

© А.В. Русин^{1,2}, О.М. Одошевська¹, М.І. Барчі, 2019

УДК 618.19–006.6–08-059:615.357]-033.2«5»

Частота метастазування гормонозалежного раку грудної залози

А.В. Русин^{1,2}, О.М. Одошевська¹, М.І. Барчі¹

¹ Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра онкології, Ужгород

² Закарпатський обласний клінічний онкологічний диспансер, Ужгород

Реферат

У статті проаналізовано взаємозв'язок між клініко-патологічними факторами первинно виявленого метастатичного раку грудної залози (МРГЗ) та віддаленими метастазами серед 148 пацієнток у Закарпатській області в період з 2008 по 2018 рр. Визначено закономірності метастазування раку грудної залози.

Встановлено, що у пацієнток з гормонозалежним первинно-метастатичним раком грудної залози найпоширенішими локалізаціями гематогенних метастазів є: кістки, легені, надключичні лімфовузли, печінка. Не було виявлено достовірної різниці у локалізаціях метастазів серед груп з різною експресією рецепторів гормонів (крім випадків гіперекспресії естроген рецептору, при якій найчастіше уражалися кістки) та залежності від менструальної функції пацієнток з МРГЗ.

Найпоширенішими комбінаціями при множинних локалізаціях метастатичного процесу були: кістки +легені, кістки+ печінка, ізольовані метастази переважно локалізувалися в легенях

Виявлені закономірності можуть допомогти визначити стратегію спостереження та персоналізувати план лікування пацієнток з раком грудної залози.

Ключові слова: рак грудної залози, метастазування, імуногістохімія, гормонозалежний.

Frequency of metastases of hormone dependent breast cancer

A.V. Rusyn^{1,2} O.M. Odoshevska¹, M.I. Barchi¹

¹Uzhhorod National University, Medical Faculty, Department of Oncology, Uzhhorod

²Transcarpathian Regional Clinical Oncological Hospital, Uzhhorod

Abstract

Study aimed to access possible relationships between the clinical and pathological factors of primary metastatic breast cancer and distant metastases among 148 patients in the Transcarpathian region in the period from 2008 to 2018. The regularities of metastatic breast cancer are determined.

It has been established that patients with hormone dependent primary metastatic breast cancer were most prone to metastases to bones, lungs, supraclavicular lymph nodes, liver. There was no significant difference in the localization of metastases among groups with different expression of hormone receptors, except for cases of over-expression of the estrogen receptor, with prevalent bone metastases and no dependence on the menstrual function.

The most common combinations for multiple localizations of the metastatic process were: bones + lungs, bones + liver, isolated metastases of breast cancer mainly localized in the lungs/

The revealed patterns can help determine the monitoring strategy and personalize the treatment plan for patients with breast cancer.

Key words: breast cancer, metastases, immunohistochemistry, hormone dependan

Вступ. Рак грудної залози (РГЗ) є найчастішою локалізацією і основною причиною онкологічної смертності жіночого населення світу [1]. В структурі онкологічної захворюваності жіночого населення в Україні РГЗ займає перше місце, а питома вага патології перевищує 20% [2].

Згідно з даними канцер-реєстру України, за 2017 рік виявлено 14514 хворих на рак грудної залози, загальна кількість померлих від нього в 2017 році – 5640. Захворюваність на РГЗ в Україні в 2014 році складає – 37,8 на 100 тис населення, смертність – 16,3. У 2015 році захворюваність складає 39,9 на 100 тис. населення, смертність – 16,3 на 100 тис. населення. Охоплення спеціальним лікуванням у 2017 році складає 82,5% [2].

На Закарпатті кількість вперше зареєстрованих випадків раку грудної залози в 2018 році – 311, померлих – 124, грубий показник смертності для

жіночого населення в 2018 році склав 19,0 на 100 тис.

Рак грудної залози вважається гетерогенною хворобою в сенсі як метастазування первинної пухлини, так і часу до метастатичного поширення. Незважаючи на те, що розроблені сучасні протоколи лікування, хвороба на 4 стадії – метастатичний рак грудної залози (МРГЗ) – залишається невиліковною з середньою загальною виживаністю ~ 2-3 років і 5-річною виживаністю лише ~ 25%.

