

Текущий раздел: **Молекулярная медицина**

Анализ связи клинико-морфологических и молекулярных особенностей опухоли с рентгенологической плотностью окружающей ткани при раке молочной железы.

Троценко И.Д.², Боженко В.К.¹, Харченко Н.В.², Кудинова Е.А.¹, Ооржак А.В.¹, Якобс О.Э.¹, Рожкова Н.И.¹, Солодкий В.А.¹

¹ - ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравсоцразвития РФ, г.Москва.

² – кафедра онкологии и рентгенорадиологии РУДН

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/trots3_v12.htm

Статья опубликована: 25 октября 2012 года

Контактная информация:

Рабочий адрес:

1 117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «РНЦРР»

2 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая ул., 6, г. ФГБУ ВПО РУДН

Троценко Иван Дмитриевич – ассистент кафедры онкологии и рентгенорадиологии РУДН, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, +7(903)510-13-59, trotsenkoivan@mail.ru

Боженко Владимир Константинович – д.м.н., проф., руководитель клинико-диагностической лаборатории ФГБУ РНЦРР, 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, vbojenko@mail.ru

Харченко Наталья Владимировна – д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и рентгенорадиологии РУДН, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, nkharchenko@mail.ru

Кудинова Елена Александровна – к.м.н., зав. клинико-диагностической лаборатории ФГБУ РНЦРР, 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ РНЦРР Минздравсоцразвития, ekudinova@mail.ru

Ооржак Айлан Владимировна – ординатор ФГБУ РНЦРР, 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, aylan08@mail.ru

Якобс Ольга Эдмундовна – научный сотрудник Федерального маммологического центра ФГБУ РНЦРР, 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Рожкова Надежда Ивановна – д.м.н., проф., заместитель директора по науке ФГБУ РНЦРР, 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Солодкий Владимир Алексеевич – ч.-корр. РАМН, проф., директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравсоцразвития России, 117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «РНЦРР», mailbox@ncrr.rssi.ru, +7 (495) 334-79-24
Контактное лицо:

Троценко Иван Дмитриевич, +7(903)510-13-59, trotsenkoivan@mail.ru

Резюме

Повышенная рентгенологическая плотность (РП) ткани молочной железы на маммографическом снимке является фактором риска развития рака молочной железы. С другой стороны плотный фон может маскировать опухоль, приводя к выявлению рака молочной железы на более поздних стадиях. Предметом настоящего исследования является оценка взаимосвязи между РП и молекулярным фенотипом опухоли.

***Ключевые слова:** рентгенологическая плотность, экспрессия генов, молекулярный фенотип опухоли*

Analysis of relationship between morphological and molecular characteristics of tumor with radiographic density of surrounding tissue in breast cancer

Trotsenko ID, Bozhenko VK Kharchenko NV, Kudinova EA Oorzhak AV, Jacobs OE, Rozhkova N.I., Solodkiy V.A.

Federal State Budget Establishment Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow

Summary

The high breast tissue mammographic density (MD) is a risk factor of breast cancer. On the other hand, solid background may mask tumor, leading to diagnostic of breast cancer at a late stages. The subject of this study is to evaluate the relationship between the MD and the molecular phenotype of the tumor.

***Key words:** mammographic density, gene expression, molecular tumor phenotype*

Оглавление:

Введение

Материалы и методы

Результаты

Обсуждение

Введение

Плотность ткани молочной железы при маммографии является достоверным диагностическим признаком рака молочной железы [11]. Рентгенологическая плотность ткани (РП) определяется как соотношение стромальных и эпителиальных элементов высокой плотности и жировой ткани. То есть, высокая рентгенологическая плотность характеризуется большим количеством стромальных и эпителиальных элементов – фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ), а низкая, соответственно большим количеством жировой ткани – фиброзно-жировая инволюция (ФЖИ). РП индивидуальна у каждой женщины, а также меняется с возрастом, в соответствии с фазами менструального цикла и другими факторами [3]. Однако биологические предпосылки этой закономерности остаются неизвестными. Существуют предположения, что высокая РП может быть следствием повышенной активности эстрогенов в ткани молочной железы, однако результаты исследований, посвященных этому вопросу противоречивы [8, 11].

