

УДК 618.19-006.6-07-036.8
DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i3.10389

Т. Ю. Погоріла, С. М. Пащенко, М. Ф. Щуров
ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МОЗ УКРАЇНИ

ВИКОРИСТАННЯ АНТИГЕНУ Ki-67 В ДІАГНОСТИЦІ БАЗАЛЬНОПОДІБНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ В УМОВАХ ВЕЛИКОГО ПРОМИСЛОВОГО РЕГІОНУ ПІВДЕННОГО СХОДУ УКРАЇНИ

Вступ. Серед усіх молекулярно-генетичних типів раку молочної залози на частку базальноподібних пухлин припадає 10–24 %. Базальноподібний рак молочної залози характеризується агресивним перебігом. Важливе місце серед факторів прогнозу посідає маркер проліферації Ki-67.

Мета дослідження – визначити рівень експресії антигену Ki-67 у пацієнтів з базальноподібним раком молочної залози в умовах великого промислового регіону південного сходу України.

Методи дослідження. У 150 хворих з базальноподібною формою раку молочної залози та 40 пацієнтів з іншими молекулярно-генетичними типами раку молочної залози було визначено рівень експресії (за В. Risberg та ін.) антигену Ki-67. Експресію маркера проліферації визначали імуногістохімічним методом.

Результати й обговорення. Проаналізовано результати імуногістохімічних досліджень хворих на базальноподібний рак молочної залози, зокрема за ступенем експресії маркера проліферації Ki-67 залежно від місця проживання. Встановлено тенденцію до збільшення експресії цього маркера при оцінюванні хворих, які проживають у різних районах м. Запоріжжя (від екологічно сприятливих до районів, близьких до великих промислових об'єктів). Маркер проліферації Ki-67 визначався у всіх 150 пацієнтів з різним рівнем експресії. У хворих (40 осіб) з іншими молекулярно-генетичними типами раку молочної залози експресію Ki-67 виявлено у 24 (60,0 %) випадках; у 16 (40,0 %) спостереженнях вона не визначалась; високий рівень експресії встановлено у 2,5 % хворих цієї групи.

Висновки. Встановлено особливості перебігу базальноподібного раку молочної залози від наявності Ki-67. Частота його виникнення зростає на 41–44 % у хворих, які проживають у районах м. Запоріжжя, близьких до промислових майданчиків. У них спостерігають збільшення експресії маркера проліферації Ki-67 на 45 %. Пацієнти з низьким рівнем експресії Ki-67 (0–15 %) живуть удвічі довше порівняно з хворими на базальноподібний рак молочної залози з високим рівнем (>50 %) експресії цього маркера. У пацієнтів з низьким рівнем експресії Ki-67 (за класифікацією Risberg) загальна виживаність сягає 25 місяців і більше. Метастазування у хворих на базальноподібний рак молочної залози залежить від рівня експресії маркера проліферації. При рівні експресії Ki-67 51–100 % метастазування виявлено в 56,80 %. Частота рецидивів у пацієнтів з базальноподібним раком молочної залози пов'язана з рівнем експресії маркера проліферації. У хворих, в яких експресія Ki-67 досягла 26–50 і 51–100 %, вона становила 7,40 та 22,22 % відповідно.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: базальноподібний рак молочної залози; експресія антигену Ki-67.

ВСТУП. Термін “базальноподібний (базалоїдний, basal-like) рак молочної залози” (БРМЗ), який раніше використовували як синонім до поняття “тринегативний рак молочної залози” [1], не завжди є точним. Тільки 70 % тринегативного раку молочної залози є насправді базальноподібними, інші 30 % являють собою інші фенотипові варіанти [2, 3]. Потрійний негативний фенотип демонструють і пухлини з більш сприятливим прогнозом – метопластичний, аденокістозний, медулярний рак тощо. Близько 5 % БРМЗ експресують ER і PR, а 6–12 % – HER2/neu [4, 5]. У наукових роботах видатних учених (проф. В. Ф. Семиглазов,

© Т. Ю. Погоріла, С. М. Пащенко, М. Ф. Щуров, 2019.

