УДК 618.19-006.6-091.8

МОРФОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАПЛАСТИЧЕСКОЙ КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Тодоров С.С., Босенко С.Ж-П., Босенко Е.С., Луганская Р.Г., Сафорьян Н.С.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: setodorov@yandex.ru

Проведено сравнительное морфоиммуногистохимическое исследование метапластической карциномы (МК) молочной железы. Учитывались и анализировались следующие показатели: виментин, панцитокератин, СК5/6, CKHMW, рецепторы к эстрогену, прогестерону, Her-2/neu, Ki-67, cyclin D1, топоизомераза 2а, p53, Е-кадгерин, EGFR. Показано, что МК является редкой опухолью молочной железы, имеет эпителиально-мезенхимальное происхождение, базальноподобный фенотип с высокой пролиферативной активностью клеток. Описанные морфобиологические особенности МК молочной железы позволяют уточнить лекарственную терапию и уточнить прогноз заболевания.

Ключевые слова: метапластическая карцинома, молочная железа, иммуногистохимическое исследование

MORPHOBIOLOGICAL FEATURES OF METAPLASTIC BREAST CARCINOMA

Todorov S.S., Bosenko S.G-P., Bosenko E.S., Luganskaya R.G., Saphoryan N.S.

Rostov Cancer Research Institute Russia Ministry of Health, Rostov-on-Don, e-mail: setodorov@yandex.ru

We have done the comparative morphoimmunohistochemical study of metaplastic carcinoma (MC) of the breast. The following parameters were considered:vimentin, pancytokeratin, CK5/6, CKHMW, estrogen, progesterone receptors, Her-2/neu, Ki-67, cyclin D1, topoisomerase 2a, p53, E-cadherin, EGFR. It is shown MK is a rare tumor of the breast, has an epithelial-mesenchymal origin, basal-like phenotype with high proliferative activity of the cells. Described morphological characteristics MK breast cancer help to clarify drug therapy and the prognosis of the disease.

Keywords: metaplastic carcinoma, mammary gland, immunohistochemistry

Инвазивный рак молочной железы представляет собой гетерогенную группу заболеваний с разным клиническим, морфологическим, иммуногистохимическим, молекулярно-биологическим поведением. Известно, что большинство опухолей молочной железы возникают из дуктального эпителия, в первую очередь, из терминальных отделов протоков и долек, составляя более 75% инфильтрирующей неспецифической карциномы. На втором месте среди эпителиальных раков молочной железы (РМЖ) находится инвазивный дольковый рак, составляющий 5–15% всех РМЖ [3,7].

Представление о гистогенезе РМЖ, его молекулярно-биологических признаках, особенностях роста сильно изменилось и стало более полным благодаря использованию метода иммуногистохимической диагностики разных вариантов РМЖ. В этой связи появились новые подтипы РМЖ, учитывающие наличие рецепторов гормонов (эстрогена, прогестерона, андрогена), HER-2 статус, индекс пролиферативной активности опухоли, что позволило применить современные методы лечения, в том числе, использование таргетных препаратов. Однако, как показывает опыт изучения морфологических, иммуногистохимических свойств РМЖ, этим не исчерпывается описание только представленных биологических молекул. Остаются малоизученными отдельные виды РМЖ, в том числе базальноклеточные, метапластические, карциносаркомы, представляющие для исследователей не только практический – лечебный, но и теоретический – фундаментальный интерес.

Среди редких, однако, далеко не простых для рутинной клинической и морфологической диагностики, остается метапластический РМЖ [4, 5]. Метапластическая карцинома (МК) молочной железы представляет собой аденокарциному с метапластическими компонентами опухоли: плоскоклеточным, железистым, веретеноклеточным или иметь признаки мезенхимальной опухоли. Большинство из перечисленных компонентов имеют высокую степень дифференцировки [2]. При клиническом исследовании МК диагностируется на стадии Т2, в среднем составляя 3,4–4,4 см в диаметре, чаще обнаруживается у женщин старше 50 лет. Среди РМЖ МК составляют не более 1% всех инвазивных карцином. Маммографическое, ультразвуковое исследования описывают опухоль как доброкачественную, характеризующуюся овальными четкими контурами с солидными гипоэхогенными участками. При МРТ-исследовании молочной железы выявляется Т2 гиперсигнал, обусловленный наличием зоны некроза в опухоли [6]. Отдельные работы, относящиеся к описанию МК, указывают на наличие ба-

зальноподобного фенотипа данной группы РМЖ, однако некоторые авторы отмечают присутствие рецепторов гормонов, гиперэкспрессию к рецепторам HER-2 [1]. Однако эти данные требуют своего тщательного исследования.