Высокая рентгенологическая плотность окружающей ткани может скрывать опухоль, так называемый феномен маскирования [2], что, естественно, снижает чувствительность маммографического исследования [9] и повышает риск интервального рака молочной железы, т.е. заболевания, выявленного в промежутках между диспансерными маммографическими обследованиями [2]. С одной стороны, последнее обстоятельство может быть следствием феномена маскирования, с другой, высокая РП может коррелировать с высоким пролиферативным потенциалом опухоли, что, например, характерно для трипл-негативного рака молочной железы (РЭ-негативный, РП-негативный, HER2/neu-негативный), чаще других выявляемого при скрининговом обследовании [5, 7].

Современные успехи в области молекулярной диагностики рака молочной железы привели к созданию молекулярно-биологической классификации рака молочной железы (Sorlie-Perou), в которой выделяются 4 подтипа РМЖ: люминальный тип А (низкая пролиферативная активность, низкая степень злокачественности РЭ/РП-позитивные, HER2-негативные), люминальный тип В (высокая пролиферативная активность, высокая степень злокачественности РЭ/РП-позитивные), HER2-позитивный (РЭ/РП-негативные, высокий уровень экспрессии или амплификация c-erbB2), трипл-негативный (РЭ/РП-негативные, HER2-негативные) [10], наиболее неблагоприятная форма, чаще других выявляемая при скрининговом исследовании [5, 7].

Данное исследование посвящено поиску возможных закономерностей сочетания рентгенологической плотности ткани молочной железы с клинико-морфологическим фенотипом и молекулярным портретом опухоли.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Материалы и методы

Проведен детальный анализ 56 образцов рака молочной железы (РМЖ), включающий морфологическое исследование опухоли, оценку статуса рецепторов стероидных гормонов и HER2/neu, наличия амплификации c-erbB2 методом FISH. Все пациентки проходили обследование и получали лечение в хирургических отделениях ФГБУ «РНЦРР» Минздравсоцразвития в период с ноября 2009 по июль 2011 года. Гистологические заключения давались в соответствии с гистологической классификацией опухолей молочной железы (ВОЗ, 2003г.) [16]. Оценка степени злокачественности рака молочной железы давалась в соответствии с критериями Elston-Ellis [6]. Для определения экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона методом иммуногистохимии использовались антитела (NCL-L-ER-6F11, NCL-L-PGR-312, Leica, Великобритания). Для определения экспрессии онкобелка C-erbB2 использованы моноклональные мышиные антитела NCL-L-CB11 производства фирмы Leica, Великобритания. Рентгенологическое исследование проводили на маммографической установке "MAMMODIAGNOST US" фирмы "Philips".

Дополнительно, на основании количественного анализа мРНК методом ПЦР с обратной транскрипцией был проведен анализ уровня экспрессии мРНК *KI67*, рецептора эстрагена- α (*ESR*), рецептора прогестерона-A (*PGR*), *HER2/neu*. В качестве референсных использовали гены *GUSB*, *B2M*, *ABL*, *HPRT* и *TBP*. Молекулярная классификация рака молочной железы составлена согласно рекомендациям, опубликованным в обзоре StGallen 2011 [4, 13].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов непараметрического и параметрического анализа. Различие групп полагали статистически значимым при $P < 0,05$. Обработку полученных результатов проводили в программном пакете Statistica 6.0 StatSoft.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Результаты

Было проведено комплексное исследование образцов рака молочной железы, развивавшегося на фоне фиброзно-кистозной мастопатии (n=27) или на фоне фиброзно-жировой инволюции (n=29) с использованием методов лучевой диагностики, морфологического и ПЦР-исследования. Полученные результаты морфологического исследования приведены в таблице 1.

Табл. 1. Морфологические характеристики опухолей, развивавшихся на фоне фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ)/фиброзно-жировой инволюции (ФЖИ)

Исследуемый параметр	ФКМ (n=27)	ФЖИ (n=29)	P
Возраст	52,2	64,4	0,0022*
Размер опухоли (T)	T2	T2	0,7434
Метастазы в регионарных л/у			0,65
N0	14 (54%)	16 (55%)	
N+	12 (46%)	13 (45%)	
Степень злокачественности (G)			0,28
G1	2 (7,4%)	6 (20,7%)	
G2	16 (59,3%)	15 (51,7%)	
G3	9 (33,3%)	8 (27,6%)	
РЭ статус			0,19
Позитивный	16 (59,3%)	22 (75,9%)	
Негативный	11 (40,7%)	7 (24,1%)	
РП статус			0,19
Позитивный	15 (55,6%)	21 (72,4%)	
Негативный	12 (44,4%)	8 (27,6%)	
HER2/neu статус			0,78
Позитивный (≥ 2 , амплификация c-erbB2)	17 (63%)	15 (51,8%)	
Негативный (=1)	10 (37%)	14 (48,2%)	
Молекулярный подтип			0,27
Люминальный А	4 (14,8%)	4 (13,8%)	
Люминальный В	15 (55,6%)	20 (69%)	
HER2-позитивный	1 (3,7%)	2 (6,9%)	
Трипл-негативный	7 (25,9%)	3 (10,3%)	

