

metabolism / N.V. Bochkareva, L.A. Kolomiets, I.V. Kondakova // *Vopr. Onkol.* — 2005. — Vol. 51, N 4. — P. 427-433.

5. Higham J.M. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart / J.M. Higham, P.M.S. O'Brien, R.W. Shaw // *Obstetrics & Gynaecology.* — 1990. — Vol. 97, N 8. — P. 734.

6. Rodriguez M.I. Intrauterine progestins, progesterone antagonists, and receptor modulators: a review of gynecologic applications / M.I. Rodriguez, M. Warden,

P.D. Darney // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — Epub 2009/12/25. doi: S0002-9378(09)02001-8[pii]0.1016/j.ajog.2009.10.863. PubMed PMID: 20031112.

7. The UFS-QOL, a New Disease-Specific Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire for Leiomyomata / J.B. Spies, K. Coyne, N.G. Guaou, [et al.] // *Obstetrics & Gynecology.* — 2002. — Vol. 99, N 2. — P. 290–300.

REFERENCES

1. Kaminsky VV, Markin LB, Zhuk SI. [Saving reproductive health of women - basis of a healthy nation]. *Zdorovie Ukraini.* 2008(9);58-9:61. Ukrainian.

2. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data]. *Moscov. Media Sfera.* 2002;312. Russian.

3. Tatarchuk TF, Kosey NV, Mogilevsky DM, Sukhorebraya EI, Shakalo IN. [Modern aspects of conserving therapy of uterine leiomyoma]. *Reproduktivnoe zdorovie zhenshiny.* 2006;25(1):123-9. Russian.

4. Bochkareva NV, Kolomiets LA, Kondakova IV. [Co-occurrence of hyperplasia, endometrial carcinoma and uterine myoma: role of sex hormones, their receptors and enzymes of estrogen metabolism]. *Voprosy onkologii.* 2005;51(4):427-33. PubMed PMID: 16308973.

5. Higham JM, O'Brien, PMS, Shaw, RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 1990;97(8):734.

6. Rodriguez MI, Warden M, Darney PD. Intrauterine progestins, progesterone antagonists, and receptor modulators: a review of gynecologic applications. *American journal of obstetrics and gynecology;* 2009. Epub 2009/12/25. doi: S0002-9378(09)02001-8[pii]0.1016/j.ajog.2009.10.863. PubMed PMID: 20031112.

7. Spies JB, Coyne K, Guaou NG, Boyle D Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a New Disease-Specific Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire for Leiomyomata. *Obstetrics & Gynecology.* 2002;99(2):290–300.



УДК 618.19-006.04-076-036.1

**М.Х. Ель Хажжэ,
І.М. Бондаренко,
О.І. Асєєв,
І.С. Шпонька,
В.Ф. Завізіон,
А.С. Скляр,
Л.М. Вініченко,
М.І. Ходжуж,
А.В. Куник,
М.В. Артеменко**

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ РІЗНИХ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ПІДТИПІВ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра онкології та медичної радіології
(зав. – д. мед. н., проф. І.М. Бондаренко)
вул. Дзержинського, 9, 49044, Дніпропетровськ, Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"
Department of oncology and medical radiology
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: emh2@rambler.ru

Ключові слова: рак молочної залози, імуногістохімічний підтип, діагностика, клінічний перебіг, загальна виживаність

Key words: breast cancer, immunohistochemical status, diagnostics, clinical progression, overall survival

Реферат. Особенности диагностики и клинического течения разных иммуногистохимических подтипов рака молочной железы. Ель Хажж М.Х., Бондаренко И.М., Асеев О.И., Шпонька И.С., Завизион В.Ф., Скляр А.С., Виниченко Л.М., Ходжуж М.И., Куник А.В., Артеменко М.В. *Современные мировые рекомендации в онкологии рассматривают лечение различных форм рака молочной железы в зависимости от молекулярного подтипа опухоли. Основными показателями агрессивности злокачественных опухолей молочной железы являются стероидные рецепторы, рецепторы эпидермального фактора роста, p53, индекс пролиферативной активности Ki-67 и другие. Материалом для данного исследования послужило ретроспективное изучение стандартного набора иммуногистохимических маркеров при РМЖ (рецепторы эстрогенов, прогестерона, эпидермального фактора роста 2-го типа) у 8171 пациентки. По данным иммуногистохимического статуса было выделено 4 подгруппы больных - люминальный А, люминальный В, тройной негативный и HER2-неи положительный подтипы опухолей. У 491 больной раком молочной железы были изучены общая и безрецидивная выживаемость и сопоставлены клинические данные и данные иммуногистохимических исследований. На основании исследования было определено, что на ранних стадиях заболевания (1-2) чаще диагностируется люминальный А подтип рака. На поздних стадиях чаще встречается HER2-неи положительным РМЖ. При этом, больные с люминальным А подтипом рака имеют лучшие показатели общей выживаемости (ОВ) (32,91±2,33 мес), а худшая ОВ обнаружена у больных с HER2-неи положительным РМЖ (22,58±1,28 мес). Полученные данные определяют HER2-неи положительный подтип как наиболее агрессивный тип рака молочной железы, а люминальный А подтип - как наименее агрессивный.*

