© Коллектив авторов, 2021
УДК 618.19-006.6-036.17(571.56)
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16071>
ISSN – 2073-8137

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СВЕТЛОКЛЕТОЧНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г. А. Демяшкин^{1, 2}, А. О. Рыжов³, А. В. Сидорин²,
М. Г. Гевандова⁴, В. И. Щекин¹, А. П. Коляда¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр радиологии,
Обнинск, Российская Федерация

³ Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Москва,
Российская Федерация

⁴ Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

IMMUNOPHENOTYPE CHARACTERISTICS OF GLYCOGEN-RICH CLEAR CELL BREAST CARCINOMA

Demyashkin G. A.^{1, 2}, Ryzhov A. O.³, Sidorin A. V.²,
Gevandova M. G.⁴, Shchekin V. I.¹, Kolyada A. P.¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Russian Federation

² A. F. Tsiba Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russian Federation

³ Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health,
Moscow, Russian Federation

⁴ Stavropol State Medical University, Russian Federation

Светлоклеточный рак молочной железы (СРМЖ) это редкий вариант инвазивной протоковой карциномы (около 1–3 %). В архивном материале (n=2240, с 2010 по 2017 г.) СРМЖ (n=9) с помощью комплекса морфологических и иммуногистохимических методов обнаружили наличие PAS-позитивных раковых клеток, а также умеренную степень клеточной пролиферации Ki-67 (26,3±0,1 %) на фоне понижения p63 (7,1±0,1 %) и повышения экспрессии HER2/neu (82,2±0,5 %), при отсутствии положительного статуса ER и PGR. На основе полученных данных можно прийти к заключению, что данная опухоль обладает неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: светлоклеточный рак молочной железы, Ki-67, p53, HER2/neu, ER, PGR

Glycogen-rich clear cell carcinoma (GRCC) is a rare variant of invasive ductal carcinoma (about 1–3 %). Cases diagnosed with GRCC (n=9) were discovered in archival materials of breast cancer (n=2240, from 2010 to 2017). The existence of the PAS-positive cancer cells, as well as a moderate degree of cell proliferation of Ki-67 (26,3±0,1 %) against the background of p63 decrease (7,1±0,1 %) and an increase of HER2/neu expression (82,2±0,5 %), in the absence of ER and PGR labeling was found by using a complex of morphological and immunohistochemical methods. Based on the data obtained, it can be concluded that this tumor has a dismal prognosis.

Keywords: breast carcinoma, glycogen-rich clear cell carcinoma, Ki-67, p53, HER2/neu, ER, PGR

Для цитирования: Демяшкин Г. А., Рыжов А. О., Сидорин А. В., Гевандова М. Г., Щекин В. И., Коляда А. П. ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СВЕТЛОКЛЕТОЧНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(3):303-305. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16071>

For citation: Demyashkin G. A., Ryzhov A. O., Sidorin A. V., Gevandova M. G., Shchekin V. I., Kolyada A. P. IMMUNOPHENOTYPE CHARACTERISTICS OF GLYCOGEN-RICH CLEAR CELL BREAST CARCINOMA. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(3):303-305. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16071> (In Russ.)

ИГХ – иммуногистохимия
СРМЖ – светлоклеточный рак молочной железы
ER – estrogen receptor (рецептор эстрогена)
GRCC – glycogen-rich clear cell carcinoma (гликоген-содержащая светлоклеточная карцинома)

HER2/neu – Human Epidermal growth factor Receptor 2 (рецептор эпидермального фактора роста человека)
PGR – progesterone receptor (рецептор прогестерона)

Светлоклеточный рак молочной железы (СРМЖ; англ. Glycogen-rich clear cell carcinoma, GRCC) это редкий вариант инвазивной протоковой карциномы, распространенность которого составляет около 1–3 % [1]. От впервые описанного в 1981 году случая и до наших дней было зафиксировано не так много наблюдений СРМЖ [2]. В СРМЖ преобладают неопластические клетки, цитоплазма которых содержит большое количество глыбок гликогена. Поэтому СРМЖ часто приходится дифференцировать от метастазов светлоклеточного почечно-клеточного рака.

Прогноз заболевания вариабелен и недостаточно изучен. Он зависит от количества пораженных лимфатических узлов, стадии обнаружения и других факторов. Например, женщин с метастазами СРМЖ в десять и более лимфатических узлов относят к группе с неблагоприятным прогнозом [3, 4]. По литературным данным, средний возраст пациенток с СРМЖ составляет 53 года (31–81), а медиана общей выживаемости достигает 4,5 года. Описан случай комбинации светлоклеточного рака молочной железы с папиллярной карциномой [5].

