

УДК 618.19-006.6:575

Д. А. Бази́ка, О. О. Литви́ненко✉

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ФЕНОТИПИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ, ЇХ ПРОЛІФЕРАТИВНА АКТИВНІСТЬ, СТУПІНЬ РОЗПОВСЮДЖЕНОСТІ І ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВІД АВАРІЇ НА ЧАЕС

Мета: аналіз молекулярно-генетичних фенотипів, їх проліферативної активності, ступеня розповсюдженості та диференціювання пухлин у хворих на рак молочної залози, які постраждали від аварії на ЧАЕС.

Матеріали і методи. Обстежено 96 хворих на рак молочної залози (РМЗ), які зазнали дії іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС. Використовували клінічні, рентгенологічні, інструментальні, морфологічні, імуногістохімічні методи дослідження.

Результати та висновки. У пацієнтів, які зазнали впливу радіаційного випромінювання, частота, з якою зустрічаються молекулярно-генетичні фенотипи РМЗ, дещо відрізняється від загально відомих даних. Так, люмінальний А фенотип діагностовано у 17,7 %, люмінальний В – 56,2 %, Her2/neu експресуючий у 6,2 % та тричі негативний (ТН) фенотип у 19,8 % пацієнтів. Показники проліферативної активності в середньому у хворих з люмінальним А фенотипом були на рівні 12,7 %, люмінальним В – 41,5 %, тричі негативним – 55,6 % та Her2/neu позитивним РМЗ – 32,5 %. У хворих з різними молекулярно-генетичними фенотипами діагностуються різні значення розповсюдженості критеріїв TNM. Метастатичні ураження регіонарних лімфатичних вузлів (ЛВ) діагностовано у 97,9 % пацієнтів, які відносяться до всіх фенотипів РМЗ. Значення Ki-67, що не перевищували 20 %, виявлені у 22,9 % хворих, основна кількість – 17,7 % мали люмінальний А підтип. У 77,1 % хворих значення Ki-67 знаходились за межами 20 %, що свідчить про більш агресивний перебіг захворювання у переважної кількості пацієнтів, до яких відносились хворі з різними молекулярно-генетичними підтипами, крім люмінального А. Високий ступінь диференціювання пухлин молочної залози діагностовано у 8,3 % хворих. Більшість із них (6,2 %) мали люмінальний А фенотип. Помірний ступінь диференціювання виявлено у 65,6 %, де у 43,7 % хворих був люмінальний В Her2/neu негативний фенотип. Низький ступінь диференціювання діагностовано у 26 % пацієнтів, серед яких у 12,5 % діагностовано ТН та у 9,4 % люмінальний В Her2/neu негативний фенотип.

Ключові слова: рак молочної залози; молекулярно-генетичні фенотипи; проліферативна активність; ступінь розповсюдженості; ступінь диференціювання.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2024. Вип. 29. С. 295–310. doi: 10.33145/2304-8336-2024-29-295-310

✉ Литвиненко Олександр Олександрович, e-mail: litvinenko_san@ukr.net

D. A. Bazyka, O. O. Litvinenko✉

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yurii Illienka Str., Kyiv, 04050, Ukraine

MOLECULAR-GENETIC PHENOTYPES OF BREAST CANCER, THEIR PROLIFERATIVE ACTIVITY, DEGREE OF SPREADING AND DIFFERENTIATION IN PATIENTS WHICH WERE SUFFERED BY THE ACCIDENT AT ChNPP

Objective: analysis of molecular genetic phenotypes, their proliferative activity, degree of spread and differentiation of tumors in breast cancer patients affected by the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant.

Materials and methods. 96 breast cancer patients who were exposed to ionizing radiation as a result of the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant were examined. Clinical, radiological, instrumental, morphological, immunohistochemical research methods were used.