В этой связи **целью** нашего исследования было сравнительное морфо-иммуногистохимическое исследование метапластического РМЖ.

Материалы и методы исследования

Изучено 5 наблюдений метапластического РМЖ, оперированных в отделениях маммологии ФГБУ «Ростовский НИИ онкологии» Минздрава России за период 2011–2014 гг. Средний возраст женщин составил 53 года. После выполнения секторальной резекции проводилось срочное гистологическое исследование операционного материала. Другая часть материала отдельно вырезалась в виде пластин размерами не более 1 см в длину, заливалась в забуференный 10% формалин, фиксировалась не более 24 часов, после рутинной проводки заливалась в парафин. После этого с парафиновых блоков изготавливались гистологические срезы толщиной 3–4 мкм на ротационном микротоме Accu-Cut SRM 200 фирмы Sakura (Япония) которые окрашивались гематоксилином-эозином.

Отдельно для проведения иммуногистохимического исследования полученные гистологические срезы наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали вертикально в термостате при температуре 55–56°С в течение 10 часов.

Депарафинизацию, восстановление антигенной активности и все этапы иммуногистохимической реакции, а также докраску гематоксилином проводили в иммуногистостейнере VENTANA BenchMark ULTRA фирмы Roche (Швейцария).

В качестве системы детекции первичных антител была использована «ultraView Universal DAB Detection», произведенная фирмой Roche для VENTANA.

Антитела, использованные для имунногистохимических реакций, их характеристики и рабочее разведение представлены в таблице.

Характеристика антитела

№ п/п	Наименование	Клон	Фирма производитель	Разведение
1	Моноклональные кроличьи к рецепторам Эстрогена	SP 1	Spring Bio	1:250
2	Моноклональные кроличьи к рецепторам Прогестерона	SP 2	Spring Bio	1:350
3	Моноклональные кроличьи к Ki-67	SP 6	Spring Bio	1:200
4	Моноклональные мышиные к P53	DO7	Roche/Ventana	rtu
5	Моноклональные кроличьи к HER2/neu	V9	Roche/Ventana	rtu
6	Моноклональные мышиные к Topoisomerase IIα	Ki-Sl	DCS	1:25
7	Моноклональные мышиные E-cadherin	NCH-38	Dako	1:100
8	Моноклональные мышиные к Vimentin	V9	Dako	1:75
9	Моноклональные кроличьи к Cyclin D1	SP4-R	Roche/Ventana	rtu
10	Моноклональные мышиные к EGFR	E 30	Dako	1:50
11	Моноклональные мышиные к цитокератинам 5/6	D 5/16 B4	Dako	1:100
12	Моноклональные мышиные к цитокератину Высокий молекулярный вес	34bE12	Dako	1:50
13	Моноклональные мышиные к общему цитокератину	AE1/AE3	Dako	1:100

Результаты исследования и их обсуждение

При макроскопическом исследовании метапластический РМЖ был представлен опухолевым узлом плотной консистенции диаметром, не превышающим 3,5 см, с белесоватой перламутровой поверхностью на разрезе. Гистологическое строение метапластической карциномы отличалось вариабельностью составляющих ее компонентов.

Так, наряду с солидными участками из темных крупных опухолевых клеток, мелких трубчатых структур, в ней на большем протяжении были представлены мезенхимальные компоненты в виде хрящевой, остеоидоподобной тканей, погруженных в миксоматозную соединительнотканную основу. Структура опухоли была представлена эпителиальным и мезенхимальным компонентами (рис. 1).

На большем увеличении было очевидно, что опухоль была представлена мелкими и крупными солидными участками, мелкими атипическими трубочками, локализующимися в отечной хондроподобной строме (рис. 2).

