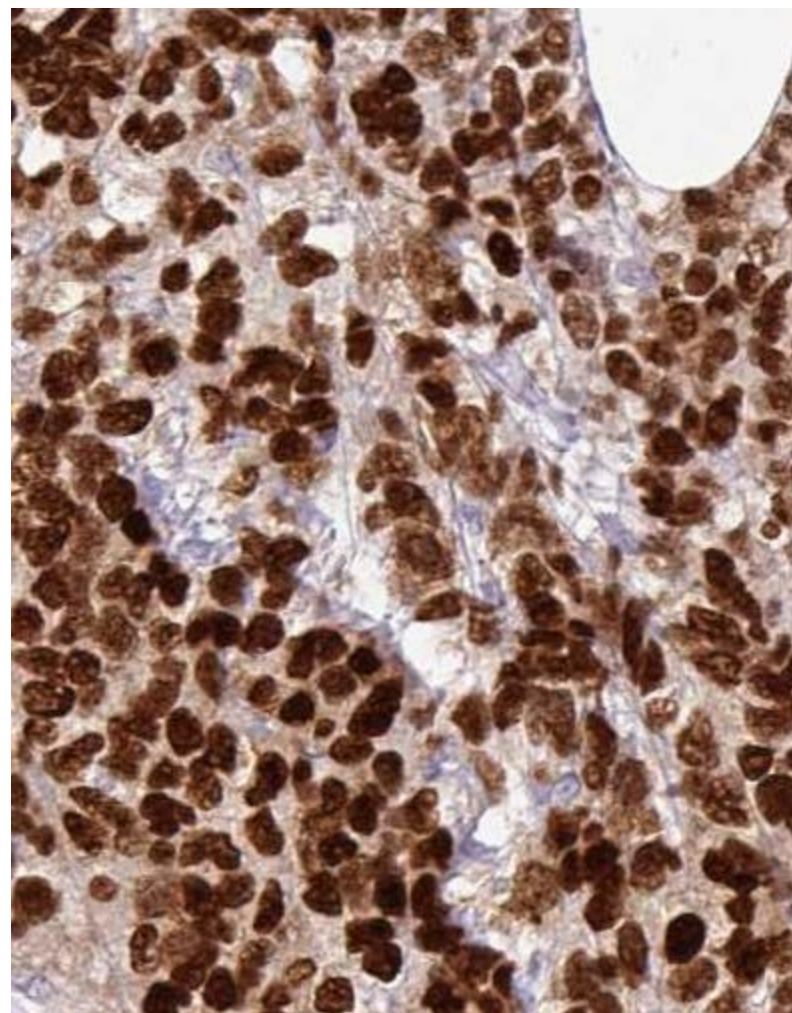
Первичная опухоль

Уровень экспрессии ER 5 баллов



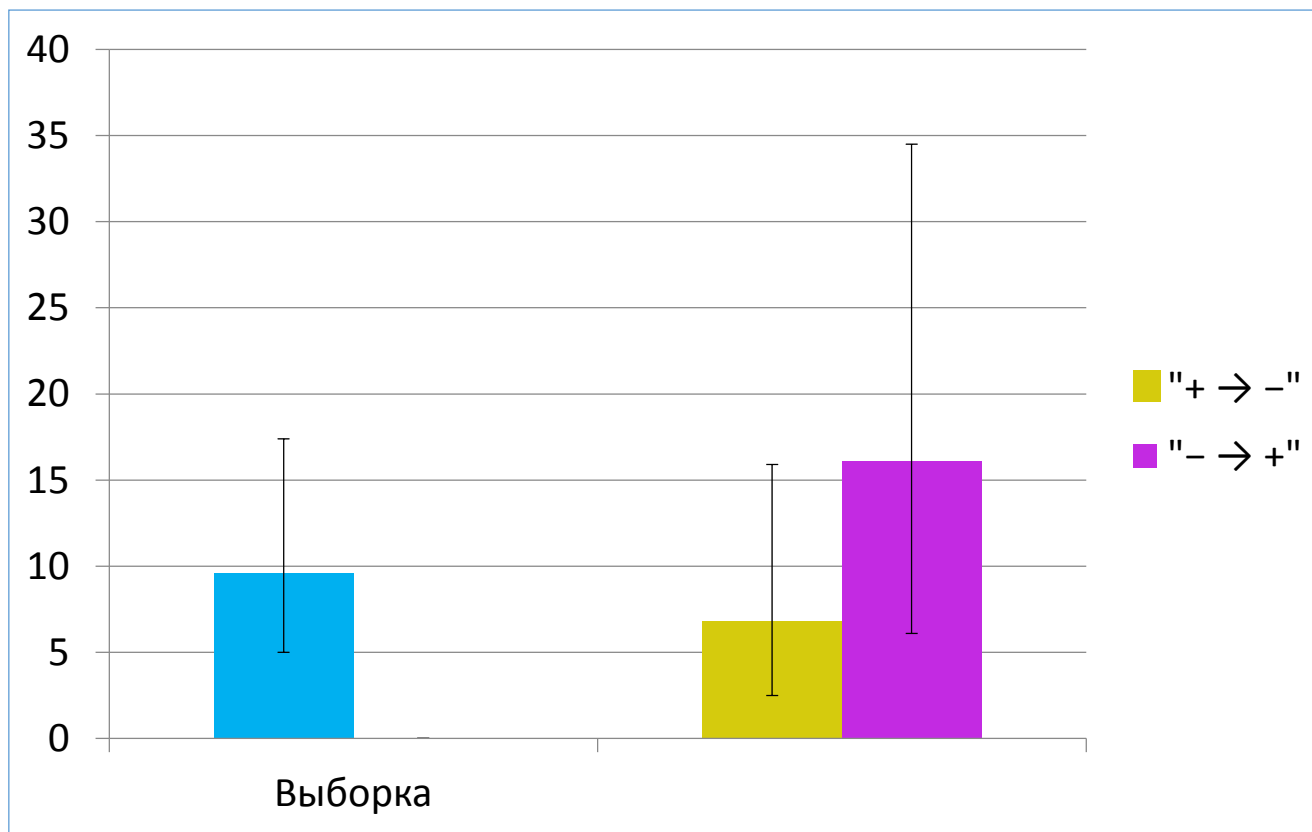
Регионарный метастаз

Уровень экспрессии ER 7 баллов



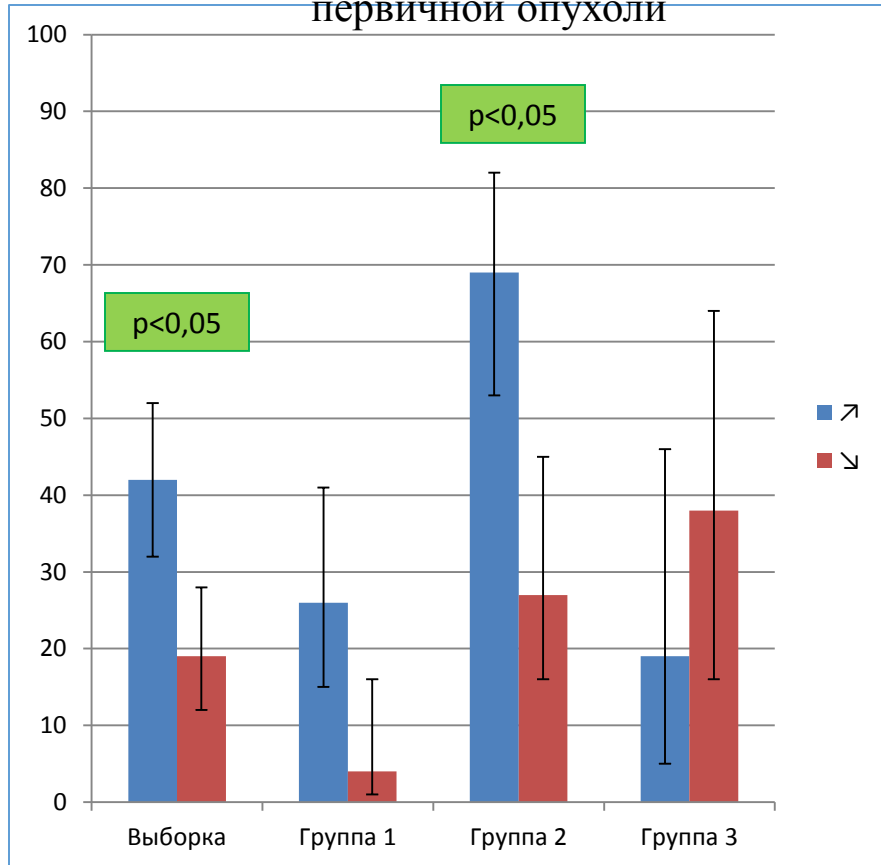
Исследование ER