Results and conclusions. In patients who have been exposed to radiation, the frequency with which the molecular genetic phenotypes of breast cancer occur is somewhat different from the generally known data. Thus, luminal A phenotype was diagnosed in 17.7 %, luminal B in 56.2 %, HER2/neu expressing in 6.2 % and triple negative (TN) phenotype in 19.8 % patients. Proliferative activity indicators on average in patients with luminal A phenotype were at the level of 12.7 %, luminal B – 41.5 %, triple negative – 55.6 %, and HER2/neu positive breast cancer – 32.5 %. Patients with different molecular genetic phenotypes are diagnosed with different prevalence values of the TNM criteria. Metastatic lesions of regional lymph nodes (LNs) were diagnosed in 97.9 % of patients belonging to all phenotypes of breast cancer. Ki-67 values that did not exceed 20 % were found in 22.9 % of patients, the main number – 17.7 % had the luminal A subtype. In 77.1 % of patients, Ki-67 values were beyond 20 %, which indicates a more aggressive course of the disease in the majority of patients, which included patients with various molecular genetic subtypes, except for luminal A. A high degree of differentiation of mammary gland tumors was diagnosed in 8.3 % of patients. The main number of them, 6.2 %, had the luminal A phenotype. A moderate degree of differentiation was found in 65.6 %, where 43.7 % of patients had a luminal B HER2/neu negative phenotype. A low degree of differentiation was diagnosed in 26 % of patients, among whom 12.5 % were diagnosed with TN, and 9.4 % had a luminal B HER2/neu negative phenotype.

Key words: breast cancer, molecular genetic phenotypes, proliferative activity, degree of spread, degree of differentiation.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2024;29:295-310. doi: 10.33145/2304-8336-2024-29-295-310

ВСТУП

Досягнення методів молекулярної візуалізації, зокрема зчитування та секвенування геному за допомогою техніки мікрочіпів дало можливість вивчити транскрипційну активність геному ракової клітини і отримати індивідуальні експресійні профілі різних пухлин [1–3].

У 2000 році С. Perou [4] використав кластерний аналіз 465 генів, котрі координувались в гібридизованих пробах 8102 мРНК і утворили 5 різних молекулярних підтипів раку молочної залози (РМЗ). Останні розподілились на дві підгрупи з позитивним статусом рецепторів естрогенів, котрі формують люмінальний А і люмінальний В підтипи, одну підгрупу з ампліфікацією гену HER/2-neu (HER/2 по-

INTRODUCTION

The achievement of molecular imaging methods, in particular the reading and sequencing of the genome using microarray technology, made it possible to study the transcriptional activity of the cancer cell genome and obtain individual expression profiles of various tumors [1–3].

In 2000, С. Perou [4] used a cluster analysis of 465 genes, which were coordinated in hybridized samples of 8102 mRNAs and formed 5 different molecular subtypes of breast cancer. The latter were divided into two subgroups with a positive status of estrogen receptors, which form the luminal A and luminal B subtypes, one subgroup with amplification of the HER/2-neu gene (HER/2 positive sub-

✉ Oleksandr O. Litvinenko. e-mail: litvinenko_san@ukr.net

зитивна підгрупа) і одну підгрупу базального типу РМЗ, що характеризується відсутністю експресії рецепторів естрогенів і другого рецептора епідермального фактору росту при відсутності ампліфікації відповідних кодуючих генів. Ще одна підгрупа визначена як некласифікований РМЗ [4].

В роботі Т. Sorlie та співавторів [5] були визначені основні підтипи РМЗ, пов'язані зі змінами в експресійному профілі визначених генів, що беруть участь у розвитку РМЗ. Дослідження були проведені на 78 зразках тканини молочної залози (МЗ), усього піддано аналізу 1753 генів, що дало можливість статистичним методом та за допомогою кластерного ієрархічного аналізу виділити 4 групи хворих ($p < 0,001$): люмінальний А підтип, люмінальний В підтип, базальноподібний (тричі негативний, triple negative) підтип і HER-2+ підтип, кожен з них має різний прогноз і свої перспективні мішені для терапії [5–7].

