

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТРИЧІ НЕГАТИВНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Любота І.І.<sup>1</sup>, Р.В. Любота Р.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Київський міський клінічний онкологічний центр, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Ключові слова:** рак молочної залози, тричі негативний, клінічний перебіг

### Вступ

Тричі негативний рак молочної залози (ТН РМЗ) – це генетично детермінований молекулярний тип РМЗ, який фенотипово проявляється відсутністю рецепторів до естрогенів (ЕР), прогестерону (ПР) та епідермального фактору росту II типу (HER2/neu). Даний молекулярний тип РМЗ зустрічається в 8–20 % випадків і клінічно проявляється неблагоприємним клінічним перебігом [1–3]. ТН РМЗ розвивається з базального епітелію і відноситься до низькодиференційованих пухлин з високим мітотичним індексом та метастатичним потенціалом; характеризується агресивним перебігом і відсутністю молекулярних мішеней, вплив на які могли б забезпечити клінічний ефект медикаментозної терапії [4,5].

**Метою** даного дослідження є вивчення морфологічних особливостей та клінічного перебігу тричі негативного раку молочної залози.

### Матеріали та методи

#### Пацієнти

Обстежено 259 хворих віком від 21 до 82 (55 ± 1,1) років, які проходили лікування відповідно до клінічних протоколів лікування раку молочної залози у клініці кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця на базі Київського міського клінічного онкологічного центру в 2005 р.

У всіх хворих оцінювали наступні дані: стадія захворювання, вік на момент постановки діагнозу, індекс маси тіла, розмір, гістологічний тип і ступінь диференціювання пухлини, а також наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах.

Розмір пухлини оцінювали після вимірювання її максимального діаметру і класифікували як Т1 (до 2 см), Т2 (2–5 см), або Т3 (більше 5 см). Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою:

$$I = \frac{m}{h^2}$$

де: m – маса тіла в кілограмах, h – зріст в метрах.

Згідно з цими підрахунками, хворих розподілили відповідно до критеріїв ВООЗ: ІМТ < 25 – нормальна або дефіцит маси тіла; від 25 до 29,9 – надлишкова маса тіла; більше або рівне 30 – ожиріння.

#### Дослідження рецепторного статусу

Матеріал для патогістологічного дослідження було отримано під час оперативного втручання. Приготування препаратів здійснювалося за методикою, описаною в по-

передніх публікаціях [6]. Інтерпретацію результатів імуногістохімічної реакції проводили з використанням якісної оцінки ядерної реакції: негативна – “-”, слабо позитивна – “+”, помірнопозитивна – “++”, сильно позитивна – “+++”, і кількісної системи оцінки реакцій у відсотках забарвлених пухлинних клітин.

При оцінці експресії Her-2/neu відзначали інтенсивність забарвлення цитоплазматичної базальної мембрани: реакція “-”, “+” – відсутність гіперекспресії, реакція “+++” – гіперекспресія Her-2/neu. Оцінка гіперекспресії Her2/neu у випадках реакції “++” проводилась за допомогою методу гібридизації in situ при використанні флюоресцентної мітки FISH (флюоресцентна in situ гібридизація). Дослідження проводилися в патогістологічній лабораторії Київського міського клінічного онкологічного центру (зав. лабораторією – д.м.н. Захарцева Л.М.).

#### Статистичний аналіз

Для оцінки результатів дослідження використовували програму MS Excel. Після перевірки даних на нормальність розподілу використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) і аналіз таблиць спряженості виду 2хК. Відмінності між порівнюваними групами вважались достовірними при рівні значущості (p) менше 0,05. Загальну та безрецидивну виживаність визначали за допомогою метода Каплана-Майєра [7].

#### Результати

Усіх хворих розподілили на дві групи – дослідну і контрольну. До дослідної групи віднесли 54 пацієнтки з тричі негативним РМЗ, а до контрольної групи – 205 хворих з іншими молекулярними типами раку молочної залози.

