

НЕКОТОРЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ОСОБЕННОСТИ МИТОТИЧЕСКОГО РЕЖИМА БАЗАЛЬНОПОДОБНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЮГО-ВОСТОКЕ УКРАИНЫ

Современные схемы лечения больных раком молочной железы должны учитывать молекулярно-генетический тип опухоли. Для выявления агрессивных опухолей в медицинской практике оценивают маркер пролиферации Ki-67 и маркер апоптоза p53, но отсутствуют данные об их прогностическом значении у больных базальноподобным раком молочной железы (БРМЖ), проживающих на юго-востоке Украины. Для низкодифференцированных опухолей, к которым относят БРМЖ, характерна высокая степень митотической активности. У больных БРМЖ в более 50 % случаев выявляют инфильтрирующий протоковый рак. Высокая степень агрессии БРМЖ на юго-востоке Украины ставит его изучение в один ряд с важными проблемами и задачами в онкоэкологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: базальноподобный рак молочной железы, митотическая активность, митотический режим, биологические маркеры.

ВВЕДЕНИЕ. Базальноподобный рак молочной железы (БРМЖ) характеризуется агрессивным течением, низкой дифференциацией опухоли и отсутствием терапевтических мишеней – рецепторов эстрогена, прогестерона и HER-2/неу [2, 6, 10]. Среди всех молекулярно-генетических типов рака молочной железы (РМЖ) на долю базальноподобного рака молочной железы приходится 10–24 % [1, 3]. Среди больных БРМЖ 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 морфологические признаки опухолевого заболевания [11]. Современные схемы лечения больных РМЖ должны учитывать молекулярно-генетический тип опухоли [5, 8].

Цель работы – изучение некоторых биологических особенностей, в том числе митотического режима, базальноподобного рака молочной железы у больных, проживающих на юго-востоке Украины.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. У всех больных диагностировали РМЖ. К группе БРМЖ отнесли 81 пациентку. У 73 больных БРМЖ был определен маркер пролиферации Ki-67, у 68 – маркер апоптоза p53. Митотический режим исследова-

но в группе больных БРМЖ и группе пациенток с РМЖ другого молекулярно-генетического типа.

В данной работе также представлены результаты изучения некоторых особенностей течения БРМЖ у больных, проживающих на юго-востоке Украины.

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

Таблица 2 отражает зависимость экспрессии p53 от возраста больных БРМЖ. По возрастным группам экспрессия маркера апоптоза распределилась следующим образом: от 20–35 лет – 1 и 2 степени экспрессии по 1,5 %, в группе от 36–45 лет 3 степень экспрессии отсутствовала, 1 и 2 степени – 3 и 1 %, остальные результаты были отрицательные, в 3-й возрастной группе отрицательные результаты составили 25 %, 1 степень экспрессии – 15 %, 2 и 3 степени экспрессии – соответственно, 1,5 и 2,9 % случаев. В итоге отрицательный результат экспрессии p53 имел место у 62 %, разная степень экспрессии

p53 (1–3 степени) была выявлена у 38 % больных БРМЖ.

В таблице 3 представлены морфологические типы опухолей в зависимости от возраста больных. Морфологические типы опухолей (табл. 3) распределились следующим образом: наибольший процент составил инфильтрирующий протоковый рак – 53 % (в возрастной группе от 46–60 лет), рак in situ составил 12,3 % и преобладал в возрастных группах от 36–45 лет 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, проживающих на юго-востоке Украины, и были представлены медуллярным, инфильтрирующим протоковым раком.

Мы изучили относительное количество митозов и частоту патологических митозов в гистологических образцах ткани молочной железы больных БРМЖ и пациенток с другим молекулярно-генетическим типом (рис.). У больных с установленным диагнозом БРМЖ в среднем обнаружено 4 митоза в 100 полях зрения, пато-