За даними авторів [3, 4], локалізація метастазів розглядається як прогностичний фактор для загальної виживаності при метастатичному РГЗ. Хворі з ураженням внутрішніх органів мають гірший прогноз, а саме – метастази в печінці є серйозним чинником прогнозу, який відповідає меншим показникам загальної виживаності [5].

Крім основних факторів ризику, що впливають на метастазування РГЗ, що включають розмір пухлини, гістологічний варіант, стадію і рецепторний статус [6], схильність РГЗ викликати віддалені метастази залежить від молекулярного типу. На основі імуногістохімічного фенотипу карциноми грудної залози можна класифікувати основні молекулярні підтипи, які відрізняються між собою за прогнозом перебігу, відповіддю на медикаментозну терапію, загальну та безрецидивну виживаність [7].

Моделі РГЗ як системного захворювання пропонують нові способи таргетування процесу метастазування, який відповідає за більшість невдач у лікуванні. Висока летальність метастатичних форм РГЗ визначає необхідність пошуку діагностичних заходів та прогностичних маркерів, спрямованих на оптимізацію та індивідуалізацію лікування пацієнток з метастатичним РГЗ з метою покращення загальної виживаності та якості життя хворих.

Мета дослідження. Вивчення зв'язків між імуногістохімічними підтипами МРГЗ та місцями віддалених метастазів. Вивчити закономірності метастазування, проаналізувати частоту і локалізацію метастазів РГЗ залежно від рецепторного статусу пухлин.

Матеріали та методи. Дослідження включало ретроспективний аналіз даних 148 випадків МРГЗ серед пацієнтів, що проходили обстеження та лікування в Закарпатському обласному клінічному онкологічному диспансері в період з 2008 по 2018 рр.

Критеріями включення були: жіноча стать, первинно метастатичний РГЗ, наявність інформації про гістологічну структуру та результати імуногістохімічних (ІГХ) досліджень матеріалу з пухлини. Пацієнтки з діагнозом РГЗ та невідомим молекулярним підтипом були виключені. Вивчали показники метастазування у регіонарні лімфовузли, віддалені лімфовузли (надключичні, середостінні), метастази у кістки, печінку, легені, головний мозок, наднирникові залози, шкірні (в т.ч. підшкірні метастази).

У ході дослідження використовували інформацію персоніфікованої бази даних НКРУ, статистичної звітності регіонального канцер-реєстру Закарпатської області (форми 030–6/о, №35-здоров, №025/0).

Клініко-патологічні показники включали: вік на момент встановлення діагнозу (<50, >50 років), локалізацію у правій, лівій залозі чи двобічну локалізацію, характеристика раку включала ступінь диференціації (високо диференційований G1, помірно диференційований G2, низько диференційований G3, недиференційований G4), розмір пухлини – T статус (T1 – пухлини менше 20 мм, T2 – 20–50 мм, T3 – більше 50 мм, T4 – місцевопоширені, інфільтративні форми), N стадія (N0, N1, N2, N3), статус рецепторів естрогену ER (позитивний +, позитивний ++, позитивний +++, негативний -), прогестерону (позитивний +, позитивний ++, позитивний +++, негативний -).

Підтипи МРГЗ із позитивним гормональним рецепторним статусом характеризувалися відповідно як гормонозалежні (ER 3+, PR>2+, Her2neu<2+) та відносно гормонозалежні (ER<2+, PR<2+, Her2neu<2+), окремо виділяли групу з гіперекспресією рецептору епідермального фактора росту II типу (Her2neu3+). Із метою встановлення експресії прогностичних імуногістохімічних маркерів використовували стандартний спектр моноклональних антитіл, який включав маркери HER-2/neu (DAKO, клон 8P3 (LabVision)), рецепторів стероїдних гормонів: ER (клон 1D5 (DAKO), клон 8P1 (LabVision)) та PgR (клон PgR 636 (DAKO), клон SP2 (LabVision)). Титр антитіл підбирався індивідуально для кожного маркера. Матеріали, отримані в дослідженні, піддавалися статистичній обробці параметричними методами за стандартними методиками.

Результати досліджень та їх обговорення. Вивчені результати ІГХ (рецептори естрогену, прогестерону, епідермального фактора росту 2 типу) досліджень пухлин у 148 хворих із вперше виявленим МРГЗ. У дослідження були включені жінки віком від 41 до 90 років, середній вік становив 64,9±10,89 року. Пацієнтки, молодші 50 років, становили меншість – 11% від усіх включених у дослідження. У дослідженні частіше траплялися пухлини, локалізовані у правій грудній залозі – 64%.