Abstract. Peculiarities of diagnostics and clinical course of different immunohistochemical subtypes of breast cancer. El Khazhzh M.Kh., Bondarenko I.M., Aseyev O.I., Shponka I.S., Zavizion V.F., Sklyar A.S., Vinichenko L.M., Khodzhuzh M.I., Kunik A.V., Artemenko M.V. *Modern global guidelines in oncology consider treatment of various forms of breast cancer according to molecular tumor subtype. Steroid receptors, epidermal growth factor receptors, p53, Ki67 proliferative activity index and others are the key indicators of aggressiveness of malignant breast tumors. The material for this study was the retrospective study of the standard set of breast cancer immunohistochemical markers (estrogen receptors, progesterone, epidermal growth factor type 2) in 8171 patients. 4 groups of patients - luminal A, luminal B, triple negative and HER2-neu positive subtypes of tumors were identified according to immunohistochemical status. We analyzed overall survival without relapse in 491 patients with breast cancer, clinical data and data of immunohistochemical studies were matched. Based on the investigation it was determined that in the early stages of the disease (1-2) luminal A subtype of cancer is often diagnosed. In the late stages the most common subtype is HER2-neu positive breast cancer. Herewith, patients with luminal A subtype of cancer have the best performance of the overall survival (OS) (32,91±2,33 months), and the worst results were found in patients with HER2 - neu positive breast cancer (22,58±1,28 months). The data obtained determine HER2 - neu positive subtype as the most aggressive type of breast cancer, and the luminal A subtype – as the least aggressive one.*

Рак молочної залози (РМЗ) у структурі захворюваності та смертності від злоякісних захворювань у жінок в Україні, а також країнах Європи та Америки, посідає перше місце. Кількість нових випадків захворювання в світі перевищує 1 млн на рік [6]. Статистичні дані останніх років свідчать про те, що в економічно розвинених країнах щорічно спостерігається неухильне зростання захворюваності та смертності від раку цієї локалізації, за останні тридцять років частота випадків раку молочної залози збільшилася більше ніж на 20% [8].

Мінімальні клінічні рекомендації Європейського союзу медичної онкології ESMO розглядають лікування різних форм раку молочної залози залежно від молекулярного підтипу [2]. Вибір між хімотерапією і гормонотерапією повинен ґрунтуватися на інформації про стандартні прогностичні фактори (рівень ER, PR, Her-2/neu, Ki -67) [2, 4, 6, 7, 10].

Незважаючи на вражаючі успіхи ад'ювантної терапії раннього раку молочної залози, майже 50% пацієнок, у яких були діагностовано міс-

цево-поширену хворобу, матимуть рецидив у найближчі 5 років [5, 11]. Особливості розвитку кожної окремої пухлини зумовлені багатьма факторами, в тому числі й імуногістохімічними (ІГХ) показниками біологічної активності [2, 6, 7, 10, 11]. Основними показниками агресивності злоякісних пухлин молочної залози є рецептори естрогенів і прогестерону, рецептори епідермального фактора росту, індекс проліферативної активності Ki67 та інші [1, 13]. Вивчення експресії стероїдних рецепторів і Her2/neu статусу набуло широкого поширення і вважається мінімальним обсягом ІГХ дослідження, яке істотно впливає на вибір тактики лікування [2, 3, 9, 12].

