

## НЕКОТОРЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БАЗАЛЬНОПОДОБНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЮГО-ВОСТОКА УКРАИНЫ

НЕКОТОРЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БАЗАЛЬНОПОДОБНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЮГО-ВОСТОКА УКРАИНЫ – Современные схемы лечения больных раком молочной железы (РМЖ) должны учитывать молекулярно-генетический тип опухоли. Для выявления агрессивных опухолей в медицинской практике оценивают маркер пролиферации Ki-67 и p53, но отсутствуют данные о их прогностическом значении у больных базальноподобным раком молочной железы (БРМЖ), проживающих на юго-востоке Украины. Для низкодифференцированных опухолей характерна высокая степень митотической активности. В пациентов с БРМЖ в каждой возрастной группе превалирует экспрессия Ki-67 ≤ 30 %. У больных БРМЖ в более 50 % выявляется инфильтрирующий протоковый рак. Больные БРМЖ на юго-востоке Украины страдают избыточной массой тела.

ДЕЯКІ БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БАЗАЛЬНОПОДІБНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПІВДЕННОГО СХОДУ УКРАЇНИ – Сучасні схеми лікування хворих на рак молочної залози (РМЗ) повинні враховувати молекулярно-генетичний тип пухлини. Для виявлення агресивних пухлин в медичній практиці оцінюють маркер проліферації Ki-67 і p53, але відсутні дані про їх прогностичне значення у хворих на базальноподібний рак молочної залози (БРМЖ), які проживають на південному сході України. Для низкодиференційованих пухлин характерний високий ступінь митотичної активності. У пацієнтів з БРМЖ в кожній віковій групі переваляє експресія Ki-67 ≤ 30 %. У хворих на БРМЖ в понад 50 % виявляється інфільтрований протоковий рак. Хворі на БРМЖ на південному сході України страждають від надмірної маси тіла.

SOME BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BASAL-LIKE BREAST CANCER IN SOUTH-EAST OF UKRAINE – Current treatment regimens for patients with breast cancer should consider molecular genetic type of tumor. To identify aggressive tumors in medical practice assess the proliferation marker Ki-67 and p53, but there are no data about its prognostic value in patients basal-like breast cancer (BLBC) living in the south-east of Ukraine. The aim of this work was the study of some peculiarities of the clinical course basal-like breast cancer patients living in the south-east of Ukraine. It was revealed that the expression of Ki-67 and 5.6 cytokeratins is observed in all patients in varying degrees, and p53 at least 50 % of patients. The high degree of aggression BLBC south-east of Ukraine puts its study on a par with the major problems and challenges in oncoecology.

**Ключевые слова:** базальноподобный рак молочной железы (БРМЖ), биологические маркеры, цитокератины.

**Ключові слова:** базальноподібний рак молочної залози (БРМЖ), біологічні маркери, цитокератини.

**Key words:** basal-like breast cancer (BLBC), biological markers, cytokeratins.

**ВВЕДЕНИЕ** Среди всех молекулярно-генетических типов рака молочной железы (РМЖ) на долю базальноподобного (БРМЖ) приходится 10–24 % [1, 3]. Базальноподобный РМЖ характеризуется агрессивным течением, низкой дифференциацией опухоли и отсутствием терапевтических мишеней – рецепторов эстрогена, прогестерона и HER-2/neu [2, 6, 10]. Среди больных базальноподобным РМЖ выделяют случаи образования ранних рецидивов и метастазов [4, 7, 9]. Митотический режим – это совокупность количественных показателей, характеризующих интенсивность деления клеток, и его нарушение наступает раньше, чем другие морфо-

логические признаки опухолевого заболевания [11]. Современные схемы лечения больных РМЖ должны учитывать молекулярно-генетический тип опухоли [5, 8]. Для выявления агрессивных опухолей в медицинской практике оценивают маркер пролиферации Ki-67 и p53 [1, 7], но отсутствуют данные о их прогностическом значении у больных БРМЖ, проживающих на юго-востоке Украины.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ** У всех больных диагностировали РМЖ. К группе БРМЖ отнесли 81 пациентку. В 73 больных БРМЖ был определен маркер пролиферации Ki-67, у 68 – маркер апоптоза p53.

В данной работе так же представлены результаты изучения некоторых особенностей клинического течения базальноподобного рака молочной железы юго-востока Украины.

Целью работы было изучение некоторых особенностей клинического течения базальноподобного рака молочной железы у больных, проживающих на юго-востоке Украины.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ** Маркер пролиферации Ki-67 важен в диагностике БРМЖ и при дальнейшем лечении, и при прогнозе заболевания. На таблице 1 показана взаимосвязь маркера пролиферации Ki-67 и стадийности онкологического процесса у пациентов базальноподобным раком молочной железы. В 3 стадии у больных БРМЖ экспрессия маркера пролиферации Ki-67 достигла больше 20 % и составила самый высокий процент – 23 % из всех обследованных больных.