Молекулярно-генетичні дослідження останніх років дали можливість ідентифікувати декілька молекулярно-генетичних підтипів РМЗ, які відрізняються особливостями перебігу і прогнозу. Однак виконання аналізу генної експресії не завжди є можливим в рутинній клінічній практиці [3, 8–10]. У 2009 році була запропонована спрощена сурогатна модель молекулярно-генетичної класифікації РМЗ, заснована на показниках експресії рецепторів естрогенів (ER), прогестерону (PR), HER2 і рівня проліферативної активності Ki-67. Згідно з міжнародними рекомендаціями наразі виділяють 5 біологічних підтипів РМЗ: люмінальний А (високо диференційовані раки ER+, PR+, HER2-, Ki67 < 20 %), люмінальний В HER2-негативний (низько диференційовані раки ER+, PR±, HER2-, Ki-67 > 20 %), люмінальний В HER2-позитивний (ER+, PR±, HER2+, Ki-67 будь-який), тричі негативний рак (ER-, PR-, HER2-, Ki-67 будь-який), нелюмінальний HER2-позитивний (ER-, PR-, HER2+, Ki-67 будь-який) [11, 12]. Дана класифікація біологічних підтипів пухлин не випадкова. В численних дослідженнях було показано різне прогностичне значення імуногістохімічних характеристик пухлини при РМЗ. Найбільш сприятливим є люмінальний А підтип. Пухлини даного підтипу найчастіше діагностуються у похилому віці, характеризуються повільним ростом, низьким ризиком розвитку рецидивів і смерті від прогресування [13, 14].

МЕТА

Аналіз молекулярно-генетичних фенотипів, їхньої проліферативної активності, ступеня розповсюдже-

group) and one subgroup of the basal type of breast cancer characterized by the absence of estrogen receptor expression and the second epidermal growth factor receptor in the absence of amplification of the corresponding coding genes. Another subgroup is defined as unclassified breast cancer [4].

In the work of T. Sorlie and co-authors [5], the main subtypes of breast cancer were determined, which are associated with changes in the expression profile of certain genes involved in the development of breast cancer. Research was conducted on 78 breast tissue samples, a total of 1,753 genes were analyzed, which made it possible to distinguish 4 groups of patients using statistical methods and cluster hierarchical analysis ($p < 0.001$): luminal A subtype, luminal B subtype, basal-like (triple negative, triple negative) subtype and HER-2+ subtype, each of them has a different prognosis and promising targets for therapy [5–7].

Molecular genetic research in recent years has made it possible to identify several molecular genetic subtypes of breast cancer, which differ in features of course and prognosis. But the analysis of gene expression is not always possible in routine clinical practice [3, 8–10]. In 2009, a simplified surrogate model of molecular genetic classification of breast cancer was proposed, based on the expression indicators of estrogen receptors (ER), progesterone (PR), HER2 and the level of Ki-67 proliferative activity. According to international recommendations, 5 biological subtypes of breast cancer are currently distinguished: luminal A (highly differentiated cancers ER+, PR+, HER2-, Ki-67 < 20 %), luminal B HER2-negative (lowly differentiated cancers ER+, PR±, HER2-, Ki-67 > 20 %), luminal B HER2-positive (ER+, PR±, HER2+, Ki-67 any), triple negative cancer (ER-, PR-, HER2-, Ki-67 any), non-luminal HER2-positive (ER-, PR-, HER2+, Ki-67 any) [11, 12]. This classification of biological subtypes of tumors is not accidental. Numerous studies have shown different prognostic value of immunohistochemical tumor characteristics in breast cancer. The most favorable is the luminal A subtype. Tumors of this subtype are most often diagnosed in old age, are characterized by slow growth, low risk of recurrence and death from progression [13, 14].