Частота изменений ER-статуса при регионарном метастазировании РМЖ

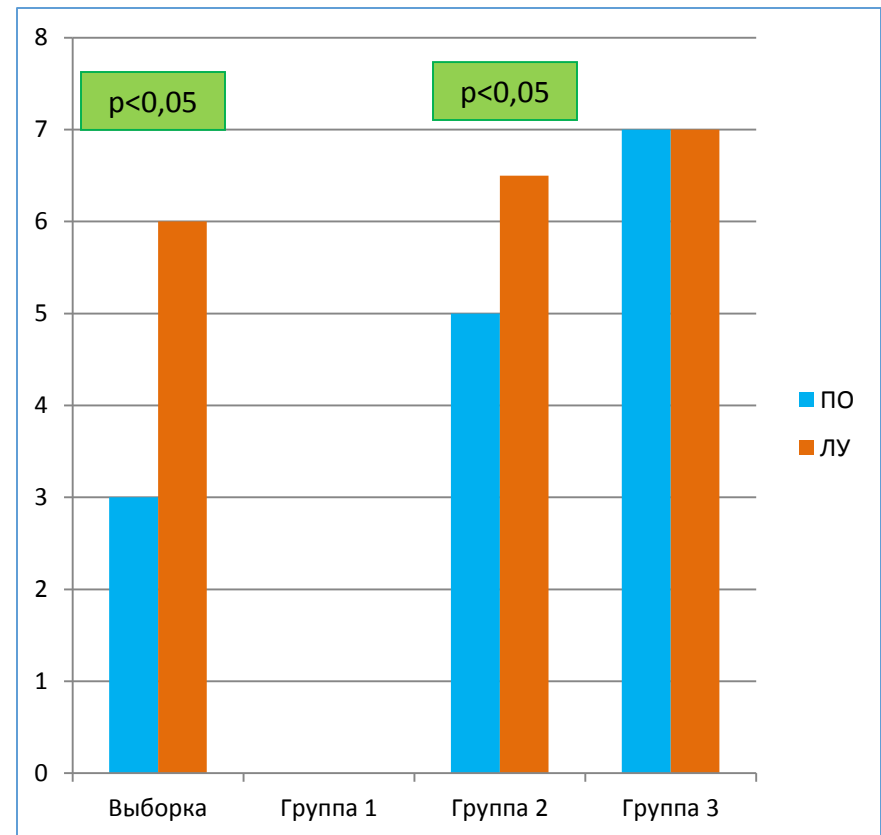


Исследование PR

Сравнение частот случаев с изменением уровня экспрессии PR при метастазировании в зависимости от уровня экспрессии PR клетками первичной опухоли