проф. І. С. Шпонька, проф. І. Б. Щепотін та ін.) показано, що у хворих на рак молочної залози з підвищеним рівнем експресії маркера проліферації Ki-67 визначено більший ризик розвитку місцевого рецидиву [5–7] та віддалених метастазів [3, 5], але не вивчено використання Ki-67 в діагностиці БРМЗ в умовах великого промислового регіону України.

Мета дослідження – визначити рівень експресії антигену Ki-67 у пацієнтів з базальноподібним раком молочної залози в умовах великого промислового регіону південного сходу України.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У 150 хворих з базальноподібною формою раку молочної залози

зи та 40 пацієнтів з іншими молекулярно-генетичними типами раку молочної залози було визначено рівень експресії (за В. Risberg та ін.) антигену Ki-67. Експресію маркера проліферації визначали імуногістохімічним методом.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Маркер проліферації Ki-67 визначався у всіх 150 пацієнтів з різним рівнем експресії. У хворих (40 осіб) з іншими молекулярно-генетичними типами раку молочної залози експресію Ki-67 виявлено у 24 (60,0 %) випадках; у 16 (40,0 %) спостереженнях вона не визначалась; високий рівень експресії встановлено у 2,5 % хворих цієї групи (табл. 1). Переважно експресію антигену Ki-67 оцінювали як помірну (93 випадки). Низький рівень експресії виявлено в 48 (32 %) спостереженнях, високий – у 9 (6 %) пацієнтів (табл. 1). Отже, зі збільшенням розміру пухлини у хворих на БРМЗ спостерігали підвищення експресії маркера проліферації Ki-67.

Маркер проліферації Ki-67 визначався у двох групах хворих на базальноподібний рак молочної залози. До 1-ї групи входили 35 пацієнтів, які жи-

ли без ознак метастазування більше ніж 2 роки, до 2-ї – 46 хворих, у яких виявлено віддалені метастази або місцевий рецидив у термін менше ніж 2 роки. Спостерігали вірогідне підвищення експресії Ki-67 у 2-й групі пацієнтів (табл. 2).

Протягом досліджень показано залежність частоти метастазування у хворих на базально-подібний рак молочної залози від рівня експресії маркера проліферації. У пацієнтів з помірним і високим рівнями експресії Ki-67 (31–100 %) частота метастазування становила 56,80 % (табл. 2).

Дані, наведені в таблиці 3, демонструють зв'язок частоти рецидивів у хворих на БРМЗ із рівнем експресії маркера проліферації Ki-67. У пацієнтів з БРМЗ (n=81) рецидиви виявлено в 34,6 %. Частота рецидивів у хворих на БРМЗ із рівнем експресії Ki-67 від 51 до 100 % становила 18 осіб (табл. 3).

Також зі збільшенням розміру пухлини у хворих на БРМЗ спостерігали підвищення експресії маркера проліферації Ki-67. При ранніх формах раку молочної залози без ураження регіонарних лімфовузлів індекс Ki-67 може бути прогностичним фактором прогресування захво-

Таблиця 1 – Рівень експресії антигену Ki-67 у хворих (класифікація в балах за В. Risberg та ін., 2002 р.)

Група хворих	Рівень експресії антигену Ki-67					Загалом
	низький		помірний		високий	
	0 балів (0–5 %)	1 бал (6–25 %)	2 бали (26–50 %)	3 бали (51–75 %)	4 бали (76–100 %)	
Хворі на БРМЗ, абс. (%)	14 (9,33±2,30)	34 (22,67±3,40)	79 (52,67±4,08)	14 (9,33±2,38)	9 (6,00±1,94)	150 (100)
Хворі з іншим типом раку молочної залози, абс. (%)	16 (40,00±7,75)	16 (40,00±7,75)	6 (15,00±5,65)	1 (2,50±2,47)	1 (2,50±2,47)	40 (100)
P_{1-2}	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05	>0,05	