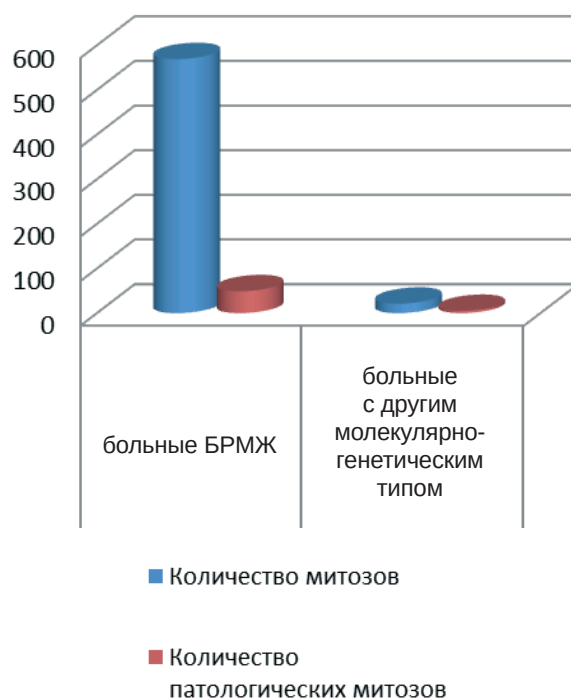


Рис. Сравнительная митотическая активность у больных РМЖ с разным молекулярным типом.

Таблица 1 – Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 у больных БРМЖ в зависимости от стадии опухолевого процесса

| Основная группа | Стадия, абс. (%) | | | | | | | | | | | | Вместе, абс. (%) | | | | | | | |
|-----------------|------------------|---------|---------|---------|------------|------|---------|----------|------------|---------|----------|-----------|------------------|---------|---------|---------|------------|---------|-----------|-----------|
| | 1 стадия | | | | 2 стадия | | | 3 стадия | | | 4 стадия | | негативная | ≥1 % | ≥10 % | ≥20 % | | | | |
| | негативная | ≥1 % | ≥10 % | ≥20 % | негативная | ≥1 % | ≥10 % | ≥20 % | негативная | ≥1 % | ≥10 % | ≥20 % | | | | | негативная | ≥1 % | ≥10 % | ≥20 % |
| | 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 БРМЖ

| Больные БРМЖ | Возраст, абс. (%) | | | | | | | | | | | | Вместе, абс. (%) | | | | | | | |
|--------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|------------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|
| | от 20–35 | | | | от 36–45 | | | от 46–60 | | | от 61 | | негативная | 1 степень | 2 степень | 3 степень | | | | |
| | негативная | 1 степень | 2 степень | 3 степень | негативная | 1 степень | 2 степень | 3 степень | негативная | 1 степень | 2 степень | 3 степень | | | | | негативная | 1 степень | 2 степень | 3 степень |
| | 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 типы опухолей у пациенток с БРМЖ в зависимости от возраста

| Пациентки с БРМЖ | Возраст, абс. (%) | | | | Вместе, абс. (%) |
|-----------------------------------------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|------------------|
| | от 20–35 | от 36–45 | от 46–60 | от 61 | |
| 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 | 0 (0 %) | 1 (1,2 %) | 1 (1,2 %) | 2 (2,5 %) | 4 (5,0 %) |
| 7 – инфильтрирующий протоковый, частично скirroзный | 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 %) |

логических митозов было выявлено в среднем 0,14 в препарате. В препаратах пациенток с другим молекулярно-генетическим типом обнаружено в среднем 1 митоз, патологических – 0,125 (рис.).

В таблице 4 отражено одновременно несколько клиничко-биологических показателей (группа крови, митотическая активность, состояние регионарных лимфоузлов и т. д.) больных БРМЖ.