Светлоклеточный вариант – малоизученный вид рака молочной железы. Особое значение придается выявлению его иммунофенотипических характеристик. По данным литературы, индекс пролиферативной активности (Ki-67) СРМЖ составляет 87,5 %, что в 14,5 раза больше по сравнению с также не менее редкой муцинозной карциномой молочной железы (Ki-67 6,0±2,1 %), на фоне одинаковых значений HER2/neu [4, 6].

Цель исследования: определение патоморфологических характеристик и прогностических особенностей СРМЖ.

Материал и методы. Ретроспективный анализ серии случаев был проведен на базе Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыбы (Обнинск). При просмотре архивного материала и историй болезни за период с 2010 по 2017 г. были отобраны и повторно пересмотрены парафиновые блоки с операционным материалом, полученным от пациенток с верифицированным раком молочной железы (n=2240). Из них были отобраны случаи с морфологической характеристикой, соответствующей СРМЖ (n=9). Все срезы изучали с помощью световой микроскопии, гистохимического и иммуногистохимического (ИГХ) методов. Случаи СРМЖ были повторно пересмотрены. Из исследования были исключены пациентки с другими неопухолевыми поражениями молочной железы, морфологически верифицированные вторичные злокачественные опухоли молочной железы.

Морфологическое исследование. Фрагменты опухоли молочной железы фиксировали в формалине, заливали в парафин и окрашивали гематоксилином и эозином. Гликоген выявляли по стандартной методике, с помощью добавления реактива Шиффа и обработкой йодной кислотой. Иммуногистохимическое исследование проводили в иммуногистостейнере Bond. Первичные антитела (RTU): к Ki67, p63, ER, PGR, HER2/neu. Вторичные антитела – универсальные. Срезы докрашивали гематоксилином. Визуализацию биопсийного материала выполняли на светоптическом микроскопе Carl Zeiss Lab.A1 («Carl Zeiss», Германия).

Оценка результатов ИГХ-реакций по 3-балльной системе с подсчетом количества иммунопозитивных клеток в 10 случайно отобранных полях зрения при увеличении ×400 (в %): 5–25 (слабая), 25–50 (умеренная), ≥51 (выраженная).

Статистический анализ. Среднее арифметическое и среднеквадратическое отклонение рассчитано в статистическом пакете SPSS 20.0 для Windows (IBM, Нью-Йорк, США).

Результаты и обсуждение. Морфологическая характеристика: размер узлов (n=9) в среднем составил 4,2 см (2–6,3 см), из них два узла были с признаками инвазивного роста; шесть узлов – с поражением региональных лимфатических узлов (табл.). При микроскопическом исследовании обнаружили низкодифференцированные карциномы молочной железы (рис., а), состоящие из PAS-позитивных раковых клеток, цитоплазма которых была богата глыбками гликогена (рис., б).

Таблица

Патоморфологическая характеристика пациенток со светлоклеточным раком молочной железы

Характеристика	Количество пациенток
Размер опухоли:	
T1 (до 2 см)	1 (11,1%)
T2 (от 2 до 5 см)	6 (66,7%)
T3 (более 5 см)	2 (22,2%)
Лимфатические узлы:	
N0 (нет признаков поражения)	3 (33,3%)
N1 (метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения)	3 (33,3%)
N2 (метастазы в подмышечных лимфатических узлах, спаянные между собой, либо во внутригрудных лимфатических узлах)	1 (11,1%)
N3 (метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения, либо во внутригрудных и подмышечных лимфатических узлах, либо в надключичных лимфатических узлах)	2 (22,2%)
Признаки инвазии:	
Да	2
Нет	7
Группировка по стадиям:	
1A	1 (11,1%)
2A	2 (22,2%)
2B	3 (33,3%)
3A	1 (11,1%)
3C	2 (22,2%)

Во всех образцах (n=9) была обнаружена положительная ИГХ-реакция в ядрах раковых клеток с антителами к Ki-67 (26,3±0,1 %) (рис., в) и к p63 (7,1±0,1 %) (рис., г). Окрашивание на HER2/neu – резко положительное (82,2±0,5 %) (рис., д). Во всех случаях ИГХ-реакции с антителами к ER и PGR были отрицательными (рис., е, ж). В соответствии с результатами ИГХ опухоли были отнесены к молекулярному подтипу – HER2-позитивные.

Сложность верификации СРМЖ заключается в том, что данный вид рака часто «маскируется» под метастазы других злокачественных новообразований, например светлоклеточной почечно-клеточной карциномы, для чего дополнительно необходимо проведение гистохимических (PAS-реакции) и ИГХ-реакций. Кроме того, СРМЖ может сочетаться с другими опухолями [5] либо принимать папиллярный вид или картину ложной лактации у молодых пациенток [8].