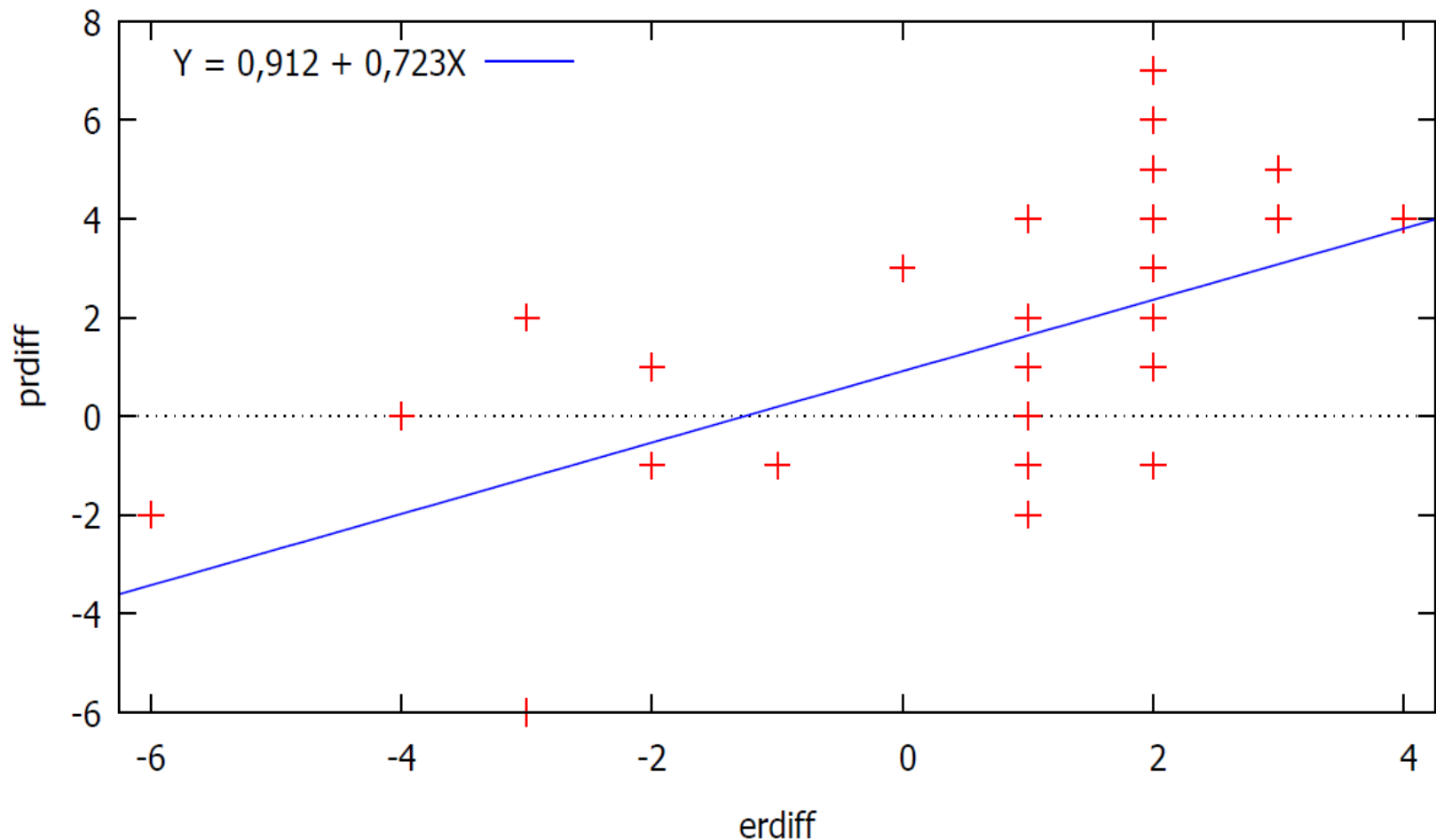
Сравнение медиан уровней экспрессии PR в ткани первичной опухоли и метастазов