Согласно результатам анализа статистически достоверные отличия при сравнении опухолей, развившихся на фоне ФКМ или ФЖИ, получены только в отношении возраста больных: фиброзно-кистозная мастопатия наблюдалась у более молодых пациентов (M=52,2 года) по сравнению с фиброзно-жировой инволюцией (M=64,4 года). Также отмечается некоторая тенденция в отношении рецепторного статуса опухоли. На фоне ФЖИ чаще развивались опухоли, характеризующиеся положительным фенотипом рецепторов эстрогена и прогестерона. Разница между этими результатами в группах была

статистически незначима ($P=0,19$ для РЭ, РП), что может быть связано с недостаточным объемом выборки. По остальным критериям, включая молекулярный фенотип опухоли, статистически значимых отличий получено не было.

Статистический анализ экспрессии мРНК *KI67*, *ESR*, *PGR* и *HER2/neu* в ткани опухоли, развивавшейся на фоне фиброзно-кистозной мастопатии или фиброзно-жировой инволюции, проводился с использованием методов непараметрической статистики согласно критерию Манна-Уитни. В таблице 2 приведены результаты анализа.

Табл. 2. Значения уровней экспрессии генов в образцах рака молочной железы, развивавшегося на фоне фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ)/фиброзно-жировой инволюции (ФЖИ)

Ген	Сумма рангов опухоль на фоне ФКМ	Сумма рангов опухоль на фоне ФЖИ	P
<i>KI67</i>	610,5000	985,500	0,009130*
<i>HER2/neu</i>	841,5000	754,500	0,237760
<i>ESR</i>	673,5000	922,500	0,115456
<i>PGR</i>	736,5000	859,500	0,588432

Статистически достоверные отличия получены при оценке экспрессии *KI67*, уровень которой был статистически значимо выше в опухолях, развивавшихся на фоне фиброзно-жировой инволюции. Также отмечена тенденция более высокого уровня экспрессии мРНК рецепторов эстрогена *ESR* в опухолях, развивавшихся на фоне ФЖИ.

Согласно результатам проведенного анализа фиброзно-кистозная мастопатия чаще наблюдается у более молодых пациенток по сравнению с фиброзно-жировой инволюцией, что является следствием различного функционального состояния молочной железы. Клинико-морфологические характеристики рака молочной железы не зависят от рентгенологической плотности фона окружающей ткани молочной железы, за исключением, вероятно статуса рецепторов стероидных гормонов, что подтверждено результатами ПЦР исследования. При этом нельзя сказать, что в целом молекулярный портрет опухолей, развивающихся на фоне ФКМ и ФЖИ, является идентичным. Уровень экспрессии мРНК *KI67* в опухолях, развивавшихся на фоне ФЖИ, был сравнительно выше. В то же время, группа пациентов с ФЖИ более возрастная. Для учета влияния возраста был проведен многофакторный дисперсионный анализ, который показал, что

полученный эффект – более высокий уровень экспрессии *KI67* в опухолях, развившихся на фоне ФЖИ, не зависит от возраста.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Обсуждение

При анализе литературы было найдено несколько исследований, посвященных проблеме связи рентгенологической плотности окружающей ткани и молекулярного фенотипа опухоли. В исследованиях Ma et al 2009, Arora et al 2010, Phipps et al 2012 авторы не нашли закономерных отличий при распределении молекулярных подтипов между группами с высокой и низкой рентгенологической плотностью окружающей ткани [1, 10, 15]. Авторы пришли к заключению, что если различный морфологический фенотип и является следствием различных биологических особенностей опухоли, он не связан с различиями рентгенологической плотности окружающей ткани. Во многом, полученные нами результаты подтверждают это суждение. К аналогичному заключению пришли авторы обзора, посвященного анализу связи рентгенологической плотности ткани с размером опухоли, наличием регионарных метастазов, статусом рецепторов стероидных гормонов и т.д. [11]. С другой стороны в исследованиях Yaghjyan et al 2011, Heusinger et al 2012 авторы указывают на наличие закономерности между высокой рентгенологической плотностью ткани молочной железы и отрицательным рецепторным статусом опухоли [17], что, в общем, доказывает существование взаимосвязи между рентгенологической картиной и морфологическими особенностями опухоли. В нашем же исследовании продемонстрирована статистически значимая взаимосвязь между повышенной пролиферативной активностью опухоли (повышенный уровень экспрессии *KI67*) и низкой рентгенологической плотностью окружающей ткани (ФЖИ). В то же время, полученные результаты могут быть основанием для предположения, что опухоли, развившиеся на фоне ФЖИ, имеют более неблагоприятные биологические характеристики – высокую пролиферативную активность. Механизм обнаруженной взаимосвязи неизвестен, и необходимы дальнейшие исследования для ответа на этот вопрос.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Список литературы:

1. Arora N., King T.A., Jacks L.M., Stempel M.M., Patil S., Morris E., Morrow M. Impact of breast density on the presenting features of malignancy.// Ann. Surg. Oncol., 2010, v. 17, p. 211-128.

2. *Boyd N.F., Guo H., Martin L.J., Sun L., Stone J., Fishell E., Jong R.A.* Mammographic density and the risk and detection of breast cancer.// *N. Engl. J. Med.*, 2007, v. 356, p. 227–236.
3. *Boyd N.F., Martin L.J., Yaffe M., Minkin S.* Mammographic density.// *Breast Cancer Res.*, 2009, v.11, p. S4.
4. *Cheang M.C.U., Chia S.K., Voduc D. et al.* Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. // *J. Natl. Cancer. Inst.*, 2009, v. 101, p. 736–750.
5. *Collett K., Stefansson I.M., Eide J., Braaten A., Wang H., Eide G.E.* A basal epithelial phenotype is more frequent in interval breast cancers compared with screen detected tumors.// *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2005, v. 14, p. 1108–1112.
6. *Elston C.W., Ellis I.O.* Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up.// *Histopathology.*, 1991, v. 19, №5, p.403–410.
7. *Gluz O., Liedtke C., Gottschalk N., Pusztai L., Nitz U., Harbeck N.* Triple-negative breast cancer—current status and future directions// *Ann. Oncol.*, 2009, v. 20, p. 1913–1927.
8. *Heusinger K., Jud S.M., Haberle L., Hack C., Adamietz B.R., Meier-Meitingner M., Lux M.P., Wagner F., Loehberg C.R., Uder M., Hartmann A., Schulz-Wendtland R., Beckmann M.W., Fasching P.A.* Association of mammographic density with hormone receptors in invasive breast cancers - results from a case-only study. // *Int. J. Cancer*, 2012, v. 21, p. 224-243.
9. *Kerlikowske K., Grady D., Barclay J., Sickles E.A., Ernster V.* Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. // *JAMA*, 1996, v. 276, p. 33–38.
10. *Ma H., Luo J., Press M.F., Wang Y., Bernstein L., Ursin G.* Is there a difference in the association between percent mammographic density and subtypes of breast cancer? Luminal A and triple-negative breast cancer. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2006, v. 18, p. 479-485.
11. *Martin L.J., Hislop G., Chiarelli A.M., Yaffe M.J.* Mammographic density, response to hormones, and breast cancer risk.// *J. Clin. Oncol.*, 2011, v. 29, p. 2985–2992.
12. *Mc Cormack V.A., dos Santos Silva I.* Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis.// *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2006, v.15, p. 1159–1169.
13. *Nielsen T.O., Hsu F.D., Jensen K. et al.* Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma.// *Clin. Cancer Res.*, 2004, v. 10, p. 5367–5374.
14. *Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A.* Molecular portraits of human breast tumours.// *Nature*, 2000, v. 406, p. 747–752.

15. *Phipps A.I., Buist D.S., Malone K.E., Barlow W.E., Porter P.L., Kerlikowske K., O'Meara E. S., Li C.I.* Breast density, body mass index, and risk of tumor marker-defined subtypes of breast cancer. // *Ann. Epidemiol.*, 2012, v. 22, p. 340-348.
16. *Tavassoli F.A., Devilee P.* Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. // IARC, 2003, Lyon, p. 432.
17. *Yaghjian L., Colditz G.A., Collins L.C., Schnitt S.J., Rosner B., Vachon C.* Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumour characteristics. // *J. Natl. Cancer Inst.*, 2011, v. 103, p. 1179-1189.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦРР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)