Клініко-патологічні дані та розподіл пацієнток за рецепторним статусом наведені в таблиці 1.

За розміром діагностованих пухлин статистично вірогідно частіше траплялися утвори більше 5 см та форми з ураженням шкіри та/або грудної стінки. Інфільтративні форми були виявлені у 13% випадків.

Більшість виявлених МРГЗ за гістологічною структурою та ступенем диференціювання були помірно диференційованими часточковими карциномами.

Метастази у кістки виявлено у 70 випадках, порівняно з 65 випадками метастазування у легені, 38 випадків метастазування у печінку, 20 – у шкіру, по 4 – у головний мозок і наднирники, 36 і 17 випадків метастазування – у надключичні та середостінні лімфовузли відповідно.

Залежно від кількості органів-мішеней, ізольовані метастази спостерігалися у 75 хворих, з них – 21 (28%) у легені, 28 (37%) – у кістки, 6 (8%) – у печінку, 11 (15%) – у надключичні лімфатичні вузли, 5 (7%) – у шкіру, 3 (4%) – у середостінні лімфатичні вузли, та лише у 1 хворій виявили ізольовані метастази в головний мозок. У 73 пацієнток метастатичне ураження спостерігалось відразу у декілька органів. Найпоширенішими комбінаціями були – кістки + легені (16%), печінка + кістки (14%), легені та віддалені лімфовузли (12%). У шести пацієнток відзначили наявність 4 та більше локалізацій гематогенного метастатичного поширення.

Частота метастазування залежно від локалізації представлена на рисунку 1.

Клініко-патологічні характеристики та результати ІГХ дослідження пацієнтів із МРГЗ

	Кількість	%	Рецептор естрогену	Число	%
Вік на момент встановлення діагнозу			ER+++	90	61
<50	16	11	ER++	28	19
>50	132	89	ER+	20	14
Розмір пухлини			ER -	10	6
T1	3	2	Рецептор прогестерону		
T2	33	22	PR+++	45	30
T3	16	11	PR++	33	22
T4	96	65	PR+	28	20
Статус лімфатичних вузлів			PR-	42	28
N0	8	5			
N1	57	39			
N2	64	43			
N3	19	13			
Гістологічний варіант					
протокова карцинома	45	30			
часточкова карцинома	71	48			
змішана	22	15			
Інші типи	10	7			
Рівень диференціації					
G1	6	4			
G2	99	67			
G3	41	28			
G4	2	1			

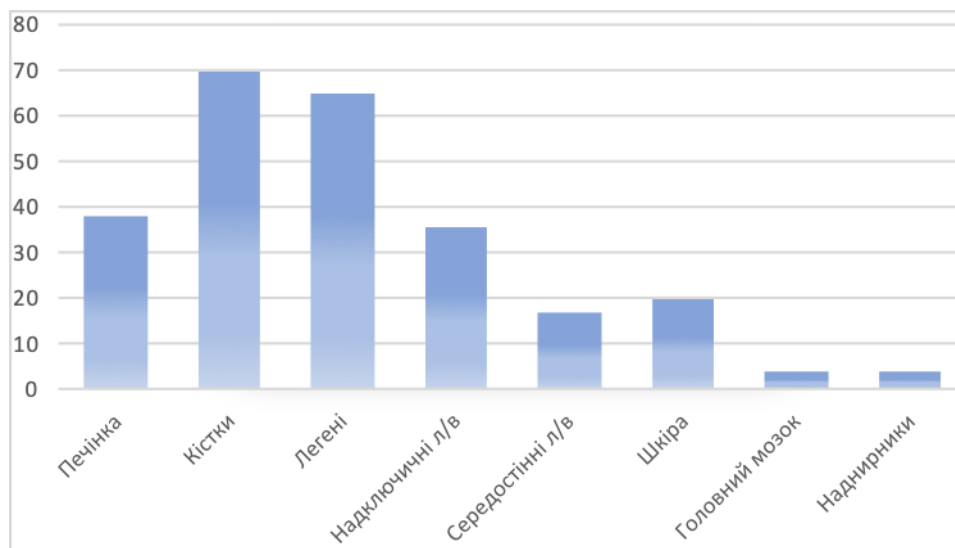


Рис. 1. Частота метастазів в органі-мішені

Проведено визначення частоти метастазування залежно від експресії рецепторів естрогену та прогестерону в пухлинах.