Таблиця 2 – Тривалість життя хворих на базальноподібний рак молочної залози залежно від рівня експресії антигену Ki-67

Група хворих	Рівень експресії антигену Ki-67			
	1-ша група (хворі без метастазів)		2-га група (хворі з метастазами)	
	0–15 %	16–30 %	31–50 %	>50 %
Хворі на БРМЗ, абс. (%)	18 (22,20)	17 (21,00)	38 (46,90)	8 (9,90)
Тривалість життя, міс.	>25	18–21	<18	<12
P_{1-2}	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05

Таблиця 3 – Частота рецидивів у хворих на базальноподібний рак молочної залози залежно від рівня експресії антигену Ki-67

Група хворих	Рівень експресії антигену Ki-67				Загалом
	0–5 %	6–25 %	26–50 %	51–100 %	
Хворі на БРМЗ, абс. (%)	2 (2,47±1,72)	17 (20,99±4,52)	24 (29,63±5,07)	38 (46,91±5,54)	81 (100)
Частота рецидивів, абс. (%)	0 (0)	4 (4,94)	6 (7,40)	18 (22,22)	28 (34,60)
P_{1-2}	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	

рювання після радикального лікування. При розмірі пухлини більше ніж 5 см (3-тя стадія) експресію маркера проліферації Ki-67 виявлено в 63 % хворих на БРМЗ.

Вивчаючи поширення базальноподібного раку молочної залози в Запорізькій області, ми виявили окремі особливості за районами регіону. За нашими даними, частота виявлення БРМЗ в екологічно забруднених районах у 5–8 разів вища, ніж у районах, які віддалені від основних промислових об'єктів м. Запоріжжя. Зокрема, проаналізували 12 районів Запорізької області: Вільнянський, Мелітопольський, Василівський, Михайлівський, Кам'янсько-Дніпровський, Токмацький, Приморський, Пологівський, Оріхівський, Новомиколаївський, Бердянський, Гуляйпільський; 2 міста області: Енергодар і Дніпрорудне; кілька районів м. Запоріжжя: Комунарський, Орджонікідзевський, Хортицький, Заводський, Жовтневий. Вивчали особливості поширення БРМЗ в умовах великого промислового регіону. Для цього весь контингент хворих на БРМЗ (n=150) поділили на кілька груп залежно від місця їх проживання: 1-ша – м. Запоріжжя (обласний центр); 2-га – близькі до промислового майданчика (м. Запоріжжя) райони Запорізької області (125-кілометрова зона до м. Запоріжжя): Вільнянський, Василівський, Пологівський,

Оріхівський, Новомиколаївський, Гуляйпільський, Кам'янсько-Дніпровський, Токмацький, а також м. Дніпрорудне; 3-тя – м. Енергодар; 4-та – віддалені від промислового майданчика (м. Запоріжжя) райони Запорізької області (200-кілометрова зона до м. Запоріжжя): Бердянський, Мелітопольський, Приморський, Михайлівський.

Було проаналізовано результати імуногістохімічних досліджень хворих на БРМЗ, зокрема за ступенем експресії маркера проліферації Ki-67 залежно від місця проживання. Встановлено тенденцію до збільшення експресії цього маркера при оцінюванні хворих, які проживають у різних районах м. Запоріжжя (від екологічно сприятливих до районів, близьких до великих промислових об'єктів). Так, серед пацієнтів, які проживають у Заводському районі, позитивну та різко позитивну експресію маркера проліферації Ki-67, за результатами імуногістохімічних досліджень, виявлено в 30 і 9 випадках відповідно (табл. 4). Встановлено, що базальноподібний рак молочної залози може бути спровокований станом довілля. Також стан імунної системи хворих на БРМЗ, врешті-решт, впливає на тривалість їх життя. Поширення БРМЗ пов'язане з близькістю проживання пацієнтів до промислового майданчика.

