Медико-диагностична лаборатория ЦибаЛаб ЕООД
София 1330, бул."Акад. И. Е. Гешов" 2Е (Бизнес Център Сердика), тел. 920 00 11, 0889 437 403,
www.cibalab.com, e-mail: office@cibalab.com

ЛАБОРАТОРИЯ CibaLab

Хормонален и HER2 рецепторен статус при карцином на гърдата

Доц. С. Поповска

1.Същност

След поставена хистопатологична диагноза „рак на гърдата" е необходимо да бъдат изследвани важни туморни характеристики с прогностично значение и предсказващи отговора към лечение-естрогенови и прогестеронови рецептори , както и HER2.

Естрогеновите и прогестероновите рецептори са специализирани структури, локализирани в ядрата на туморните клетки, за които хормоните се залавят и активно въздействат.

Естрогенът е женски полов хормон, който стимулира растежа на рака на гърдата при тумори, които имат рецептори за него.

В ядрата на нормалните клетки на гърдата, както и в други органи има по 2 копия от HER2 гена, които обуславят растежа и деленето им в нормални граници.

HER2 генът е част от ДНК на клетката, и този ген съдържа информацията за производството на HER2 протеин. HER2 белтъкът, наричан още HER2 рецептор, се намира на повърхността на нормални клетки в тялото. Под въздействието на серумни растежни фактори, HER2 рецепторите се активират и изпращат сигнали за растеж.Тези сигнали стимулират клетките да се делят и водят до бързо увеличаване на обема на тумора.

2.Методи на изследване на HER 2

2.1.In situ хибридизация - определя наличието и броя на копията на гена HER2 в ДНК

- SISH (сребърна ин ситу хибридизация) с INFORM HER2 Dual ISH

Тестът INFORM HER2 Dual ISH – VENTANA позволява едновременната хибридизация на HER2 гена и центромера на хромозома 17, където той е локализиран-Chr17 и визуализирането им чрез светлинна микроскопия на един и същ препарат.С помощта на обикновен светлиен микроскоп се разглежда двойното ISH оцветяване, в което HER2 се вижда като малки черни сигнали (SISH), а Chr17 като червени сигнали в ядрата на нормалните клетки (които служат за вътрешни положителни контроли за оцветяването), както и в ядрата на туморните клетки.

- CISH (хромогенна ин ситу хибридизация) е тест за количествена оценка на гена HER2 в ДНК,с едноцветна визуализация на сигналите за HER2.Проявява се с кита за визуализация ZytoDot SPEC HER2.

2.2. Имунохистохимично определяне - диагностичен метод, при който на базата на антиген-антитяло реакция и с помоща на система за детекция, се оцветяват и визуализират специфичните протеини и се наблюдава тяхното разположение в тъканите.

- HER2 рецептори - изследването се извършва с помоща на първично моноклонално антитяло VENTANA - CONFIRM anti-Her2/neu(4B5), предназначено за полу-количествено определяне на HER2 антиген в тъканни материали.

3. Методи за изследване на Естрогенови и Прогестеронови Рецептори в материали от тъканни проби с метода на имунохистохимията

- Естрогенови рецептори (ER)- изследването се извършва с помощта на първично моноклонално антитяло по метода на свързване на антиген-антитяло с VENTANA-CONFIRM anti- ER(SP1), което е най-чувствителното за качествено откриване на естроген рецептор(ER) антиген в тъканни материали и което може да докаже тумори, които с друг клон са били преценени като негативни.

- Прогестеронови рецептори(PR) - изследването се извършва с помоща на първично моноклонално антитяло VENTANA - CONFIRM anti- PR(1E2),предназначено за качествено откриване на прогестерон рецептор(PR) антиген в тъканни материали.