Розподіл хворих залежно від стадії захворювання представлений в таблиці 1.

Відмінності між досліджуваними групами статистично недостовірні, що свідчить на користь рівномірного розподілу хворих за стадіями захворювання.

У таблиці 2 представлені результати розподілу хворих в залежності від молекулярного підтипу раку молочної залози та індексу маси тіла (ІМТ).

Серед усіх хворих на РМЗ у 20,5% пацієнток з надлишковою масою тіла діагностується тричі негативний молекулярний тип, а серед жінок з ожирінням ця цифра сягає 29,5%.

Однофакторний аналіз клініко-морфологічних особливостей раку молочної залози у досліджуваних хворих представлений в таблиці 3.

Таблиця 1

Розподіл хворих залежно від стадії рака молочної залози

Групи обстежених	Стадія захворювання					Всього
	I стадія (T1N0M0)	IIA стадія (TisN1M0, T1N1M0, T2N0M0)	IIB стадія (T2N1M0, T3N0M0)	IIIA стадія (TisN2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0)	IIIB стадія (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0)	
Дослідна	12 (22%)	25 (46%)	15 (28%)	1 (2%)	1 (2%)	54 (100%)
Контрольна	60 (29%)	70 (34%)	65 (32%)	6 (3%)	4 (2%)	205 (100%)

Таблиця 2

Розподіл хворих в залежності від молекулярного типу та ІМТ

ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Молекулярний тип рака молочної залози				Всього
	Luminal A (ER+, PR+, Her2/neu-)	Luminal B (ER+, PR+, Her2/neu+)	Her2 – positive (ER-, PR-, Her2/neu+)	Triple negative (ER-, PR-, Her2/neu-)	
До 25	52 (67%)	11 (14%)	6 (7,5%)	9 (11,5%)	78 (100%)
25 – 29,99	63 (68%)	7 (7,5%)	4 (4%)	19 (20,5%)	93 (100%)
Більше 30	51 (58%)	7 (8%)	4 (4,5%)	26 (29,5%)	88 (100%)
Всього	166 (64%)	25 (9,5%)	14 (5,5%)	54 (21%)	259 (100%)

Таблиця 3

Однофакторний аналіз клініко-морфологічних особливостей РМЗ

Клініко-морфологічні фактори	Дослідна		Контрольна		P
	n	%	n	%	
<b>Вік на момент постановки діагнозу</b>					
< 50 років	23	42,5	54	26	<0,05
50 – 69 років	26	48	121	59	
≥ 70 років	5	9,5	30	15	
<b>Індекс маси тіла (кг/м<sup>2</sup>)</b>					
< 25	9	17	69	34	<0,05
25 – 29,99	19	35	74	36	
≥ 30	26	48	62	30	
<b>Розмір пухлини</b>					
До 2 см	23	42,5	84	41	>0,05
2-5 см	29	54	113	55	
Більше 5см	2	3,5	8	4	
<b>Ступінь диференціювання пухлини</b>					
G1	4	7,5	10	5	<0,01
G2	23	42,5	160	78	
G3,G4	27	50	35	17	
<b>Статус регіонарних лімфовузлів</b>					
Метастази в ЛВ відсутні	28	52	109	53	>0,05
Метастази в ЛВ	26	48	96	47	
<b>Гістологічний тип пухлини</b>					
Протоковий	34	63	145	71	>0,05
Дольковий	9	17	42	20	
Змішаний (дольковий/протоковий)	4	7	11	5,5	
Інші*	7	13	7	3,5	

\*слизова, медулярна і папілярна карциноми.

В обох групах розмір і морфологічний тип пухлини, а також наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах статистично достовірно не відрізнялися. Тричі негативний молекулярний тип РМЗ діагностується у жінок до 50 років в 42,5% випадків проти 26% – серед пацієнок з контрольної групи. Ожиріння виявлено у 48% хворих ТН РМЗ і у 30% пацієнок з іншими молекулярними типами РМЗ. У дослідній групі в 50% випадків виявлено низький (G3, G4) ступінь диференціювання пухлини, а у контрольній групі такі пухлини зустрічаються тільки у 17% хворих.