В таблице 2 отражена зависимость экспрессии p53 от возраста больных БРМЖ.

По возрастным группам экспрессия маркера апоптоза распределилась следующим образом: от 20–35 – I и II степени экспрессии по 1,5 %, в группе от 36–45 лет III степень экспрессии отсутствовала, I и II степени – 3 и 1 %, остальные результаты были отрицательные, в 3 возрастной группе отрицательные результаты составили 25 %, I степень экспрессии – 15 %, II и III степени экспрессии соответственно 1,5 и 2,9 % случаев.

В таблице 3 представлены морфологические типы опухоли в зависимости от возраста больных. Морфологические типы опухолей (табл. 3) распределились следующим образом: наибольший процент составил инфильтрирующий протоковый рак – 53 % (в возрастной группе от 46 до 60), рак In situ составил 12,3 % и преобладал в возрастных группах от 36–45 и свыше 61, инфильтрирующий дольковый занимал 3 место по частоте и почти равномерно распределился по возрастным группам. Остальные морфологические группы опухолей занимали меньший процент по частоте у больных БРМЖ юго-востока Украины и были представлены медулярным, инфильтрирующим протоковым.

Мы изучили относительное количество митозов и частоту патологических митозов в гистологических образцах ткани молочной железы больных БРМЖ и пациентов с другим молекулярно-генетическим типом (рис.). Было выявлено, что у больных с установленным диагнозом БРМЖ в среднем обнаружено 4 митоза в 100 полях зрения, патологических митозов было в среднем 0,14 в препарате. В препаратах больных с другим молекулярно-генетическим типом обнаружен в среднем 1 митоз, патологических – 0,125 (рис.).

На таблице 4 отражается одномоментно несколько клинико-биологических показателей (масса тела, груп-

Таблица 1. Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 у больных базальноподобным раком молочной железы в зависимости от стадии опухолевого процесса

Группа	Стадия, абс. (%)														Вместе, абс. (%)					
	1 стадия				2 стадия				3 стадия				4 стадия				негатив.	≥1 %	≥10 %	≥20 %
	негатив.	≥1 %	≥10 %	≥20 %	негатив.	≥1 %	≥10 %	≥20 %	негатив.	≥1 %	≥10 %	≥20 %	негатив.	≥1 %	≥10 %	≥20 %				
Основная	5 (7 %)	1 (1 %)	6 (8 %)	4 (6 %)	3 (4 %)	0	7 (9 %)	6 (8 %)	11 (15 %)	2 (2 %)	4 (6 %)	17 (23 %)	4 (6 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	23 (32 %)	4 (6 %)	18 (24 %)	28 (38 %)

Таблица 2. Экспрессия маркера апоптоза p53 в зависимости от возраста больных базальноподобным раком молочной железы

Группа	Возраст, абс. (%)														Вместе, абс. (%)					
	от 20–35				от 36–45				от 46–60				от 60				негатив.	I степень	II степень	III степень
	негатив.	I степень	II степень	III степень	негатив.	I степень	II степень	III степень	негатив.	I степень	II степень	III степень	негатив.	I степень	II степень	III степень				
Основная	0	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)	0	16 (23,5 %)	3 (4,5 %)	1 (1,5 %)	0	17 (25 %)	10 (15 %)	1 (1,5 %)	2 (2,9 %)	9 (13,2 %)	5 (7 %)	1 (1,5 %)	1 (1,5 %)	42 (62 %)	19 (28 %)	4 (6 %)	3 (4 %)

Таблица 3. Морфологические характеристики опухоли у больных базальноподобным раком молочной железы в зависимости от возраста

Группа		Возраст, абс. (%)				Вместе, абс. (%)
		от 20–35	от 36–45	от 46–60	от 61	
Основная	1–in situ	0 (0 %)	4 (4,9 %)	2 (2,5 %)	4 (4,9 %)	10 (12,3 %)
	2–инфильтрирующий дольковый	1 (1,2 %)	2 (2,5 %)	3 (3,7 %)	1 (1,2 %)	7 (8,6 %)
	3–инфильтрирующий протоковый	1 (1,2 %)	11 (13,6 %)	32 (39,5 %)	9 (11,1 %)	53 (65,4 %)
	5–медуллярный рак	0 (0 %)	1 (1,2 %)	1 (1,2 %)	2 (2,5 %)	4 (5,0 %)
	7–инфильтрирующий протоковый, частично скirroзный рак	1 (1,3 %)	0 (0 %)	2 (2,5 %)	1 (1,2 %)	4 (5,0 %)
	10–внутрипротоковый	0 (0 %)	2 (2,5 %)	1 (1,2 %)	0 (0 %)	3 (3,7 %)
	Всего больных БРМЖ	3 (3,7 %)	20 (24,7 %)	41 (50,6 %)	17 (21,0 %)	81 (100 %)



Рис. Митотическая активность у больных РМЖ с разным молекулярно-генетическим типом.