Таблиця 4 – Рівень експресії маркера проліферації Ki-67 у хворих на базальноподібний рак молочної залози, які проживають у різних районах м. Запоріжжя

Код	Район міста	Хворі на БРМЗ, абс. (%)	Експресія Ki-67			
			негативна	слабко позитивна	позитивна	різко позитивна
1	Хортицький	6 (6,19±2,45)	1 (14,29±13,23)	4 (14,29±6,60)	1 (2,27±2,25)	0
2	Комунарський	9 (9,28±2,95)	1 (14,29±13,23)	7 (25,00±8,18)	1 (2,27±2,25)	0
3	Орджонікідзевський	14 (14,43±3,57)	2 (28,57±17,07)	5 (17,86±7,24)	4 (9,09±4,33)	3 (16,67±8,78)
4	Жовтневий	19 (19,59±4,03)	2 (28,57±17,07)	3 (10,71±5,85)	8 (18,18±5,81)	6 (33,33±11,11)
5	Заводський	49 (50,52±5,08)	1 (14,29±13,23)	9 (32,14±8,83)	30 (68,18±7,02)	9 (50,00±11,79)
Загалом		97	7	28	44	18

ВИСНОВКИ. 1. Встановлено особливості перебігу базальноподібного раку молочної залози залежно від наявності Ki-67. Пацієнти з низьким рівнем експресії Ki-67 (0–15 %) живуть удвічі довше порівняно з хворими на базальноподібний рак молочної залози з високим рівнем (>50 %) експресії цього маркера. У пацієнтів з низьким рівнем експресії Ki-67 (за класифікацією Risberg) загальна виживаність сягає 25 місяців і більше.

2. Метастазування у хворих на базальноподібний рак молочної залози залежить від рівня експресії маркера проліферації. При рівні експресії Ki-67 31–100 % метастазування виявлено в 56,80 %.

3. Частота рецидивів у пацієнтів з базальноподібним раком молочної залози пов'язана з рівнем експресії маркера проліферації Ki-67. У хворих, в яких експресія Ki-67 досягла 26–50 і 51–100 %, вона становила 7,40 та 22,22 % відповідно.

4. Частота виникнення базальноподібного раку молочної залози збільшується на 41–44 % у хворих, які проживають у районах м. Запоріж-

жя, близьких до промислових майданчиків. У них спостерігають підвищення експресії маркера проліферації Ki-67 на 45 %.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Molecular portraits of human breast tumours / C. M. Perou, T. Sorlie, M. B. Eisen [et al.] // *Nature*. – 2000. – **406**. – P. 747–752.
2. Basal phenotype identifies a poor prognostic subgroup of breast cancer of clinical importance / E. A. Rakha, D. A. El-Rehim, C. Paish [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 2006. – **42**. – P. 3149–3156.
3. Трижды негативный рак молочной железы: современный взгляд на проблему / Л. А. Сивак, Л. А. Лялькин, Н. Н. Майданевич [и др.] // *Клинич. онкология*. – 2013. – № 3 (11). – С. 52–54.
4. Тюляндин С. А. Тройной негативный рак молочной железы / С. А. Тюляндин, М. Б. Стенина, М. А. Фролова // *Практ. онкология*. – 2010. – **11**, № 4. – С. 247–252.
5. Семиглазов В. Ф. Скрининг рака молочной железы / В. Ф. Семиглазов, В. В. Семиглазов // *Практ. онкология*. – 2010. – **11**, № 2. – С. 63.
6. Факторы риска развития местных рецидивов инвазивного рака молочной железы / И. Б. Щепотин, А. С. Зотов, И. И. Любота [и др.] // *Онкология*. – 2010. – **12**, № 4. – С. 347–350.
7. Prat A. Mammary development meets cancer genomics / A. Prat, C. M. Perou // *Nat. Med.* – 2009. – **15**. – P. 842–844.