Метою дослідження були:

1. Вивчення поширеності молекулярних підтипів РМЗ та зіставлення з клінічними даними.
2. Вивчення агресивності перебігу, загального та безрецидивного виживання хворих на РМЗ залежно від молекулярного підтипу пухлини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріалом цього дослідження послужило ретроспективне вивчення даних імуногістохімічних

досліджень 8171 пацієнтки з раком молочної залози.

Загальне і безрецидивне виживання оцінювали на підставі клінічних даних 491 пацієнтки з різними імуногістохімічними підтипами раку молочної залози, які отримували лікування на базі КЗ «Міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» Дніпропетровської обласної ради з 2007 по 2013 рік.

Всім пацієнткам проводилися стандартні клінічні обстеження. Діагноз РМЗ встановлювали на підставі гістологічного висновку біопсійного

матеріалу. Виконувалися імуногістохімічні дослідження з метою визначення стандартного набору ІГХ маркерів при РМЗ (рецептори естрогенів, прогестерону, епідермального фактора росту 2-го типу). У 86 хворих визначалися додаткові ІГХ маркери, які включали Ki-67, p53.

Оскільки аналізувався історичний матеріал, коли стандартно вивчалися рівень естрогенових, прогестинових рецепторів та рецептор епідермального фактора росту, імуногістохімічний (ІГХ) підтип пухлини визначали згідно з критеріями Ст. Галлен 2009р. [9] (табл. 1).

Таблиця 1

ІГХ критерії визначення підтипу раку молочної залози (Ст. Галлен, 2009)

Люмінальний А	Люмінальний В	Потрійний-негативний	HER2-позитивний
Позитивний статус рецепторів естрогенів. Позитивний статус рецепторів прогестерону. Негативний статус HER2-neu.	Позитивний статус рецепторів естрогенів. Позитивний або негативний статус рецепторів прогестерону. Позитивний статус HER2-neu.	Негативний статус рецепторів естрогенів. Негативний статус рецепторів прогестерону. Негативний статус HER2-neu.	Негативний статус рецепторів естрогенів. Негативний статус рецепторів прогестерону. Позитивний статус HER2-neu.

Вік хворих становив від 34 до 70 років, середній вік $56,13 \pm 8,23$ року. Дані для аналізу були об'єднані в базу даних на основі програми MS Excel 2013. Статистичний аналіз проводився за допомогою статистичного пакета SPSS 16.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних ІГХ досліджень дозволив визначити такі тенденції. Слід зазначити, що отримані нами дані в основному підтверджують сучасні світові показники (табл. 2). Так, пози-

тивний статус рецепторів естрогенів зустрічається у 74,0% пацієнток, рецептори прогестерону – у 72,55%, індекс мітотичної активності (Ki-67) – 65,43%, білок - супресор (p53) – 28,29%. При цьому, в досліджуваній популяції виявлені дещо нижчі показники рецепторів до епідермального фактора росту 2-го типу (HER2/neu), позитивний статус у 12,77% випадків проти 18-20% за світовими даними.

Таблиця 2

Оцінка статусу ІГХ маркерів при РМЗ

Маркер	Кількість досліджень, пацієнти	Позитивний статус, пацієнти	Негативний статус, пацієнти	Позитивний статус, %	Негативний статус, %
ER	8171	6047	2124	74,00	25,99
PgR	8170	5928	2242	72,55	27,44
HER2	8076	1032	7044	12,77	87,22
Ki-67	1542	1009	533	65,43	34,56
p53	1792	507	1285	28,29	71,70

Розподіл за ІГХ підтипами на підставі критеріїв, наведених у таблиці 1, представлено на рис. 1. Частіше за інших зустрічається люмінальний А підтип - 69%, потрійний-негативний -

15%, далі, з відносно однаковою частотою зустрічаються люмінальний В і HER2-позитивний підтипи – 9% і 7% відповідно.