Исследование PR

Связь изменений уровней экспрессии ER и PR при регионарном метастазировании

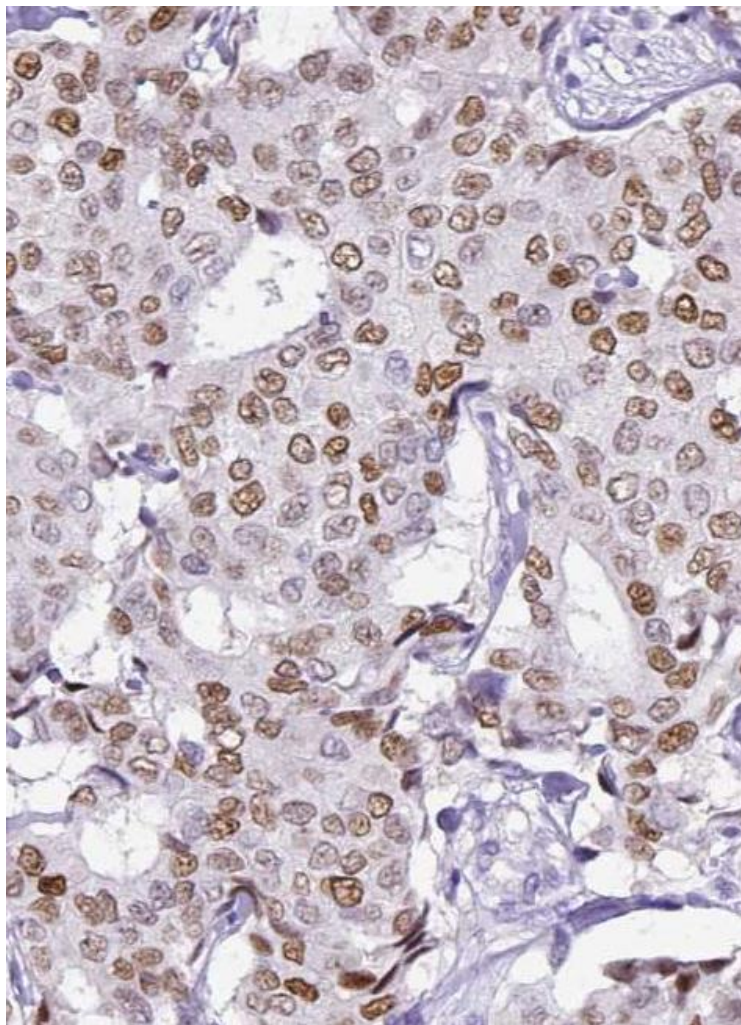
(ранговая корреляция Спирмена, $R=0,67$, $p<0,001$)