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) опухоли обнаружило выраженную экспрессию белков панцитокератина, высокомолекулярного цитокератина в трубчатых структурах, что доказывало ее эпителиальную принадлежность (рис. 3). Вместе с тем, интересным был тот факт, что опухолевые структуры экспрессировали CK5/6, белок

виментин, что свидетельствовало о плоскоклеточной и мезенхимальной дифференцировке трубчатых элементов (рис. 4). Возможно, данные эпителиальные элементы могли образоваться путем трансдифференцировки мезенхимального компонента в плоскоклеточный. Эпителиальный компонент РМЖ имел выраженную экспрессию белка Е-кадгерина, что указывает на высокий адгезивный потенциал опухолевых клеток (рис. 5). При оценке ядерного аппарата опухолевых структур мы обратили внимание на высокий индекс пролиферативной активности эпителиальных структур (Ki-67 более 45 %), выраженную ядерную экспрессию cyclin-D1 и топоизомеразы – 2а.

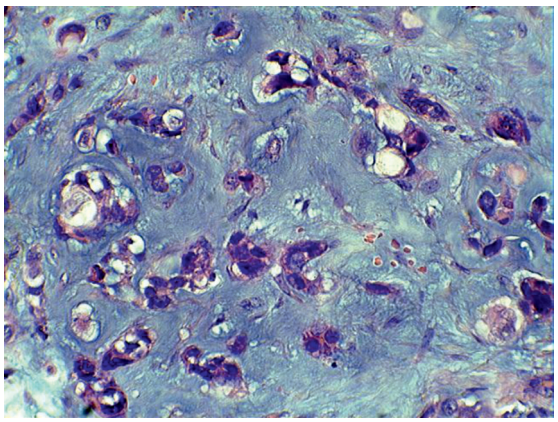

Рис. 1. Метапластическая карцинома молочной железы: эпителиальный компонент представлен солидными трубчатыми структурами, мезенхимальный компонент представлен миксоматозной соединительной тканью. Окр.гематоксилином-эозином. Х400

Во всех наблюдениях метапластического РМЖ рецепторы к эстрогену, прогестерону, HER-2/neu, EGFR, p53 были негативными.

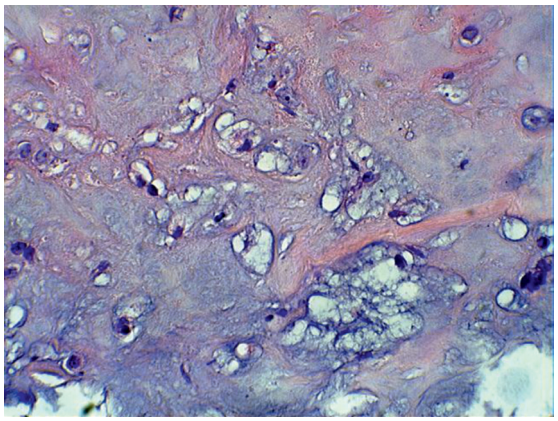

Рис. 2. Хондроидная ткань с крупными светлыми опухолевыми клетками с пенистой цитоплазмой. Окр.гематоксилином-эозином. Х400

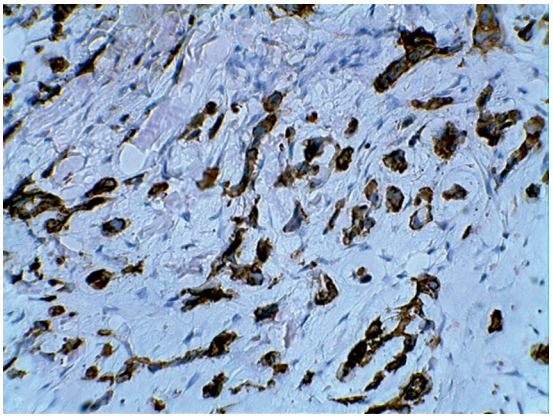

Рис. 3. Экспрессия в трубчатых структурах опухоли общего цитокератина. ИГХ-реакция. Х100