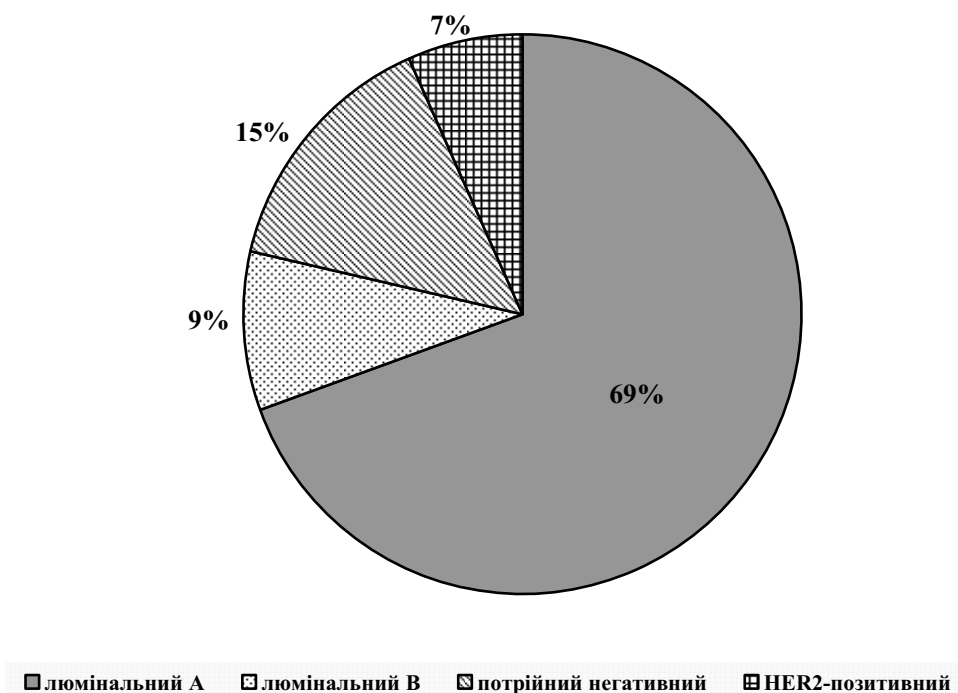


Рис. 1. Розподіл РМЗ за ІГХ підтипами (n = 7500)

Одним із завдань нашої роботи було зіставлення клінічних даних пацієток з ІГХ підтипом пухлини. Оцінка стадії онкологічного процесу на момент встановлення первинного

діагнозу дозволила визначити цікаві тенденції: люмінальний А тип діагностується частіше, ніж інші підтипи, на ранніх (0-2 стадії) стадіях - 77,2% проти 67,5% при HER2-позитивному РМЗ.

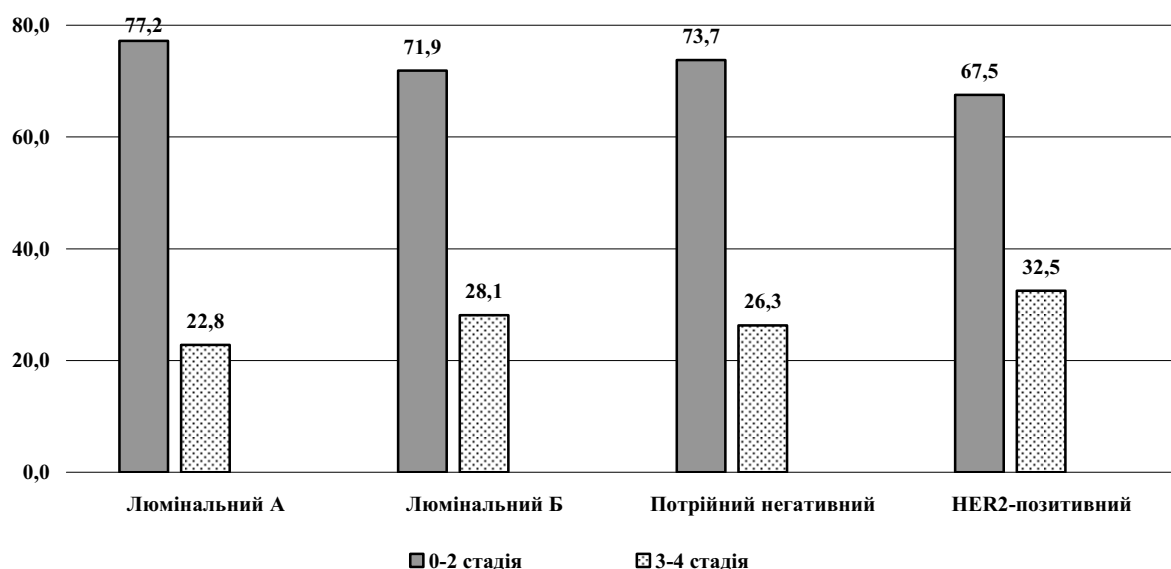


Рис. 2. Частота діагностування РМЗ на ранніх і запущених стадіях залежно від ІГХ підтипу

На пізніх стадіях HER2-позитивний РМЗ виявляється в 32,5%, а люмінальний А - в 22,8%. Також слід зазначити, що найбільш часто

діагностуються пухлини люмінального А підтипу в 2-й стадії захворювання.