Исследование PR

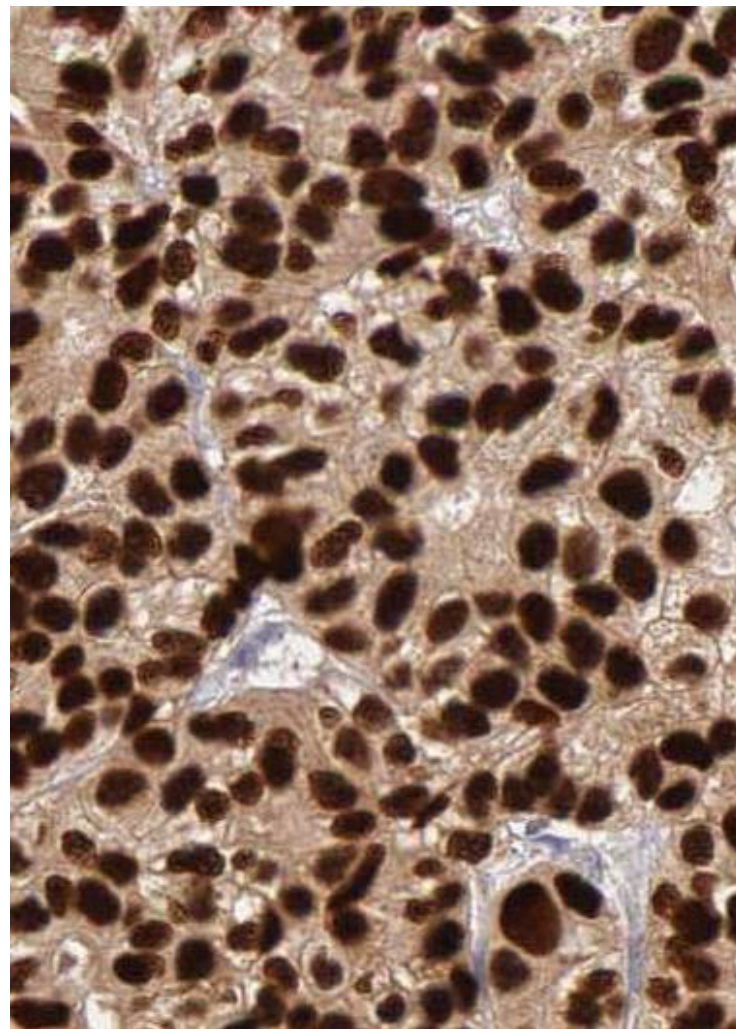
Первичная опухоль

Уровень экспрессии PR 5 баллов



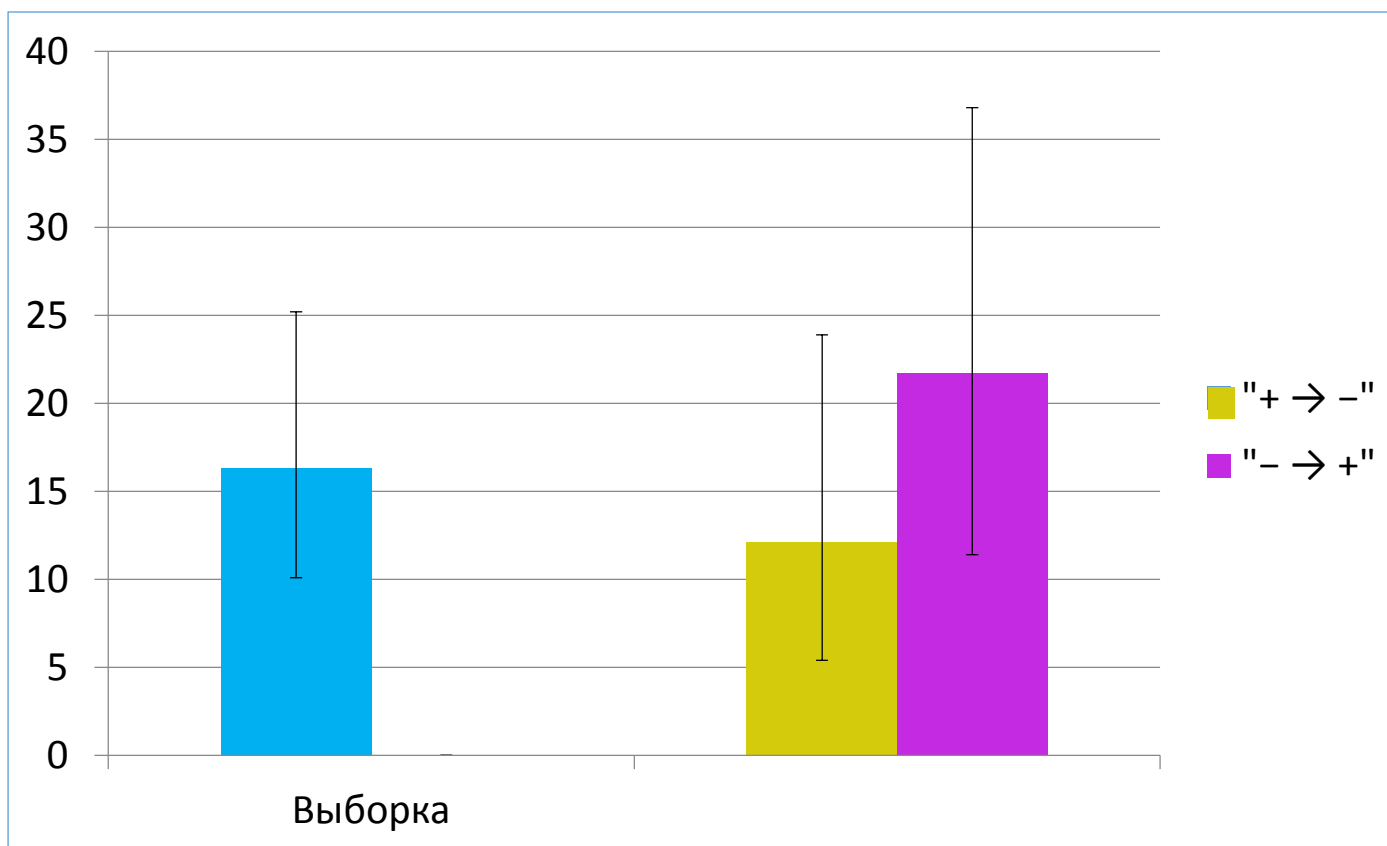
Регионарный метастаз

Уровень экспрессии PR 8 баллов



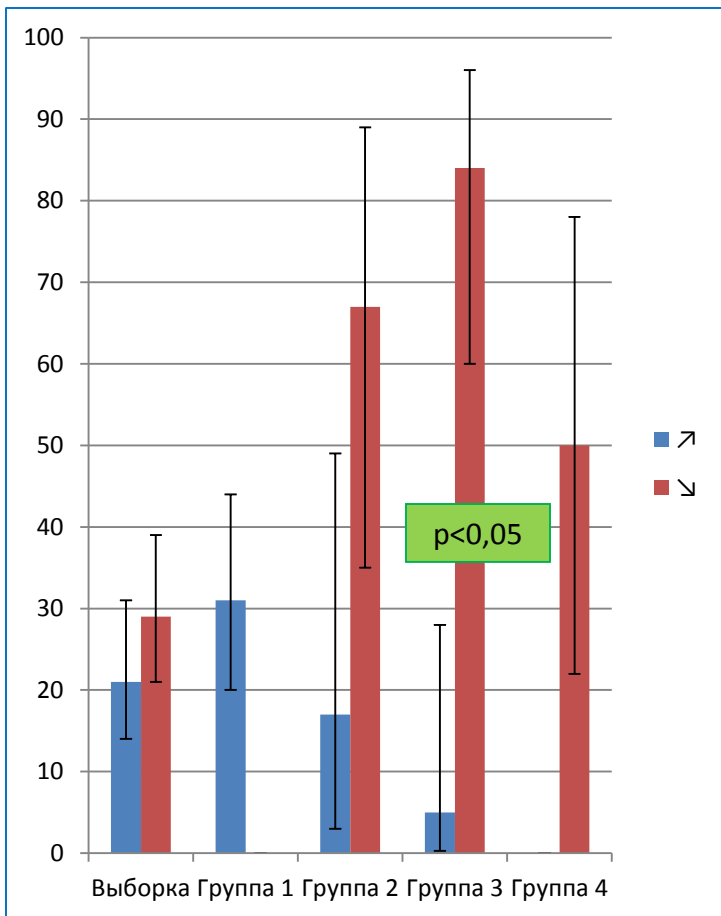
Исследование PR

Частота изменений PR-статуса при регионарном метастазировании РМЖ

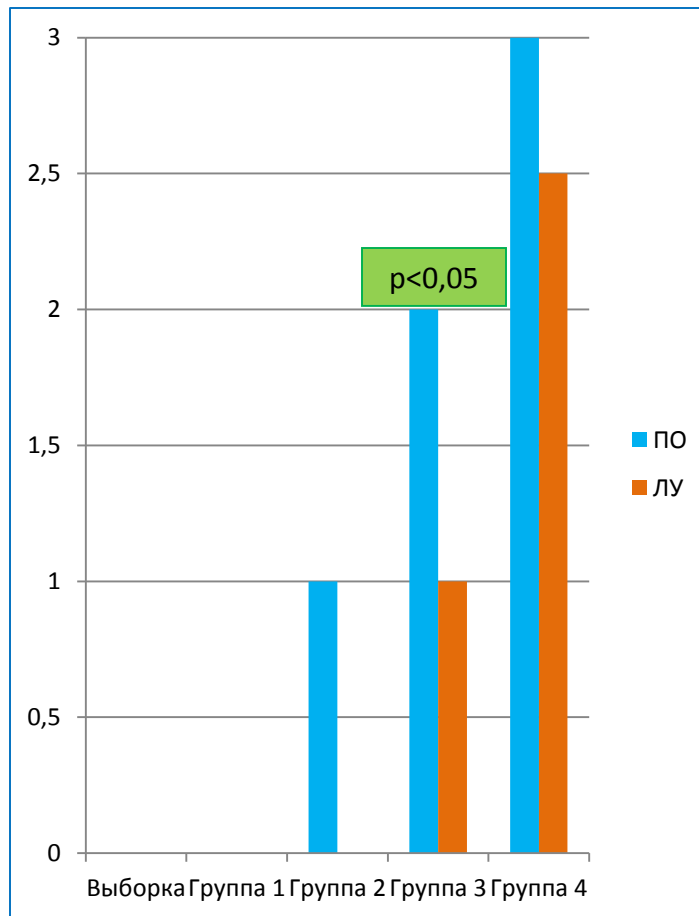


Исследование Her2/neu

Сравнение частот случаев с изменением уровня экспрессии Her2/neu при метастазировании