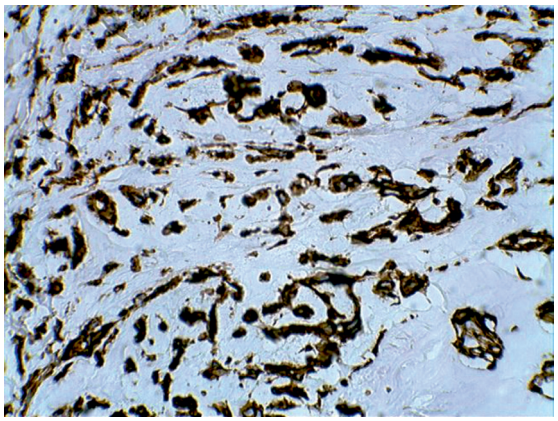

Рис. 4. Экспрессия белка виментина в структурах опухоли. ИГХ-реакция. Х100

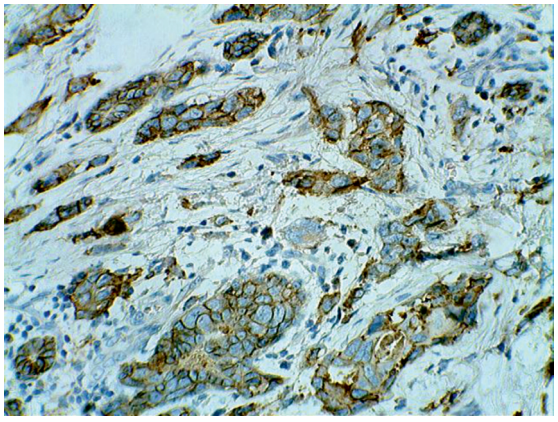

Рис. 5. Гиперэкспрессия Е-кадгерина в опухоли. ИГХ-реакция. Х200

Заключение

Метапластический РМЖ является редкой опухолью молочных желез и встречается у женщин старше 50 лет. Отличительными биологическими свойствами опухоли является наличие двух компонентов – эпи-

телиального и мезенхимального. Эпителиальный компонент опухоли имеет сложный генез развития, что объясняется наличием в нем мембранных рецепторов к панцитокератину и виментину. Можно полагать, что эпителиальный компонент имеет диморфное развитие, вероятнее всего, вследствие трансдифференцировки. Высокие адгезивные свойства, пролиферативная активность, нарушение со стороны ядерного аппарата опухолевых клеток с вовлечением тонких регуляторных механизмов контроля клеточного деления (cyclin-D1), структурирования хроматина (топоизомераза-2а), нарушения процессов апоптоза (p53), позволяют считать данные опухоли высокоагрессивными со склонностью к быстрому росту и рецидивированию. Отсутствие рецепторов к эстрогену, прогестерону, HER-2 сближает данные опухоли с базальноподобными РМЖ. Описанные морфобиологические особенности МК молочной железы позволяют судить об эпителиально-мезенхимальном происхождении таких новообразований. Мы полагаем, что отличительными признаками МК молочной железы следует считать дефицит рецепторов половых гормонов (эстрогена, прогестерона), HER-2/neu, в то же время отмечается высокая пролиферативная активность клеток опухоли, нарушение трансдифференцировки клеточных структур. Полученные сведения необходимо учесть в дальнейшей разработке таргетного лечения МК молочной железы.

Список литературы

1. Altaf F.J., Mokhtar G.A., Emam E. et al. Metaplastic carcinoma of the breast: an immunohistochemical study // Diagn.Pathol. – 2014. – P. 139.

2. Reis-Filho J.S., Milanezi F., Steele D. et al. Metaplastic breast carcinoma are basal-like tumors // Histopathology. – 2006. – Vol. 23(31). – P. 7827–7835.

3. Tavassoli F.A., Devilee P. World Health Organization Classification of Tumors, Tumors of the Breast and Female Genital Organs, 2nd edition, Lyon, France: IARC Press 2003.

4. Tse G.M., Tan P.H., Putti T.C. et al. Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review // J.Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 59(10). – P. 1079–1083.

5. Velasco M., Santamaria G., Ganau S. et al. MRI of metaplastic carcinoma of the breast // AJR Am.J.Roentgenol. – 2005. – Vol. 184(4). – P. 1274–1278.

6. Xing P., Li J., Jin F. et al. Metaplastic breast carcinoma development following surgical resection of an inflammatory myofibroblastic tumor in the right breast: a case report // Oncol. Lett. – 2014. – Vol. 8(3). – P. 1345–1347.

7. Yerushalmi R. Breast carcinoma – rare types: review of the literature / R. Yerushalmi, M. Hayes, K.Gelmon // Annals of Oncology. – 2009. – Vol. 20. – P. 1763–1770.