Дані про наявність метастазів в регіонарних лімфовузлах в залежності від розміру пухлини представлені в таблиці 4.

У хворих з тричі негативним РМЗ метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів зустрічається в 48% випадків незалежно від розміру пухлини. А у пацієнок з іншими молекулярними типами частота виявлення метастазів у регіонарних лімфовузлах прямо пропорційна розміру пухлини.

на частку ТН РМЗ доводиться 20,5% і 29,5% від загального числа цих пацієнок (другий за частотою підтип РМЗ).

2. Серед хворих на ТН РМЗ ожиріння зустрічається на 18% частіше, ніж у контрольній групі.

3. Статистично достовірних відмінностей між досліджуваними групами в залежності від стадії захворювання, розміру і гістологічного типу пухлини, а також наявності метастазів у регіонарних лімфовузлах не отримано.

4. Низький ступінь диференціювання пухлини (G3, G4) на 33% частіше зустрічається при ТН РМЗ.

5. Метастази в регіонарні лімфовузли при ТН РМЗ зустрічаються майже у половини пацієнок і не залежать від розміру пухлини в молочній залозі.

6. Загальна та безрецидивна 5-ти річна виживаність серед хворих на ТН РМЗ на 9% та 12% відповідно менше в порівнянні з іншими молекулярними підтипами раку молочної залози.

Таблиця 4

Розмір пухлини при наявності метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах

Розмір пухлини	Контрольна	Дослідна	Всього
T1 (до 2 см)	11/23 (48%)	23/84 (27%)	34/107 (32%)
T2 (2-5 см)	14/29 (48%)	67/113 (59%)	81/142 (57%)
T3 (більше 5 см)	1/2 (50%)	6/8 (75%)	7/10 (70%)
Всього	26/54 (48%)	96/205 (47%)	122/259 (47%)

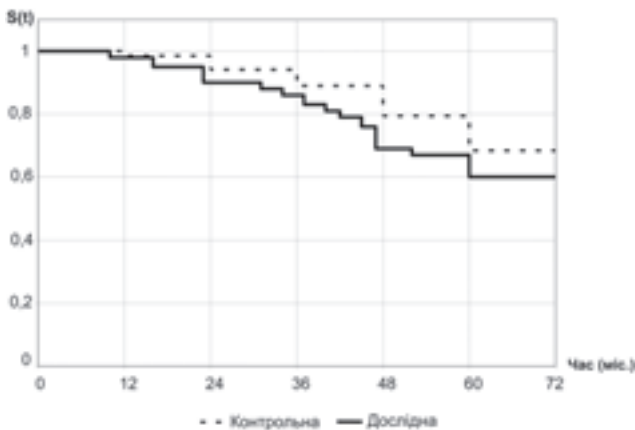


Рис. 1. Загальна виживаність хворих досліджуваних груп

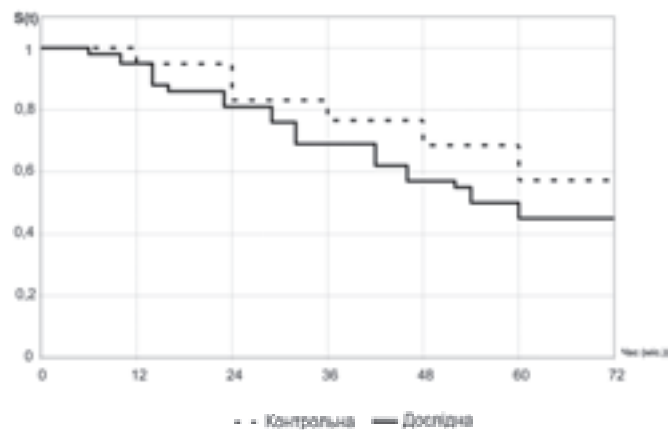


Рис. 2. Безрецидивна виживаність хворих досліджуваних груп

Загальна 5-ти річна виживаність хворих на ТН РМЗ становить 59% проти 68% серед хворих з іншими молекулярними типами РМЗ.