За визуализация на реакциите се използва Ultraview Universal DAB Detection kit

4. Информативно съдържание и клинично значение

4.1. Естрогенови и прогестеронови рецептори

В голям процент от случаите с карцином на гърдата раковите клетки са позитивни за хормоналните рецептори. Тези тумори са по-добре диференцирани и приличат на нормалната гърда, която също има такива рецептори. Обикновено в туморната тъкан тези рецептори са в по-голямо количество, отколкото в нормалните структури и това дава терапевтична възможност за лечение на тези тумори.

За хормонално позитивните тумори се смята, че са:

- Обикновено с по-добра прогноза от негативните;
- Подлежат на антихормонална терапия и колкото повече рецептори имат, толкова по-добре отговарят на нея.

Статусът на хормоналните рецептори в тумора се отчита като сума от интензивността на имунооцветяването в ядрата на туморните клетки и процента им. Получава се сума, която варира от 2 до 8. Друг начин на отчитане на реакцията е само отбелязване на процента на оцветените ядра в тумора.

4.2. HER2 рецептори

При HER2 положителния рак на гърдата, клетките имат увеличен брой HER2 гени които са отговорни за синтеза на белтъчните HER2 рецептори, разположени на повърхността на тези клетки. Голямото им количество води до по-бърз растеж и неконтролируемо делене на туморните клетки. По тази причина HER2 положителният рак на гърдата е често по-агресивен от HER2 отрицателния.

Позитивен HER2 тест показва, че раковите клетки на пациента произвеждат твърде много HER2 белтък, най често дължащ се на намножаване на гена в ядрото и това налага няколко важни извода:

- висок е рискът за бързо метастазиране на рака;
- определя нуждата и вида от последващо лечение;
- определя необходимостта от специфично противораково лечение, насочено към HER2 рецептора.

Важната роля на този фактор изисква HER2 статусът при онкологичните пациенти да се установи задължително още при поставяне на първоначалната диагноза или в хода на метастатичното заболяване.

За негативен статус (отрицателен резултат) се смята липсващо или слабо и непълно оцветяване на мембраната на туморните клетки-имунохистохимично оцветяване 0 и 1+.

Тези тумори се смятат за по-бавно растящи и активиращи се и под контрола предимно на естрогена. Тумори с имунохистохимично оцветяване, оценено като 2+ са с гранична или неясна реакция-умерено, но пълно оцветяване на мембраната на туморните клетки и се налага ретестване с ин ситу хибридизационни методи. Тумори с пълно и интензивно оцветяване на цялата цитоплазмена мембрана на инвазивната част на тумора се приемат за 3+ и се смятат за позитивни за HER 2. Те са подходящи за приложение на прицелна терапия.

Няма пряка корелация между серологичните нива на половите хормони и хормоналния рецепторен статус на тумора, който се изследва в материал от туморна тъкан.

Интерпретацията на хормоналния рецепторен статус, касаещо прогнозата и вероятността за отговор към последващо лечение, става от лекуващия лекар- онколог и в контекста и на други туморни характеристики.

5. Материал, необходим за изследване на хормоналните рецептори и HER 2 статуса

Правилно обработено и съхранено парафиново блокче с материал от тумора и препарат за верификация на вида на тумора.

Библиография:

Andersen J: Determination of estrogen receptors in paraffin-embedded tissue. Techniques and the value in breast cancer treatment. Acta Oncol. 1992;31(6):611-27

Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. J Clin Oncol. 1999 May;17(5):1474-81

Cheang MC, Treaba DO, Speers CH et al:Immunohistochemical detection using the new rabbit monoclonal antibody SP1 of estrogen receptor in breast cancer is superior to mouse monoclonal antibody 1D5 in predicting survival.J Clin Oncol. 2006 Dec 20;24(36):5637-44. Epub 2006 Nov 20

Phillips T, Murray G, Wakamiya K, Askaa J, Huang D, Welcher R, Pii K, Allred DC. Development of standard estrogen and progesterone receptor immunohistochemical assays for selection of patients for antihormonal therapy. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2007 Sep;15(3):325-31.

07.01.2013г. *С пожелания за ползотворна съвместна дейност:*

(Д-р Д. Петкова –управител)