OBJECTIVE

Analysis of molecular genetic phenotypes, their proliferative activity, the degree of spread and dif-

ності та диференціювання пухлин у хворих на рак молочної залози які постраждали від аварії на ЧАЕС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 96 пацієнтів зі злякисними новоутвореннями (ЗН) МЗ віком від 32 до 75 років. Мамографічне дослідження виконували у двох проекціях; краніокаудальній прямій і косій боковій. Дослідження проводили з обох боків, незалежно від локалізації підозрілого вогнища, з метою своєчасної діагностики новоутворень з протилежного боку, які можуть мати клінічно безсимптомний перебіг. Мамографічне дослідження виконували за допомогою мамографів Senoqraphe 700T and 800Tsm (фірма GE Medical Systems). Ехографічне дослідження структури МЗ проводили на УЗ-апаратах Nemio XG SSA-580 (фірма Toshiba Medical Systems corporation) лінійними датчиками з частотою 10 МГц. Комп'ютерну томографію виконували на мультidetекторному комп'ютерному томографі 64КТ «LightSpeed VCT» (фірма General Electric). Магнітно-резонансну томографію виконували на магнітно-резонансному томографі «Magnetom Vison Plus 1,5T» (фірма Siemens). Остаточний діагноз при вузлових утвореннях МЗ встановлювали після морфологічного дослідження біоптатів. В основному виконували тонкоголкову трепанобіопсію.

Для трепанобіопсії застосовували спеціальні голки в комплексі з біопсійним пістолетом системи «Magnum», що дає можливість отримати стовпчик тканини, достатній як для гістологічного дослідження, так і для визначення рецепторів естрогенів, прогестерону, а також імуногістохімічного визначення рівня експресії Her-2/neu. Під час даної процедури намагались декілька стовпчиків тканини взяти з різних ділянок новоутворення, як це рекомендується в літературі, що значно покращує якість морфологічної діагностики та імуногістохімічного аналізу. Пункційну біопсію, як було зазначено, виконували за допомогою автоматичної багаторазової біопсії системи «Magnum». Визначення експресії рецепторів естрогенів (RE) прогестерону (RP), білка Her-2/neu, індекса проліферації Ki-67 виконували імуногістохімічним методом з використанням стандартних наборів фірми ДАКО (Denmark). Ступінь експресії Her-2/neu визначали на основі фарбування мембран пухлинних клітин. Результати реакції інтерпретували з використанням якісної оцінки ядерної реакції: негативна «-», слабо позитивна «+», помірно пози-

ferentiation of tumors in breast cancer patients affected by the accident at the Chernobyl nuclear power plant.

MATERIALS AND METHODS

96 patients with malignant neoplasms of the mammary gland, aged from 32 to 75 years, were examined. Mammographic examination was performed in two projections; craniocaudal-straight and oblique-lateral. Research was carried out on both sides, regardless of the localization of the suspicious focus, with the aim of timely diagnosis of neoplasms on the opposite side, which are clinically asymptomatic. Mammographic examination was performed using Senoqraphe 700T and 800Tsm mammographs (GE Medical Systems). Ultrasound examination of the structure of the mammary gland was performed on Nemio XG SSA-580 (Toshiba Medical Systems corporation) ultrasound devices with linear sensors with a frequency of 10 MHz. Computed tomography was performed on a 64 CT multidetector computed tomography «LightSpeed VCT» (General electric company). Magnetic resonance imaging was performed on a «Magnetom Vison Plus 1.5T» magnetic resonance imaging machine (Siemens). The final diagnosis of nodular formations of mammary gland was established after morphological examination of biopsies. Fine-needle trepan biopsy was mainly performed.