Результати представлені у таблиці 2 та 3. Оцінка частоти метастазування МРГЗ залежно від експресії рецепторів естрогену виявила переважну більшість метастазів у кістки – у 65 пацієнтів (27%), у легені – 60 (25%) пацієнтів, у надключич-

ні лімфовузли – 35 (15%) пацієнтів, у печінку – 36 (15%) пацієнтів, у шкіру – 21 (9%) пацієнтів, у середостінні лімфовузли – 15 (6%) пацієнтів, у головний мозок – 5 (2%) пацієнтів, у надчирники – 2 (1%) пацієнтів. В розрізі рівня експресії гормонального рецепторного статусу, статистично вірогідним було переважне метастазування гіперекспресованого МРГЗ у кістки.

Частота метастатичного ураження органів-мішеней у групі пацієнтів із позитивними рецепторами естрогену

Локалізація метастазів	ER +++(n=90)	ER++ (n=28)	ER + (n=20)	Всього
Печінка	20 (55%)	11 (31%)	5 (14%)	36
Кістки	47 (72%)	9 (14%)	9 (14%)	65
Легеня	40 (67%)	12 (20%)	8 (13%)	60
Надключичні лімфовузли	20 (57%)	8(23%)	7 (20%)	35
Середостінні лімфовузли	8 (53%)	4 (27%)	3 (20%)	15
Шкіра	9 (43%)	4 (19%)	8 (38%)	21
Головний мозок	4 (80%)	1 (20%)	0 (%)	5
Наднирники	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	4

Вивчаючи частоту метастазування МРГЗ із позитивними рецепторами прогестерону (табл. 3), не виявили вірогідної різниці у локалізаціях метастатичного ураження. Найбільше метастазів було виявлено в кістки – у 52 пацієнтів (28%), у легені – 44 (24%) пацієнтів, у надключичні лімфовузли –

26 (14%) пацієнтів, у печінку – 28 (15%) пацієнтів, у шкіру – 16 (9%) пацієнтів, у середостінні лімфовузли – 10 (6%) пацієнтів, у головний мозок – 5 (3%) пацієнтів, у наднирники – 2 (1%) пацієнтів. Залежності локалізації метастазів у певний орган від рівня експресії рецептора не виявили.

Таблиця 3

Частота метастатичного ураження органів-мішеней у групі пацієнтів із позитивними рецепторами прогестерону

Локалізація метастазування	PR +++ (n=45)	PR++ (n=33)	PR + (n=28)	Всього
Печінка	10 (36%)	9 (32%)	9 (32%)	28
Кістки	22 (42%)	18 (35%)	12 (23%)	52
Легеня	20 (46%)	12 (27%)	12 (27%)	44
Надключичні лімфовузли	10 (38%)	8 (31%)	8 (31%)	26
Середостінні лімфовузли	3 (30%)	6 (60%)	1 (10%)	10
Шкіра	5 (31%)	8 (50%)	3 (19%)	16
Головний мозок	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)	5
Наднирники	1 (50%)	1 (50%)	0 (%)	2

Розподіл частоти та локалізацій метастазів при комбінаціях ІГХ типів МРГЗ представлений у таблиці 4.

Таблиця 4

Розподіл частоти та локалізацій метастазів при комбінаціях ІГХ типів МРГЗ

Печінка	Кістки	Легені	Надключичні лімфовузли	Середостінні лімфовузли	Шкіра	Головний мозок	Наднирники
ER+++PR+++Her2neu+++,+,-							
9	17	18	6	4	4	3	2
ER+++PR+,-Her2neu+++,+,-							
5	17	12	7	2	3	1	-
ER++PR++,-Her2neu+++,+,-							
12	18	17	12	5	7	1	-
ER+PR+++,-Her2neu+++,+,-							
1	4	1	2	1	3	-	2
ER+PR+,-Her2neu+++							
8	6	10	7	4	3	-	-
ER+++PR+++Her2neu+++							
3	8	7	2	1	-	-	-
38	70	65	36	17	20	4	4

Метастази в кістки є найбільш поширеною локалізацією метастазування при РГЗ. Згідно з деякими попередніми дослідженнями, виявили, що гормонозалежний РГЗ має схильність метастазувати в кістки у більшості випадків МРГЗ [8]. Причому, тенденція спостерігається при збільшенні експресії естрогенового рецептору. При оцінці впливу експресії прогестерон рецептору не було виявлено вірогідного впливу на частоту та локалізацію метастазів.