REFERENCES

1. Perou, C.M., Sorlie, T., & Eisen, M.B. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406, 747-752.
2. Rakha, E.A., El-Rehim, D.A., & Paish, C. (2006). Basal phenotype identifies a poor prognostic subgroup of breast cancer of clinical importance. *Eur. J. Cancer*, 42, 3149-3156.
3. Sivak, L.A., Lyalkin, L.A., & Maydanevich, N.N. (2013). Trizhdy negativnyy rak molochnoy zhelezy: sovremenny vzglyad na problemu [Thrice negative breast cancer: a modern look at the problem]. *Klinich. onkologiya – Clinical Oncology*, 3 (11), 52-54 [in Russian].
4. Tyulyandin, S.A., Stenina, M.B., & Frolova, M.A. (2010). Troynoy negativnyy rak molochnoy zhelezy [Triple negative breast cancer]. *Prakt. Onkologiya – Practical Oncology*, 11 (4), 247-252 [in Russian].
5. Semiglazov, V.F., & Semiglazov, V.V. (2010). Skrinning raka molochnoy zhelezy [Breast cancer screening]. *Prakt. Onkologiya – Practical Oncology*, 11 (2), 63 [in Russian].
6. Shchepotin, I.B., Zotov, A.S., & Lyubota, I.I. (2010). Faktory riska razvitiya mestnykh retsedivov invazivnogo raka molochnoy zhelezy [Risk factors for local relapse of invasive breast cancer]. *Onkologiya – Oncology*, 12 (4), 347-350 [in Russian].
7. Prat, A., & Perou, C.V. (2009). Mammary development meets cancer genomics. *Nat. Med.*, 15, 842-844.

Т. Ю. Погорелая, С. Н. Пащенко, Н. Ф. Щуров

ЗАПОРОЖСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МОЗ УКРАИНЫ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИГЕНА Ki-67 В ДИАГНОСТИКЕ БАЗАЛЬНОПОДОБНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО РЕГИОНА ЮГО-ВОСТОКА УКРАИНЫ

Резюме

Вступление. Среди всех молекулярно-генетических типов рака молочной железы на долю базальноподобных опухолей приходится 10–24 %. Базальноподобный рак молочной железы характеризуется агрессивным течением. Важное место среди факторов прогноза занимает маркер пролиферации Ki-67.

Цель исследования – определить уровень экспрессии антигена Ki-67 у пациентов с базальноподобным раком молочной железы в условиях крупного промышленного региона юго-востока Украины.

Методы исследования. У 150 больных с базальноподобной формой рака молочной железы и 40 пациентов с другими молекулярно-генетическими типами рака молочной железы был определен уровень экспрессии (по В. Risberg и др.) антигена Ki-67. Экспрессию маркера пролиферации определяли иммуногистохимическим методом.

Результаты и обсуждение. Проанализировано результаты иммуногистохимических исследований больных базальноподобным раком молочной железы, в частности по степени экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в зависимости от места проживания. Установлено тенденцию к увеличению экспрессии

цього маркера при оцінюванні хворих, проживаючих в різних районах г. Запоріжжя (від екологічно благоприємних до районів, які знаходяться близько до великих промислових об'єктів). Маркер проліферації Ki-67 визначався у всіх 150 пацієнтів з різним рівнем експресії. У хворих (40 осіб) з іншими молекулярно-генетичними типами раку молочної залози експресію Ki-67 виявлено в 24 (60,0 %) випадках; в 16 (40,0 %) спостереженнях вона не визначалася; високий рівень експресії встановлено у 2,5 % хворих цієї групи.