For trepanobiopsy, special needles were used in combination with a biopsy gun of the «Magnum» system, which makes it possible to obtain a column of tissue sufficient for histological examination, as well as for the determination of estrogen and progesterone receptors, as well as immunohistochemical determination of the level of Her-2/neu expression. During this procedure, several columns of tissue were taken from different areas of the neoplasm, as recommended in the literature, which significantly improves the quality of morphological diagnosis and immunohistochemical analysis. Puncture biopsy, as mentioned, was performed using the «Magnum» automatic multiple biopsy system. Determination of the expression of estrogen receptors (RE), progesterone (RP), Her-2/neu protein, Ki-67 proliferation index was performed by immunohistochemical method using standard kits from DAKO (Denmark). The degree of Her-2/neu expression was determined based on the staining of tumor cell membranes. The results of the reaction were interpreted using a qualitative evaluation of the nuclear reaction: negative «-»,

тивна «++», виражено позитивна «+++». У випадках експресії Her-2/neu «++» і «+++» матеріал направляли для додаткового дослідження і уточнення рівня експресії з використанням FISH методу (Fluorescence in situ hybridization – флуоресцентна in situ гібридизація), відповідно до сучасних рекомендацій.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз показників молекулярно-генетичних фенотипів у хворих на РМЗ, які постраждали від аварії на ЧАЕС, показав, що люмінальний А фенотип діагностовано у сімнадцяти хворих, що становить – 17,7 % від загальної кількості пацієнтів, які були в дослідженні. Люмінальний В Her2/neu негативний фенотип виявлено у 52, що відповідає 54,2 % пацієнтів. Люмінальний В Her2/neu позитивний фенотип було діагностовано у 2 (2,1 %) хворих даної групи. Таким чином люмінальний В фенотип виявлено у 54 (56,2 %) пацієнтів, які постраждали від аварії на ЧАЕС. Тричі негативний фенотип РМЗ діагностовано у 19 (19,8 %) хворих, та Her2/neu позитивний фенотип виявлено у 6 (6,2 %) хворих. Для більшої наочності розподіл хворих залежно від частоти виявлення молекулярно-генетичного фенотипу представлено на рисунку 1.

Хворі, у яких діагностовано люмінальний А фенотип РМЗ, були віком від 38 до 72 років. Середній вік становив 59 років. Хворі з люмінальним В Her2/neu негативним фенотипом були віком від 32 до 75 років. Середній вік хворих даної підгрупи дорівнював 56,8 року. Вік хворих з люмінальним В Her2/neu позитивним фенотипом знаходився в діапазоні 55–69 років і в середньому відповідав 62 рокам. Взагалі середній вік хворих з люмінальними фенотипами РМЗ становив 56,5 року. Віковий період для хворих з тричі не-

weakly positive «+», moderately positive «++», strongly positive «+++». In cases of Her-2/neu «++» and «+++» expression, the material was sent for additional research and clarification of the expression level using the FISH method (Fluorescence in situ hybridization), in accordance with modern recommendations.

RESULTS AND DISCUSSION

The analysis of molecular genetic phenotypes in breast cancer patients who suffered from the Chernobyl accident showed that the luminal A phenotype was diagnosed in 17 patients, which is 17.7 % of the total number of patients in the study. A luminal B HER2/neu negative phenotype was detected in 52 (54.2 %) patients. Luminal B HER2/neu positive phenotype was diagnosed in 2 (2.1 %) patients of this group. Thus, the luminal B phenotype was detected in 54 (56.2 %) patients, who were affected by the Chernobyl accident. The triple-negative phenotype of BC was diagnosed in 19 (19.8 %) patients, and the HER2/neu positive phenotype was detected in 6 (6.2 %) patients. For greater clarity, the distribution of patients depending on the frequency of detection of the molecular genetic phenotype is presented in Fig. 1.