Рис. Светлоклеточный рак молочной железы, увелич. $\times 40$: а – окраска гематоксилином и эозином; б – PAS-реакция. Иммуногистохимические реакции (докрашивание ядер гематоксилином) с антителами к: в – Ki-67; г – p63; д – HER2/neu; е – Estrogen receptor (ER); ж – Progesterone receptor (PR)

Исходя из результатов проведенных ИГХ-реакций, выявлена средняя степень пролиферативной активности раковых клеток (Ki-67) на фоне низких значений p63 – одного из маркеров пула стволовых (базальных) клеток эпителия, нормальное содержание которых является одним из положительных прогностических критериев. Индекс пролиферации Ki-67 раковых кле-

ток, находящихся в стадии активного деления, в опухолевых образцах от женщин со СРМЖ составил $\geq 14\%$ – что усугубляет прогноз. Обнаруженный высокий уровень маркирования на HER2/neu указывает на возможное использование его в качестве диагностического и прогностического маркера в таргетной терапии СРМЖ. Отсутствие рецепторов к ER и PGR значительно ухудшает прогноз СРМЖ и осложняет лечение.

Вследствие редкости СРМЖ, от 1 до 3 % от общего числа первичных злокачественных опухолей молочной железы [1], трудно достоверно судить о прогнозе данного типа рака. Количество пораженных лимфатических узлов является одним из важнейших прогностических факторов с неблагоприятным исходом [3, 4].

Заключение. ИГХ-исследование СРМЖ указывает на то, что раковые клетки характеризуются умеренной пролиферативной активностью и являются HER2/neu-позитивными. Таким образом, данная опухоль обладает неблагоприятным прогнозом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Lakhani S. R., Ellis I. O., Schnitt S. J., Tan P. H., van de Vijver M. J. World Health Organization Classification of Tumours of the Breast, 4th Edition, Vol. 4. Lyon: IARC Press, 2012.
2. Hull M. T., Priest J. B., Broadie T. A., Ransburg R. C., McCarthy L. J. Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: a light and electron microscopic study. *Cancer*. 1981;48:2003-2009.
3. Muna M. B., Enaam M. J., Hadeel H. A., Anmar F. S., Ahmed O. A. [et al.]. Glycogen Rich Clear Cell Carcinoma (GRCC) of the breast may not have a poor prognosis. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2017;33:92-96. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.02.044>
4. Xiangmin Ma, Yunwei Han, Yu Fan, Xuchen Cao, Xin Wang. Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of Glycogen-Rich Clear Cell Carcinoma of the Breast. *Breast J.* 2014;20(2):166-173. <https://doi.org/10.1111/tbj.12231>
5. Solanki M. H., Derylo A. F., Jorns J. M. Invasive Mammary Carcinoma With Mixed Invasive Papillary and Glycogen

Rich Clear Cell Features. *Int. J. Surg. Pathol.* 2018. <https://doi.org/10.1177/1066896918765651>

6. Демьяшин Г. А., Пастухова Д. А., Сердюк И. А., Сидорин А. В. Муцинозная карцинома молочной железы: иммунофенотипическая характеристика. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2017;7(2):40-45. [Demyashkin G. A., Pastuhova D. A., Serdyuk I. A., Sidorin A. V. Mucinoznaya carcinoma molochnoy zhelezy: immunofenotipicheskaya harakteristika. *Krymskiy zhurnal ehksperimental'noj i klinicheskoy meditsiny.* 2017;7(2):40-45. (In Russ.)]
7. Kuroda H., Sakamoto G., Ohnisi K., Itoyama S. Clinical and Pathological Features of Glycogen-Rich Clear Cell Carcinoma of the Breast. *Breast Cancer.* 2005;12(3):189-195. <https://doi.org/10.2325/jbcs.12.189>
8. Ovanez C., Crawford J., Asarian A., Xiao P. Invasive ductal carcinoma of the breast with clear cell and pseudo-lactating changes. *J. Surg. Case Rep.* 2014;7(3). <https://doi.org/10.1093/jscr/rju063>

Сведения об авторах:

Демьяшин Григорий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии им. академика А. И. Струкова, ведущий научный сотрудник; тел.: 89262755302; e-mail: dr.dga@mail.ru

Рыжов Андрей Олегович, ведущий специалист; тел.: 89779815986; e-mail: andreyandreyr@gmail.com

Сидорин Алексей Владимирович, врач-патологоанатом; тел.: 89105126208; e-mail: mrcn-patholog.sidorin@ya.ru

Гевандова Маргарита Грантовна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой биологии; тел.: 89624483397; e-mail: mgev@yandex.ru

Щекин Владимир Иванович, студент; тел.: 89032907337; e-mail: dr.shchekin@mail.ru

Коляда Анна Павловна, студентка; тел.: 89250754636; e-mail: Anna.kolyada.01@list.ru