в зависимости от уровня экспрессии Her2/neu клетками первичной опухоли



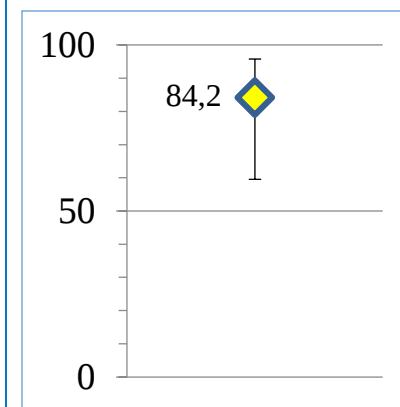
Сравнение медиан уровней экспрессии Her2/neu в ткани первичной опухоли и метастазов



Сравнение Her2/neu-статусов ткани первичной опухоли и метастазов в группе 3

	ПО +	ПО -
ЛУ +	1	0
ЛУ -	3	15

к Коэна
=0,34

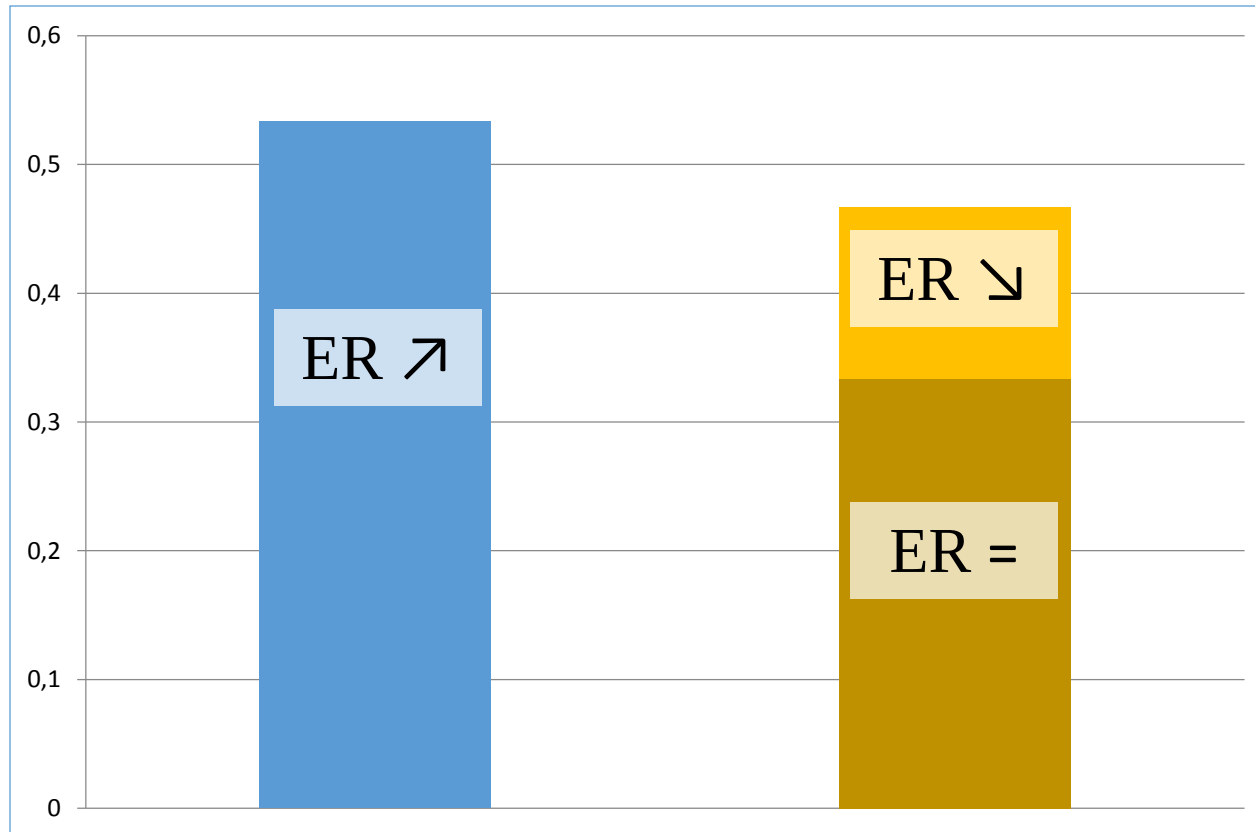


Исследование Her2/neu

N=15 (отрицательный Her2/neu-статус ПО и mts,
уровень экспрессии Her2/neu в ПО 2+)