Таблица 4. Однофакторный анализ клинико-биологических особенностей базальноподобного рака молочной железы

Клинико-биологические факторы	Абс. число, особ.	%
Год :		
от 20–35	3	3,7
от 36–45	20	24,7
от 46–60	41	50,6
От 61	17	21,0
Индекс веса тела (кг/м <sup>3</sup> )		
менее 25:	5	6,2
25–29,99	15	18,5
Более 30	61	75,3
Розмер опухоли:		
до 2 см	19	23,5
2–5 см	54	66,7
более 5 см	8	9,8
наличие рецидивов: отсутствуют	51	63,0
в наличии	30	37,0
Статус регионарных лимфоузлов:		
Mts в наличии	22	27,0
Mts отсутствует	59	73,0
Гистологический вид опухоли:		
инфильтрирующий дольковый	7	8,6
инфильтрирующий протоковый	53	65,4
Другие опухоли	21	26,0
Наличие экспрессии маркера пролиферации Ki-67: в наличии	50	68,5
отсутствует	23	31,5
наличие экспрессии маркера апоптоза p53: в наличии	26	38,2
отсутствует	42	61,8
Группа крови та резус-фактор:		
O(I) позитивная/негативная	66	81,5
A(II) позитивная/негативная	12	14,8
B(III) позитивная/негативная	2	3,7
AB(IV) позитивная/негативная	0	0

па крови, состояние регионарных лимфоузлов и т. д.) в больших базальноподобным раком молочной железы.

**Выводы** 1. У больных БРМЖ в каждой возрастной группе превалирует экспрессия Ki-67 ≤ 30 %.

2. Экспрессия маркера апоптоза p53 в 38,2 % встречается при БРМЖ.

3. У больных базальноподобным раком молочной железы в 65,4 % случаев выявляются инфильтрирующий протоковый рак.

4. Метастазы в регионарные лимфоузлы при БРМЖ встречаются почти у половины пациенток и не зависят от размера опухоли в грудной железе.

5. Для низкодифференцированных опухолей характерна высокая степень митотической активности.

6. У больных БРМЖ с избыточной массой приходится 75,3 % от общего числа этих пациенток. У больных базальноподобным раком молочной железы в 81,5 % случаев выявляются 1 положительная и 1 отрицательная группы крови.

**Перспективы дальнейших разработок** Высокая степень агрессии БРМЖ юго-востока Украины ставит его изучение в один ряд с важными проблемами и задачами в онкоэкологии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Факторы риска развития местных рецидивов инвазивного рака грудной железы / И. Б. Щепотин, А. С. Зотов, И. И. Любота [и др.] // Онкология. – 2010. – № 4 (12). – С. 347–350.

2. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin / M. Furuse, K. Fujita, T. Hiiiragi [et al.] // J. Cell Biol. – 1998. – № 7(141). – P. 1539–1550.

3. Perou C. M. Molecular portraits of human breast tumours / C. M. Perou, T. Sorlie, M. B. Eisen // Nature. – 2000. – Vol. 406. – P. 747–752.

4. Prat A. Mammary development meets cancer genomics / A. Prat, C. M. Perou // 2009. – Nat Med. – Vol. 15. – P. 842–844.

5. Rouzier R. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy / R. Rouzier, C. Perou, W. Symmans [et al.] // 2005. – Clin. Cancer Res. – Vol. 11. – P. 5678–5685.

6. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications / T. Sorlie, C. M. Perou, R. Tibshirani [et al.] // 2001. – Proc Natl. Acad. Sci. USA. – Vol. 98. – P. 10869–10874.

7. Sorlie T. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets / T. Sorlie, R. Tibshirani, J. Parker // 2003. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – Vol. 100. – P. 8418–8423.

8. Sotiriou C. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population based study / C. Sotiriou, S. Y. Neo, L. M. McShane // 2003. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – Vol. 100. – P. 10393–10398.

9. Tang P. Molecular classification of breast carcinomas by immunohistochemical analysis: are we ready / P. Tang, K. A. Skinner, D. G. Hicks // 2009. – Diagn. Mol. Pathol. – Vol. 18. – P. 125–132.

10. Tischkowitz M. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer / M. Tischkowitz, J. S. Brunet, L. R. Begin // 2007BMC Cancer. – Vol. 1(7). – P. 134.

11. FindPatent.ru-патентный поиск, 2012-2016 <http://www.findpatent.ru/patent/228/2282402.html>

Получено 17.05.16