Patients diagnosed with the luminal A phenotype of breast cancer were aged from 38 to 72 years. The average age was 59 years. Patients with luminal B HER2/neu negative phenotype were aged from 32 to 75 years. The average age of patients in this subgroup was 56.8 years. The age of patients with a luminal B HER2/neu positive phenotype was in the range of 55–69 years and corresponded to 62 years on average. In general, the average age of patients with luminal phenotypes of breast cancer

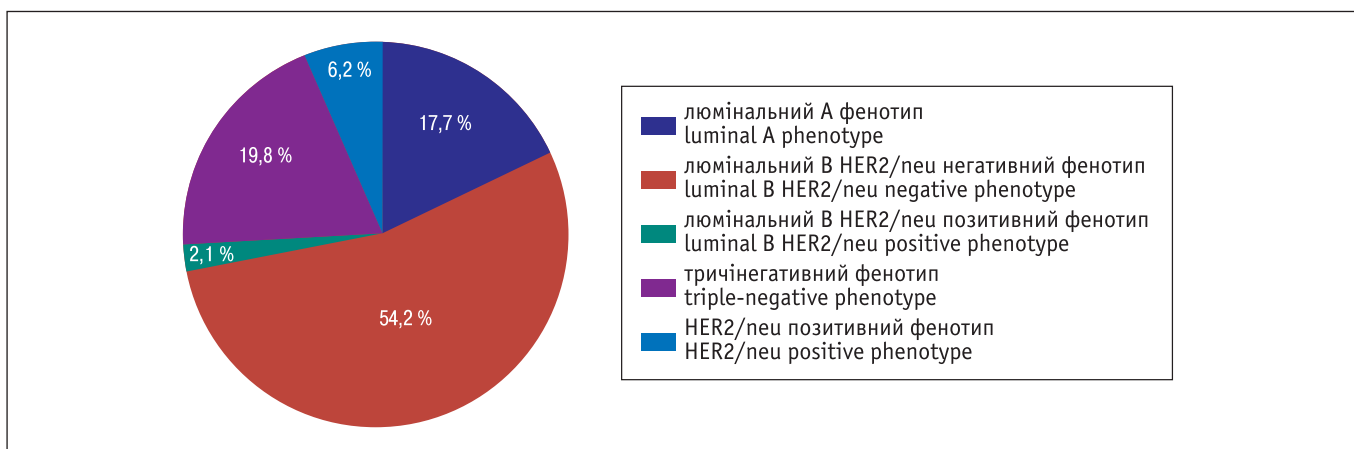


Рисунок 1. Розподіл хворих залежно від частоти виявлення молекулярно-генетичного фенотипу

Figure 1. Distribution of patients depending on the frequency of molecular genetic phenotype detection

гативним фенотипом знаходився в межах 31–71 років і в середньому їх вік дорівнював 47,6 року. Хворі на РМЗ, які мали Her2/neu позитивний фенотип були віком від 34 до 61 років. Середній їх вік знаходився в межах 51 року.