Таблица 4 – Однофакторный анализ биологических характеристик БРМЖ

| Клиничко-биологический фактор | Абс. число, чел. | % |
|------------------------------------------------|------------------|------|
| Возраст: | | |
| от 20–35 | 3 | 3,7 |
| от 36–45 | 20 | 24,7 |
| от 46–60 | 41 | 50,6 |
| от 61 | 17 | 21,0 |
| Изучение митотической активности | 81 | 100 |
| митозы | 65 | 80 |
| патологические митозы | 16 | 14 |
| Размер 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 |
| присутствуют | 30 | 37,0 |
| Статус регионарных лимфоузлов: | | |
| Mts в лимфоузлах присутствует | 22 | 27,0 |
| Mts в лимфоузлах отсутствует | 59 | 73,0 |
| Гистологический тип опухоли: | | |
| инфильтрирующий дольковый | 7 | 8,6 |
| инфильтрирующий протоковый | 53 | 65,4 |
| другие опухоли | 21 | 26,0 |
| Наличие экспрессии маркера пролиферации Ki-67: | | |
| присутствует | 50 | 68,5 |
| отсутствует | 23 | 31,5 |
| Наличие экспрессии маркера апоптоза p53: | | |
| присутствует | 26 | 38,2 |
| отсутствует | 42 | 61,8 |
| Группа крови и резус-фактор: | | |
| O(I) положительная/отрицательная | 66 | 81,5 |
| A(II) положительная/отрицательная | 12 | 14,8 |
| B(III) положительная/отрицательная | 2 | 3,7 |
| AB(IV) положительная/отрицательная | 0 | 0 |

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

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

3. У больных базальноподобным раком молочной железы в 65,4 % случаев выявляют 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 БРМЖ характерна высокая степень митотической активности.

6. Среди больных БРМЖ избыточную массу имеют 75,3 %. У пациенток с базальноподобным раком молочной железы в 81,5 % случаев выявляют 1 положительную и 1 отрицательную группы крови.

Перспективы дальнейших исследований. Высокая степень агрессии БРМЖ на юго-востоке Украины ставит его изучение в один ряд с важными проблемами и задачами в иммунологии опухолей и 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. – 4 (12). – С. 347–350.

2. Furuse M. 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 // 2000. – Nature. – 406. – P. 747–752.

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

5. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy / R. Rouzier, C. Perou, W. Symmans [et al.] // Clin. Cancer. Res. – 2005. – 85.

6. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications /

T. Sorlie, C. M. Perou, R. Tibshirani [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – 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 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – 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 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – 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 // Diagn. Mol. Pathol. – 2009. – 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 // BMC Cancer. – 2007. – 1 (7). – P. 134.

11. FindPatent.ru-патентный поиск, 20122016 <http://www.findpatent.ru/patent/228/2282402.html>.

Т. Ю. Погоріла, М. Ф. Щуров

ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

ДЕЯКІ БІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ Й ОСОБЛИВОСТІ МІТОТИЧНОГО РЕЖИМУ БАЗАЛЬНОПОДІБНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ НА ПІВДЕННОМУ СХОДІ УКРАЇНИ

Резюме

Сучасні схеми лікування хворих на рак молочної залози повинні враховувати молекулярно-генетичний тип пухлини. Для виявлення агресивних пухлин у медичній практиці оцінюють маркер проліферації Ki-67 і маркер апоптозу p53, але відсутні дані про їх прогностичне значення у хворих на базальноподібний рак

молочної залози (БРМЗ), які проживають на південному сході України. Для низькодиференційованих пухлин, до яких належить БРМЗ, характерний високий ступінь мітотичної активності. У хворих на БРМЗ в більше 50 % випадків виявляють інфільтруючий протоковий рак. Високий ступінь агресії БРМЗ на південному сході України ставить його вивчення в один ряд з важливими проблемами і завданнями в онкоекології.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: базальноподібний рак молочної залози, мітотична активність, мітотичний режим, біологічні маркери.

T. Yu. Pogorelaya, N. F. Shchurov
ZAPOROZHYE MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION

SOME BIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND FEATURES OF THE MITOTIC REGIME OF BASAL-LIKE BREAST CANCER LIVING IN THE SOUTH-EAST OF UKRAINE

Summary

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 apoptosis marker p53, but there are no data about its prognostic value in patients BLBC living in the south-east of Ukraine. For low-grade tumors, which include BLBC, characterized by a high degree of mitotic activity. In patients with BLBC in more than 50 % cases there was detected infiltrating ductal carcinoma. The high degree of aggression BLBC in the south-east of Ukraine puts its study on a par with the major problems in oncoecology.

KEY WORDS: basal-like breast cancer (BLBC), mitotic activity, mitotic regime, biological markers.

Получено 25.07.16

Адресс для переписки: Т. Ю. Погорелая, Запорожская медицинская академия последипломного образования, ул. Культурная, 177-А, Запорожье, 69040, Украина, e-mail: tais-710913@rambler.ru.