5-ти річна безрецидивна виживаність пацієнок дослідної групи – 48%, а серед хворих з контрольної групи – 60%.

**Висновки**

1. У хворих на РМЗ з надмірною масою тіла та ожирінням найбільш частою формою є люмінальний А підтип;

**ЛІТЕРАТУРА:**

1. Chia K. Triple negative breast cancer: an update [Text] / Chia K., Tutt A. // *Adv. Breast Cancer* – 2007. – Vol. 4(3). – P.75-80.  
2. Bauer K.R. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and Her2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry [Text] / Bauer K.R., Brown M,

Cress R.D., et al. // *Cancer* – 2007. – Vol. 109(9). – P.1721-1728.

3. Kilburn L.S. On Behalf of the TNT Trial Management Group. 'Triple negative' breast cancer: a new area for phase III breast cancer clinical trials [Text] / Kilburn L.S. // *Clin Oncol (R Coll Radiol)* – 2008. – Vol. 20(1). – P.35-39.

4. Schneider B.P. Triple-negative breast cancer: risk factors to potential targets [Text] / Schneider B.P., Winer E.P., Foulkes W.D., et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – Vol.14. – P.8010-8018.

5. Cleator S. Triple-negative breast cancer: therapeutic options [Text] / Cleator S., Heller W., Coombes R.C. // *Lancet Oncol* – 2007. – №8. – P.235-244.

6. Щепотин И.Б. Факторы риска развития местных рецидивов инвазивного рака молочной железы [Текст] / Щепотин И.Б., Зотов А.С., Любота И.И., Любота Р.В., Зайчук В.В., Захарцева Л.М. // *Онкология* – 2010. – Т 12., № 4. – С.347-350 .

7. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе [Текст] / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. – К.: МОРИОН, 2002. – 350 с.

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.И. Любота<sup>1</sup>, Р.В. Любота<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Киевский городской клинический онкологический центр, г. Киев, Украина

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Резюме.** Рак молочной железы – гетерогенное заболевание, которое существенно различается по клиническому течению, морфологическому и молекулярному строению, и требует различных подходов к диагностике и лечению. Целью настоящего исследования явилось изучение клинических и биологических особенностей трижды негативного рака молочной железы. В исследование включено 259 больных возрастом от 21 до 82 (55±1,1) лет, которые проходили лечение по поводу рака молочной железы в клинике кафедры онкологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца в 2005 г. В настоящем исследовании получены следующие клинико-биологические особенности трижды негативного рака молочной железы: молодой возраст больных, наличие ожирения, низкая степень дифференцировки опухоли, метастатическое поражение лимфатических узлов независимо от размера опухоли в молочной железе.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, трижды негативный, клиническое течение.

### CLINICAL FEATURES TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

I.Lyubota<sup>1</sup>, R.Lyubota<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kyiv municipal clinical oncological center, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>National O.O.Bohomolets Medical University, Kyiv, Ukraine

**Summary.** Breast cancer is a heterogeneous disease, which differs significantly in clinical course, morphology and molecular structure, and requires a different approach to diagnosis and treatment. The purpose of this study was to investigate the clinical and biological characteristics of triple-negative breast cancer. The study included 259 patients, aged from 21 to 82 (55 ± 1,1) years who were treated for breast cancer in clinical oncology department of the National O.O.Bohomolets Medical University in 2005. In the present study, the following clinical and biologic features of triple-negative breast cancer were a young patient age, obesity, poor tumor differentiation, lymph node metastases regardless of tumor size in the breast.

**Keywords:** breast cancer, triple negative, clinical course.