Показники проліферативної активності злоякісних новоутворень у хворих з люмінальним А фенотипом знаходились в межах 5–20 % і в середньому вони становили 12,7 %. У хворих із ЗН, діагностованими як люмінальний В Her2/neu негативний фенотип, цифрові значення індексу проліферативної активності були в межах 15–90 %. В середньому індекс проліферативної активності у них дорівнював 38 %. У хворих з люмінальним В Her2/neu позитивним фенотипом значення Ki-67 були в межах 30–60 % і середньому становили 45 %. Таким чином, значення проліферативної активності пухлин молочної залози у хворих з люмінальними В фенотипами, які постраждали від аварії на ЧАЕС, дорівнювали в середньому 41,5 %. Значення показників проліферативної активності тричі негативних ЗН молочної залози в період діагностики були на рівні від 12 % до 80 %, а в середньому дорівнювали 55,6 %. Her2/neu позитивні форми РМЗ мали значення індексу проліферації – Ki-67 в межах 10–70 %, та в середньому становили 32,5 %. Із зазначеного видно, що вищі показники проліферативної активності ЗН були виявлені у хворих, які мали тричі негативні молекулярно-генетичні форми РМЗ, середні значення яких дорівнювали 55,6 %. За ними за величиною цифрових значень стоять пацієнти з люмінальним В Her2/neu позитивним фенотипом РМЗ, середній рівень Ki-67 у них становив 45 %. Потім за величиною значень Ki-67 ідуть хворі, які мали люмінальні В Her2/neu негативні форми РМЗ – середній рівень Ki-67 у них дорівнював 38 %. На четвертому місці за величиною рівня проліферативної активності пухлинних клітин знаходяться хворі, у яких діагностовано Her2/neu позитивний фенотип РМЗ, цифрові значення пухлин яких дорівнювали в середньому 32,5 %. Пацієнти з люмінальними А фенотипами РМЗ в рейтингу величини рівня проліферативної активності знаходяться на останньому місці з середніми цифровими значеннями індексу проліферації в межах 12,7 %. Для більшої наочності розподіл хворих залежно від цифрових значень величини індексу проліферації Ki-67 і молекулярно-генетичного фенотипу РМЗ представлено на рис. 2.

Порівнюючи середні значення проліферативної активності клітин РМЗ люмінального А фенотипу

was 56.5 years. The age range for patients with a triple negative phenotype ranged from 31 to 71 years and averaged 47.6 years. Patients with breast cancer who had a HER2/neu positive phenotype were aged from 34 to 61 years. Their average age was within 51 years.

Indicators of proliferative activity of malignant neoplasms in patients with luminal A phenotype were in the range of 5–20 % and on average they were 12.7 %. In patients with breast cancer diagnosed as luminal B HER2/neu negative phenotype, the digital values of the proliferative activity index were in the range of 15–90 %. On average, their proliferative activity index was 38 %. In patients with a luminal B HER2/neu positive phenotype, Ki-67 values ranged from 30 % to 60 % and averaged 45 %. Thus, the value of the proliferative activity of breast tumors in patients with luminal B phenotypes who were affected by the accident at the Chornobyl Nuclear Power Plant equaled an average of 41.5 %. The values of indicators of proliferative activity of three-times negative malignant neoplasms of the mammary gland during the period of diagnosis ranged from 12 % to 80 %, and on average equaled 55.6 %. HER2/neu positive forms of breast cancer had the value of the proliferation index – Ki-67 in the range of 10–70 %, and on average was 32.5 %. From the above, it can be seen that the highest rates of proliferative activity of malignant neoplasms were found in patients who had triple negative molecular genetic forms of breast cancer, the average values of which were equal to 55.6 %. They are followed by patients with luminal B HER2/neu positive breast cancer phenotypes, whose average Ki-67 level was 45 %. Then the Ki-67 values are followed by patients who had luminal B HER2/neu negative forms of breast cancer – the average Ki-67 level in them was equal to 38 %. In the fourth city in terms of the level of proliferative activity of tumor cells, there are patients diagnosed with the HER2/neu positive phenotype of breast cancer, the digital values of which tumors were equal to an average of 32.5 %. Patients with luminal A phenotypes of BC in the rating of the level of proliferative activity are in the last place with the average numerical values of the proliferation index within 12.7 %. For greater clarity, the distribution of patients depending on the numerical values of the Ki-67 proliferation index and the molecular genetic phenotype of breast cancer is presented in Fig. 2.