Висновки. Встановлено особливості течії базальноподібного раку молочної залози в залежності від наявності Ki-67. Частота його виникнення зростає на 41–44 % у хворих, проживаючих в районах г. Запоріжжя, близьких до промислових площадок. У них спостерігають збільшення експресії маркера проліферації Ki-67 на 45 %. Пацієнти з низьким рівнем експресії Ki-67 (0–15 %) живуть вдвічі довше порівняно з хворими базальноподібним раком молочної залози з високим рівнем (>50 %) експресії цього маркера. У пацієнтів з низьким рівнем експресії Ki-67 (за класифікації Risberg) загальна виживаемість досягає 25 місяців і більше. Метастазування у хворих базальноподібним раком молочної залози залежить від рівня експресії маркера проліферації. При рівні експресії Ki-67 51–100 % метастазування виявлено у 56,80 %. Частота рецидивів у пацієнтів з базальноподібним раком молочної залози пов'язана з рівнем експресії маркера проліферації. У хворих, у яких експресія Ki-67 досягла 26–50 % і 51–100 %, вона становила 7,40 і 22,22 % відповідно.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: базальноподібний рак молочної залози; експресія антигена Ki-67.

T. Yu. Pogorila, S. M. Pashchenko, M. F. Shchurov
ZAPORIZHZHIA MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION

USE OF ANTIGEN Ki-67 IN BASAL-LIKE BREAST CANCER DIAGNOSTICS IN THE CONDITIONS OF LARGE INDUSTRIAL REGION OF SOUTHEAST OF UKRAINE

Summary

Introduction. Along all molecular genetic types of breast cancer, basal-like tumors account 10–24 %. To carry out more proficient monitoring different biological markers that allow detecting the most aggressive tumors were revealed and applied in practice. One of such markers is Ki-67.

The aim of the study – to learn Ki-67 expression in basal-like breast cancers in the conditions of large industrial region of southeast of Ukraine.

Research Methods. Immunohistological researches were held among patients, living in a large industrial place in south-eastern Ukraine. For all patients (150 persons) with basal-like form of mammary gland and for patients with other molecular-genetic forms (40 persons) of cancer of mammary gland analysed the level of expression (by B. Risberg of et al.) of antigen of Ki-67.

Results and Discussion. The results of immunohistochemical studies of patients with breast cancer were analyzed, in particular, according to the degree of expression of the Ki-67 proliferation marker, depending on the place of residence. A tendency was established to increase the expression of the Ki-67 proliferation marker when evaluating patients living in different areas of Zaporizhzhia (from environmentally friendly to areas that are close to large industrial sites). The Ki-67 proliferation marker was determined in all 150 patients with breast cancer with different expression levels. In a group of patients (40 individuals) with other molecular genetic types of breast cancer, the expression of Ki-67 was detected in 24 (60.0 %) cases; in 16 (40.0 %) cases, expression of the Ki-67 proliferation marker was not determined; a high level of expression of Ki-67 was determined in 2.5 % of patients in this group.

Conclusions. It is set features of motion of basal-like breast cancer from the presence of Ki-67. Frequency of origin of basal-like breast cancer rises on 41–44 % for patients, that live in boroughs of Zaporizhzhia, near to the industrial grounds. These patients look after the increase of expression of marker of proliferative of Ki – 67 on 45 %. Patients with a low level of Ki-67 expression (0–15%) live twice as long as patients with breast cancer with a high level (>50 %) of Ki-67 expression. In patients with breast cancer with low expression of Ki-67 (according to the Risberg classification), overall survival reaches 25 months or more. It was determined that the metastasis of patients with basal-like breast cancer depends on the level of expression of the proliferation marker. At a proliferation marker expression level of 51–100 %, metastasis was detected in 56.80 %. The frequency of relapses in patients with breast cancer is associated with the expression level of the proliferation marker Ki-67. The relapse rate in groups where Ki-67 expression reached 26–50 % and 51–100 % is 7.40 % and 22.22 %, respectively.

KEY WORDS: basal-like breast cancer; antigen Ki-67 expression.

Отримано 07.08.19

Адреса для листування: Т. Ю. Погоріла, Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України, вул. Культурна, 177-А, Запоріжжя, 69040, Україна, e-mail: tais-710913@rambler.ru.