lek. Bernardeta Chajnowska

STRESZCZENIE

Wstęp:

W Polsce rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet, a współczynnik zachorowalności na niego systematycznie rośnie. Rak piersi jest klinicznie i patologicznie niejednorodną chorobą. Przemiana nabłonkowo-mezenchymalna (EMT) jest procesem fizjologicznym, który również odgrywa rolę w patologii m.in. w tworzeniu przerzutów nowotworowych. EMT jest złożonym programem, w którym komórki nabłonkowe mogą uzyskać fenotyp mezenchymalny i ruchliwość poprzez kaskadę zdarzeń biologicznych. Wśród różnych markerów przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej wyróżnić można nabłonkowe (m.in. E-kadheryna) i mezenchymalne (m.in. N-kadheryna, Slug, Snail, wimentyna).

Cel pracy:

Ocena ekspresji markerów przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej, tj. E-kadheryny, N-kadheryny, Slug, Snail i wimentyny w komórkach naciekającego raka piersi oraz ich korelacja z parametrami kliniczno-morfologicznymi i klasyfikacją molekularną raka piersi.

Materiał i metody:

Badania przeprowadziłam na materiale tkankowym od 65 pacjentek, u których wykonano całkowitą mastektomię z powodu pierwotnego naciekającego raka sutka. Grupa badana została scharakteryzowana według następujących parametrów kliniczno-morfologicznych: wiek w chwili rozpoznania, średnica guza, obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych, obecność przerzutów odległych, typ histologiczny raka, stopień złośliwości histologicznej, obecność angioinwazji, typ molekularny raka, ekspresja receptorów ER, PR, HER2, indeks proliferacyjny (Ki67) oraz zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej (CTH). Z materiału tkankowego zatopionego w bloczkach parafinowych zostały sporządzone macierze tkankowe. Ekspresja białek E-kadheryny, N-kadheryny, Slug,

Snail i wimentyny została oznaczona metodą immunohistochemiczną. Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej przyjmując za poziom istotności $p<0,05$.

Wyniki:

W swoich badaniach wykazałam:

- brak ekspresji E-kadheryny w komórkach rakowych w guzie pierwotnym w przypadku obecności przerzutów raka w więcej niż 10 węzłów chłonnych, jednocześnie ekspresja E-kadheryny jest istotnie niższa w raku zrazikowym w porównaniu do raka przewodowego,
- istotnie wyższą ekspresję Slug w raku zrazikowym w stosunku do raka przewodowego,
- istotnie niższą ekspresję Snail w rakach piersi wykazujących ekspresję receptora progesteronu,
- istotnie wyższą ekspresję wimentyny w rakach piersi o indeksie proliferacyjnym Ki67> 20%.
- istotnie niższą ekspresję wimentyny w rakach luminalnych A w stosunku do pozostałych typów molekularnych raków a jednocześnie istotnie wyższą w rakach luminalnych B HER2-plus.

Nie wykazałam różnic w ekspresji badanych markerów EMT w kategoriach przedziału wiekowego badanych kobiet, średnicy guza, stopnia histologicznej złośliwości raka, obecności angioinwazji czy zastosowanej CTH.

Wnioski:

- ✓ Utrata ekspresji jednego z markerów nabłonkowych (E-kadheryny) przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej może mieć związek ze zwiększoną inwazyjnością raka piersi w zakresie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.
- ✓ Ekspresja wybranych markerów mezenchymalnch (Slug, Snail, wimentyny) przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej stanowi dodatkową charakterystykę molekularną raków piersi.
- ✓ Markery przemiany nabłonkowo-mezenchymalnej mogą w przyszłości stać się celem terapii redukujących zdolność raka piersi do dawania przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych.

SUMMARY

Introduction:

Breast cancer is the most common malignant carcinoma among women in Poland and its incidence is increasing. Breast cancer is a non-homogenous disease, both clinically and pathologically. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a physiological process which also can plays a role in a formation of metastases. EMT is a complex program in which epithelial cells may acquire mesenchymal phenotype and mobility through the cascade of biological events. Several markers of epithelial-mesenchymal transition are found and studied, which are divided into epithelial (i.a. E-cadherin) and mesenchymal (i.a. N-cadherin, Slug, Snail, Vimetin) ones.

Aim of the study:

Assessment of expression of epithelial-mesenchymal transition markers, i.e. E-cadherin, N-cadherin, Slug, Snail and Vimetin in cells of invasive breast cancer and their correlation with the clinical and morphological parameters as well as molecular classification.

Materials and methods:

The study was carried out on the tissue material from 65 patients who underwent full mastectomy due to the invasive primary breast cancer. The study group was characterised according to the following clinico-morphological parameters: age at time of diagnosis, tumour diameter, metastases in the axillary lymph nodes, distant metastases, histological type of cancer, cancer grade, angioinvasion, molecular classification of cancer, expression of ER, PR, HER2 receptors, proliferation index (Ki67) as well as administration of neoadjuvant chemotherapy (CTH). Tissue microarrays were constructed from the tissue sample embedded in the paraffin blocks. E-cadherin, N-cadherin, Slug, Snail and Vimetin expression was detected immunohistochemically and analyzed with image analysis software. Obtained results were subjected to the statistical analysis applying $p<0,05$ statistical significance level.

Results:

Results of my research are as followed:

- Expression of E-cadherin in the breast cancer cells in the primary tumours is significantly lower in case of cancer metastases in more than 10 lymph nodes, simultaneously expression of E-cadherin is significantly lower in case of lobular carcinoma than in invasive duct carcinoma,
- Slug expression is significantly higher in lobular carcinoma than in invasive duct carcinoma,
- Snail expression is significantly lower in breast cancer with progesterone receptor expression,
- Vimetin expression is significantly higher in breast carcinoma with the Ki67>20% proliferation index,
- Vimetin expression in the luminal A cancers is significantly lower than in case of other molecular carcinomas but at the same time, it is statistically significantly higher in luminal carcinoma B HER2-plus.

No differences in the expression of analyzed EMT markers and women age, tumour diameter, cancer grade, angioinvasion or administration of CHT were found.

Conclusions:

- ✓ Loss of expression of one epithelial EMT marker (E-cadherin) may be related to increased invasiveness of breast cancer in term of metastases to local lymphnodes.
- ✓ Expression of selected mesenchymal EMT (Slug, Snail, Vimentin) is additional molecular characteristic of breast cancers.
- ✓ Markers of EMT may be a target of therapies reducing metastatic potential of breast cancer to local lymphnodes.