Потребує подальшого вивчення факт відносно великої кількості метастазів у шкіру при слабкій експресії рецепторів гормонів у пухлинах.

У пацієток із гіперекспресією Her2neu рецептору виявлена найбільша кількість метастазів у легені.

Стратифікація метастатичного потенціалу не показала значних відмінностей залежно від ІГХ статусу (таблиця 5). Дослідження свідчить про те, що МРГЗ характеризується типовими локалізаціями метастатичного поширення, що має різний вплив на клінічний результат. Gerratana 2015 [9,10]. За даними, отриманими Бондаренко І.М та співавт., за допомогою кластерного ієрархічного аналізу виявлена тенденція щодо впливу статусу ER і PR на розвиток метастатичного процесу, в той час як статус Her-2/neu має дещо менший вплив [5].

Таблиця 5

Розподіл частоти та локалізацій метастазів гормонозалежного, відносно гормонозалежного МРГЗ та гіперекспресованого Her2neu МРГЗ

	Печінка	Кістки	Легеня	Надключичні лімфовузли	Середостінні лімфовузли	Шкіра	Головний мозок	Наднирники	Всього
Гормоно-позитивний	15 (12%)	38 (31%)	31 (25%)	15 (12%)	7 (6%)	10 (8%)	4 (3%)	4 (3%)	124
Відносно гормоно-позитивний	12 (17%)	18 (25%)	17 (24%)	12 (17%)	5 (7%)	7 (9%)	1 (1%)	0	72
Her2neu 3+	11 (18%)	14 (24%)	17 (29%)	9 (15%)	5 (9%)	3 (5%)	0	0	59

Метастазування в головний мозок та наднирникові залози спостерігаються найрідше, але за останні роки повідомляється про зростання частоти метастазування мозку [11], що більш за все зумовлене впливом трьох негативного РГЗ.

Висновки. 1. У пацієток з гормонозалежним первинно метастатичним раком грудної залози найпоширенішими локалізаціями гематогенних метастазів були: кістки, легені, надключичні лімфовузли, печінка.

2. Не було виявлено достовірної різниці у локалізаціях метастазів серед груп з різною експресією рецепторів гормонів, крім випадків гіперекспресії

естроген рецептору, при якій найчастіше уражаються кістки та залежності від менструальної функції пацієток з МРГЗ.

3. Найпоширенішими комбінаціями при множинних локалізаціях метастатичного процесу були: кістки+легені, кістки+ печінка.

4. Тенденція до первинного метастазування в кістки та легені у хворих із МРГЗ може бути використана для більш поглибленого обстеження під час динамічного спостереження пацієнтів із РГЗ з позитивним естрогеновим рецепторним статусом після проведеного спецікування.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримали жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Список використаної літератури

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
2. Fedorenko ZP, Haisenko A.V, Hulak LO. Rak v Ukraini, 2017–2018. *Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby.* pid. red.. Shchepotina IB. *Biul. nats. kantser-reiestru Ukrainy.* 2019;20:46-47. [In Ukrainian].
3. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001;98(19):10869-74.
4. Lobezo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br J Cancer.* 2015;112(9):1445–1. DOI: 10.1038/bjc.2015.127.
5. Artemenko MV, Asieiev OI, Bondarenko IM, Zavizion VF. Zakonomirnosti metastazuvannia raku molochnoi zalozy v zalezhnosti vid imunohistokhimichnykh pokaznykiv biolohichnoi ahresyvnosti. *Medychni perspektyvy.* 2011;XYI(1):1-8. [In Ukrainian].

6. Redig AJ, McAllister S. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med.* 2013;274(2):113-26.
7. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206–23. DOI:10.1093/annonc/mdt303.
8. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28:3271-77. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.9820.
9. Gerratana L, Fanotto V. Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. *Clinical & Experimental Metastasis.* 2015;32(2):125-33. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.9820.
10. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget;*8(17):27990-96. DOI: 10.18632/oncotarget.15856.
11. Palmieri D, Smith QR, Lockman PR, Bronder J, Gril B, Chambers AF, et al. Brain metastases of breast cancer. *Breast Dis.* 2006;26:139-47. DOI: 10.3233/bd-2007-26112.

Стаття надійшла до редакції: 11.02.2019 р.