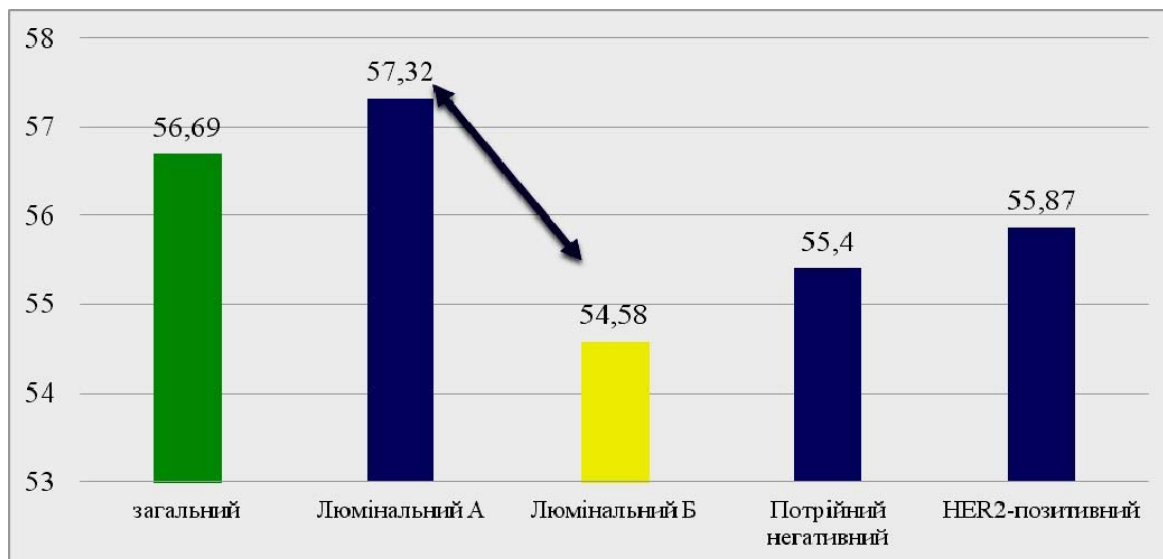


Рис. 3. Середній вік первинного діагнозу РМЗ залежно від ІГХ підтипу

Середній вік на момент встановлення діагнозу РМЗ становив $56,69 \pm 5,44$ року. При цьому РМЗ люмінального А підтипу виявлявся у хворих в середньому в $57,32 \pm 6,12$ року, тоді як РМЗ люмінального В підтипу - на 3 роки раніше ($54,58 \pm 4,43$ року), середній вік у разі потрійного негативного і HER2-позитивного підтипів становив $55,40 \pm 5,05$ і $55,87 \pm 4,87$ року відповідно.

Показники загальної виживаності (ЗВ), представлені в таблиці 3, суттєво і достовірно розрізнялися при різних ІГХ підтипах. Найбільша ЗВ відзначена при люмінальному А $32,91 \pm 2,33$ міс., найменша - при HER2-позитивному - $22,58 \pm 1,28$ міс., таким чином, різниця в показниках ЗВ становила більше 10 місяців.

Аналіз даних річної, 3 - і 5-річної виживаності виявив подібні тенденції: найгірші показники зафіксовані у разі HER2-позитивного ІГХ під-

типу, тоді як при люмінальному А підтипі прогноз був достовірно кращим (табл. 4).

Таблиця 3

Загальна виживаність у пацієнтів з різними ІГХ підтипами метастатичного РМЗ

ІГХ підтип	Загальна виживаність, міс.
Люмінальний А	$32,91 \pm 2,33$
Люмінальний В	$31,53 \pm 3,33$
Потрійний-негативний	$24,87 \pm 3,54$
HER2-позитивний	$22,58 \pm 1,28$
Загальна	$29,49 \pm 2,96$

Таблиця 4

Показники 1-, 3- і 5-річної виживаності залежно від ІГХ підтипу РМЗ

Виживаність (років)	Підтип пухлини (%)			
	люмінальний А	люмінальний В	HER2-позитивний	потрійний-негативний
1	92,46	96,59	98,27	75
3	81,17	75	55,17	59,61
5	64,01	56,81	22,41	46,15

Узагальнюючи результати дослідження, можна визначити HER2-позитивний ІГХ підтип як найбільш агресивний (пухлини цього підтипу частіше виявляються на пізніх стадіях, у більш

ранньому віці, показники загальної та безрецидивної виживаності гірше порівняно з середніми в групі).