$p=0,05$

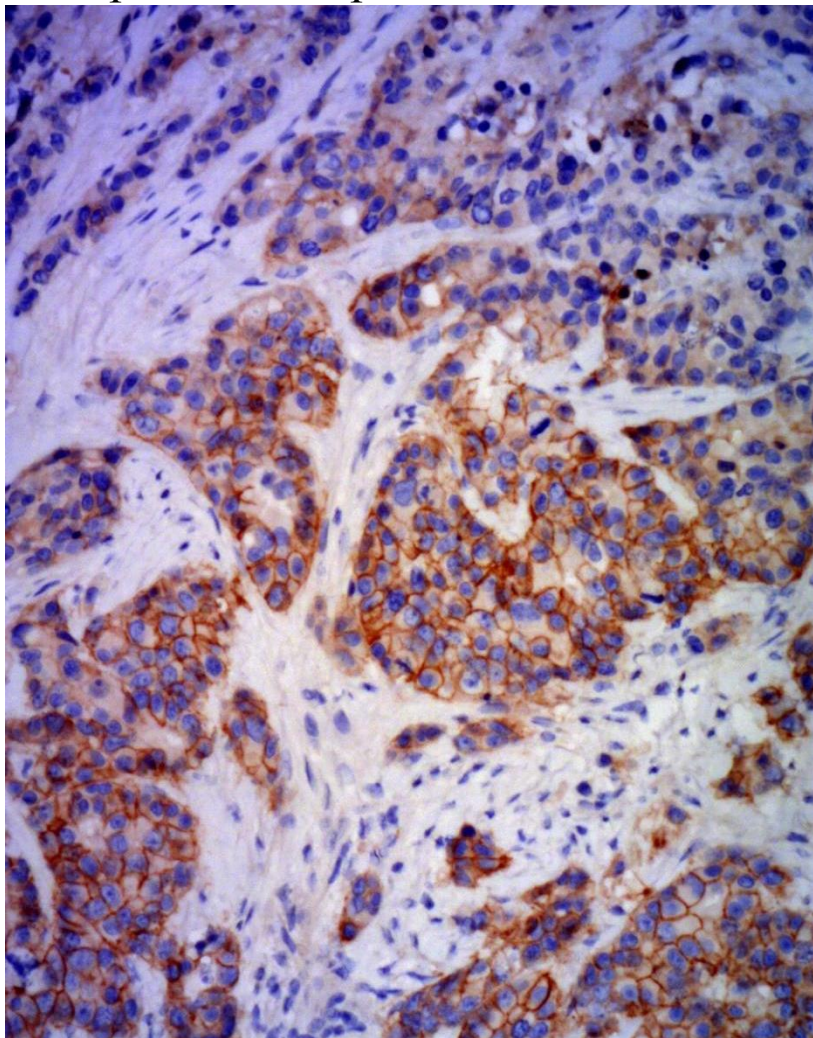
Точный тест
Фишера



Исследование Her2/neu

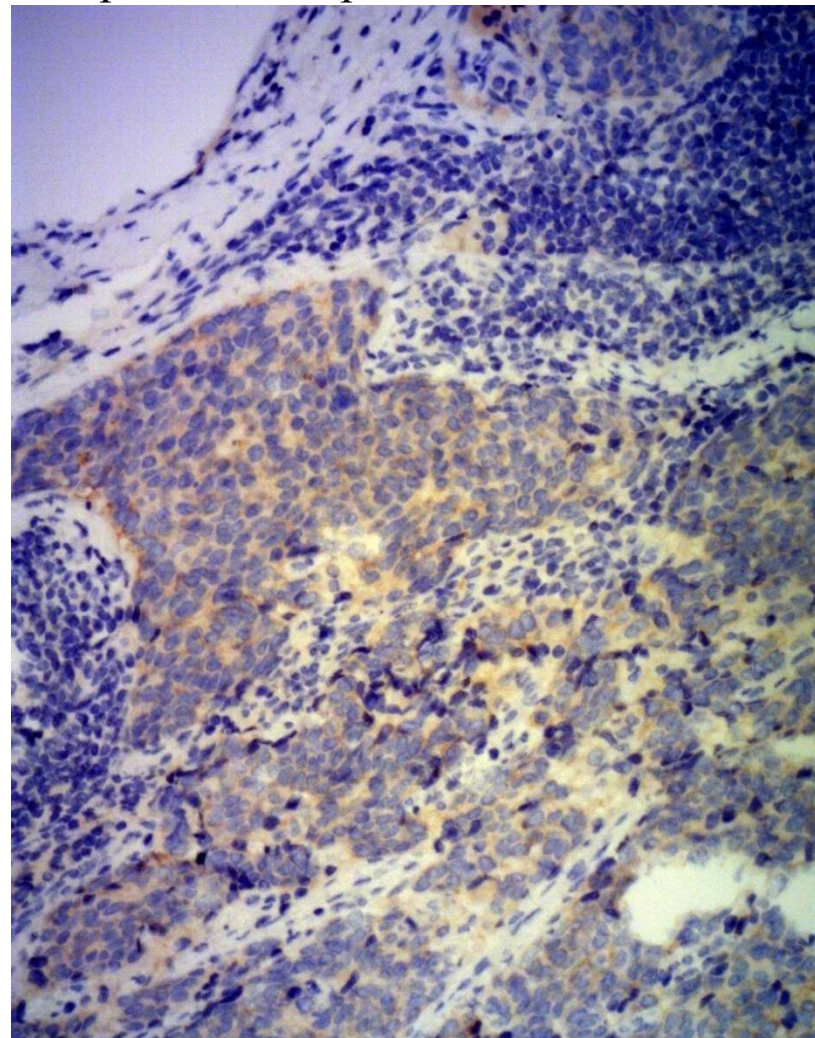
Первичная опухоль

Уровень экспрессии Her2/neu 2+



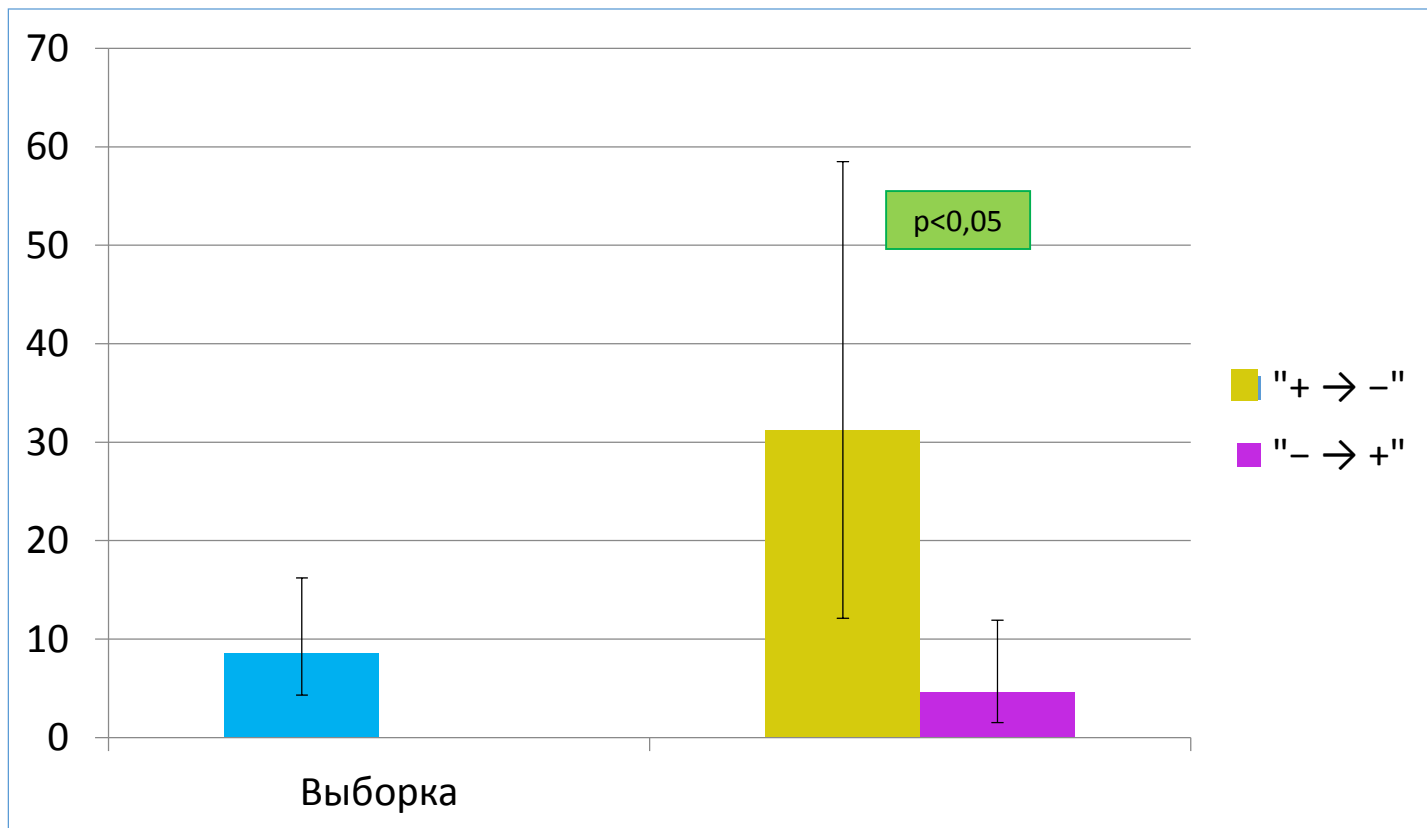
Регионарный метастаз

Уровень экспрессии Her2/neu 1+



Исследование Her2/neu

Частота изменений Her2-статуса при регионарном метастазировании РМЖ



Выводы

1. В случаях с умеренным уровнем экспрессии рецепторов к эстрогену в клетках первичной опухоли обнаружен более высокий уровень экспрессии рецепторов к эстрогену в регионарных метастазах рака молочной железы.
2. В регионарных метастазах рака молочной железы уровень экспрессии рецепторов к прогестерону выше в случаях с умеренным уровнем экспрессии рецепторов к прогестерону в клетках первичной опухоли.
3. В случаях с неопределенным уровнем экспрессии онкобелка Her2/neu в клетках первичной опухоли при раке молочной железы уровень экспрессии этого биомаркера ниже в клетках регионарных метастазов. При этом Her2/neu статус сохраняется.
4. Статусы рецепторов к эстрогену, рецепторов к прогестерону и онкобелка Her2/neu изменяются при регионарном метастазировании рака молочной железы с частотой 9,6%, 16,3%, 8,6% соответственно.
5. При регионарном метастазировании рака молочной железы отрицательный Her2/neu-статус клеток метастаза при положительном статусе клеток первичной опухоли наблюдается чаще (31,2%), чем положительный Her2/neu-статус клеток метастаза при отрицательном статусе клеток первичной опухоли (4,6%).

Второй Евразийский конгресс с международным участием
«Инновации в медицине: образование, наука, практика»

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

21-22 ноября 2018 г
Екатеринбург