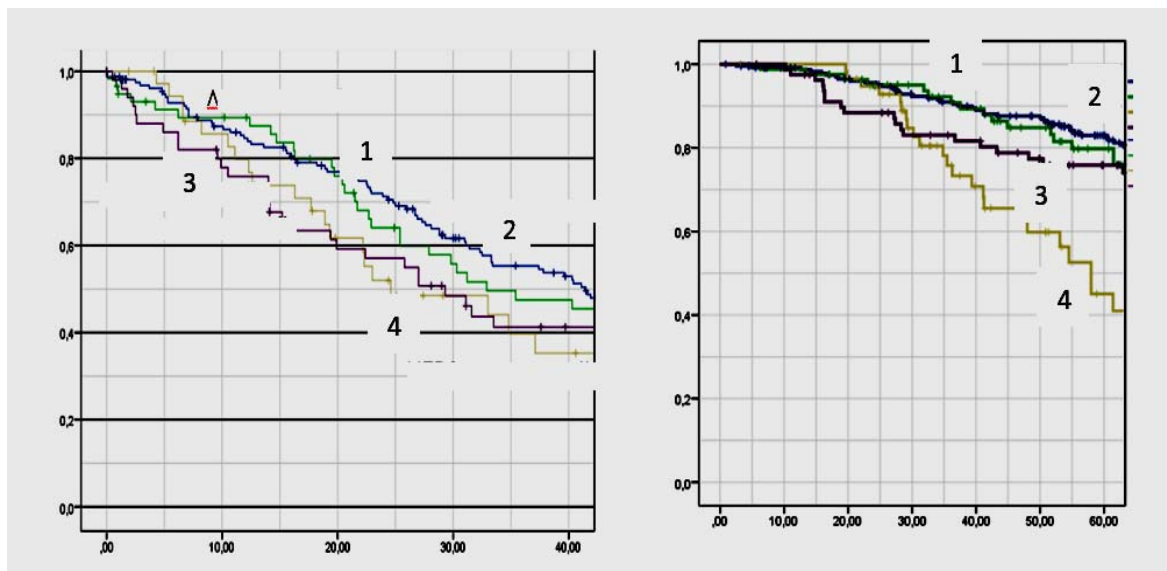


Рис. 4. Оцінка загальної та безрецидивної виживаності методом Каплана-Мейера залежно від ІГХ підтипу (тест Лог-Ранк, $p < 0,001$) (1-люмінальний А, 2- люмінальний В, 3- HER2-позитивний, 4- потрійний негативний)

Найменш агресивним ІГХ підтипом можна вважати люмінальний А (пухлини цього підтипу частіше виявляються на ранніх стадіях, середній вік хворих найбільший у групі, показники загальної та безрецидивної виживаності вище середніх (рис. 4)).

ВИСНОВКИ

1. Вивчено розповсюдженість молекулярних підтипів РМЗ: люмінальний А підтип - 69,45%,

люмінальний В-9,11%, потрійно-негативний - 14,76%, HER2-позитивний - 6,68%

2. Найбільш агресивним є HER2-позитивний РМЗ з найменшими показниками ЗВ і БВ, недостовірні відмінності у показниках ЗВ і БВ при люмінальному В і потрійно-негативному раку молочної залози, найкращі показники виживаності у хворих з люмінальним А підтипом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Добренський М.Н. Молекулярно-биологические и биохимические факторы прогноза при раке молочной железы (обзор литературы) [Электронный ресурс] / М.Н. Добренський, А.М. Добренський // Вестник РНЦРР Минздрава России. – 2005.-№5.- Режим доступу до журналу: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v5/papers/litdobr_v5.htm

2. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) [Редакторы русского перевода: проф. С.А. Тюляндин, к.м.н. Д.А. Носов; проф. Н.И. Переводчикова]. — М.: Издат. группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010.— 436 с.

3. Молекулярные типы рака грудной железы, определенные на основе иммуногистохимических маркеров: клинико-биологические особенности и прогноз течения / И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, Р.В. Любова, Н.Ф. Аникусько [и др.] // Клинич. онкология. – 2012. - № 8 (4). - С. 1-4.

4. Неоадьювантная системная терапия рака молочной железы. Руководство для врачей / В.Ф. Семиглазов, А.Г. Манихас, Т.Ю. Семиглазова, Бессонов [и др.]. – СПб.: Аграф+, 2012. – 112 с.

5. О лечении местных рецидивов рака молочной железы / Ю.В. Думанский, И.Е. Седаков С.О. Алиева, М.Н. Шепляков // Злоякісні новоутворення. - 2002. - Вип.2. - С.56-57.

6. Переводчикова Н.П. Лекарственная терапия рака молочной железы / Н.П. Переводчикова; под ред. Переводчиковой Н.И., Стениной М.Б. – М.: Практика, 2014. – 204 с.

7. Пожариский К.М. Прогностическое и предсказательное значение иммуногистохимических маркеров: руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / К.М. Пожариский, Е.Е. Лееман; под ред. Петрова С.В. – Казань, 2012. - С. 402-404.

8. Харченко В.П. Маммология: национальное руководство / В.П. Харченко; под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 328 с.
9. ASCO–CAP HER2 Test Guideline Recommendations [Summary of Guideline 2007 and 2013 Recommendations]. – USA: College of American Pathologist. – 2013. – 5 p.
10. Cordera F. Steroid receptors and their role in the biology and control of breast cancer growth / F. Cordera, V.C. Jordan // *Semin. Oncol.* – 2006. – Vol. 33, N 6. – P. 631-641.
11. Handbook of cancer diagnosis and treatment evaluation/ H.-J. Schmol, L.V. Veer, J. Vermorken, D. Schrijvers. – New York, London: Informa healthcare, 2009. – 156 p.
12. Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer / J. Peppercorn, C.M. Perou, L.A. Carey [et. al.] // *Cancer Invest.* - 2008. – Vol.26. – P. 1-10.
13. Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer / *J. Clinical Oncology.* – 2007. – Vol. 25, N 33. – P. 5287-5312.

REFERENCES

1. Dobrenky MN, Dobrenky AM. [Molecular. biological and biochemical prognostic factors in breast cancer]. *Vestnik PNCPP Minzdrava Rossii*; 2005. Russian. Available from: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v5/papers/litdobr_v5.htm 5.
2. Tulandin SA, Nosov DA, Perevodchikova NI. [Minimal Clinical Recommendations of Europe Society of Medical Oncology (ESMO) (Translation into Russian)]. Russian Academy of Medical Sciences. 2010;436. Russian.
3. Shepotin IB, Zotov AS, Lyubota RV, Anikusko NF. Molecular types of breast cancer, defined on the basis of immunohistochemical markers: clinical and biological features and prognosis. *Klinichna Oncologia*. 2012;8(4):1-4. Russian.
4. Semiglazov VF, Manikhas AG, Semiglazova TU. [Neoadjuvant system therapy for breast cancer]. *Guide for phisicians*. 2012;112. Russian.
5. Dumansky UV, Sedakov IE Alieva SO, Shep-lyakov MN. [On the treatment of local recurrence of breast cancer]. *Zloyakisni novoutvorenniya*. 2002;2:56-57. Russian.
6. Perevodchikova NP, Stenina MB. [Drug therapy for breast cancer]. Moscow. 2014;204. Russian.
7. Pozarissky KM, Leeman EE, Petrov SV. [Prognostic and predictive value of immunohistochemical markers]. 2012;402-4. Russian.
8. Kharchenko VP, Rozkova NI. [Mammology: national guideline]. 2009;328. Russian.
9. College of American Pathologist ASCO–CAP HER2 Test Guideline Recommendations. Summary of Guideline 2007 and 2013 Recommendations. 2013;5.
10. Cordera F, Jordan VC. Steroid receptors and their role in the biology and control of breast cancer growth. *Semin Oncol*. 2006;33(6):631-41.
11. Schmol H-J, Veer LV, Vermorken J, Schrijvers D. Handbook of cancer diagnosis and treatment evaluation. New York / London Informa healthcare. 2009;156.
12. Peppercorn J, Perou CM, Carey LA. Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. *Cancer Invest*. 2008;26:1-10.
13. Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. N 33 (November 20), 2007;25:5287-312.