Comparing the average values of the proliferative activity of BC cells of the luminal A phenotype with

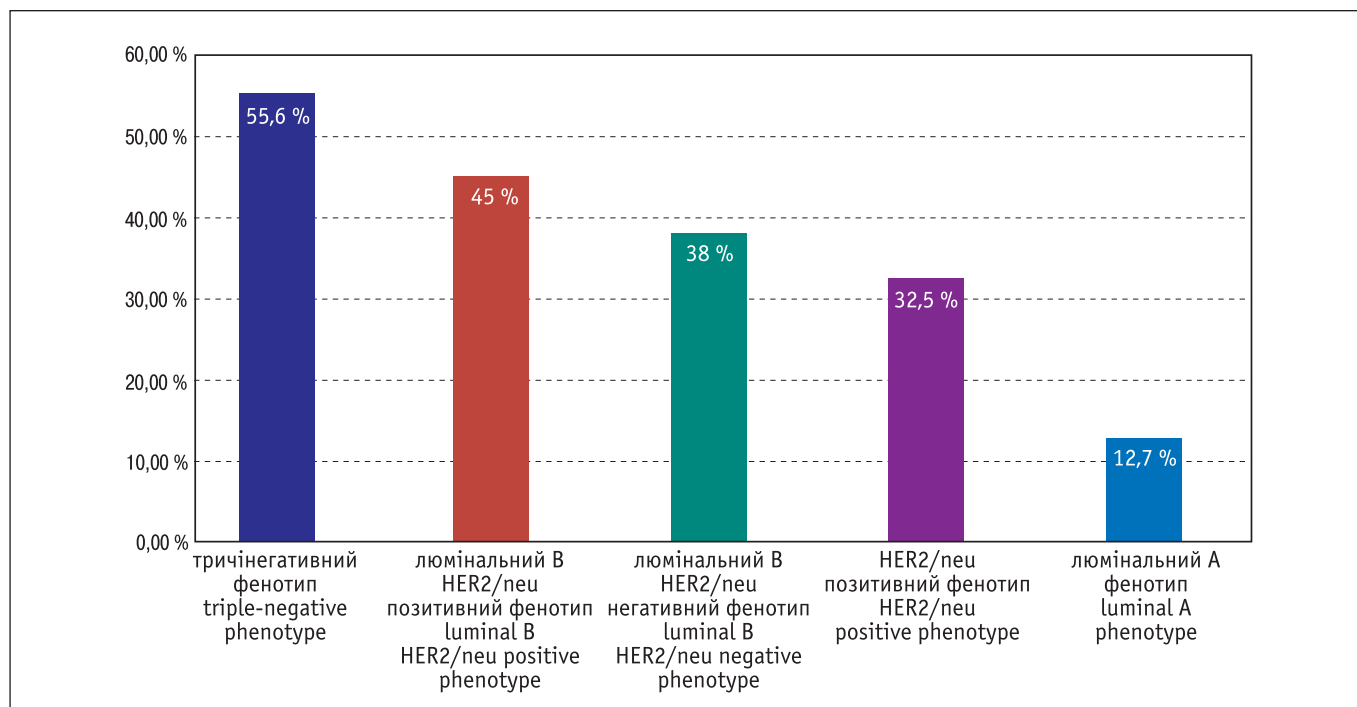


Рисунок 2. Розподіл хворих залежно від цифрових значень величини індексу проліферації – Ki-67 і молекулярно-генетичного фенотипу РМЗ

Figure 2. Distribution of patients depending on the numerical values of the proliferation index – Ki-67 and the molecular genetic phenotype of breast cancer

з іншими фенотипами даного захворювання, слід відмітити, що проліферативна активність інших фенотипів перевищує їх суттєво. Так, цифрові значення показників індексу проліферативної активності тричі негативних пухлин перевищують у 4,4 раза значення люмінального А фенотипу, а люмінальний В Her2/neu позитивний перевищує їх у 3,5 раза, люмінальний В Her2/neu негативний майже у три рази (у 2,99 раза), Her2/neu позитивний фенотип у 2,5 раза. Вказані значення можуть свідчити про те, наскільки більш агресивним може бути перебіг захворювання у пацієнтів з різними молекулярно-генетичними фенотипами порівняно з люмінальним А фенотипом.

Аналіз розподілу хворих на РМЗ люмінального А фенотипу залежно від стадії розповсюдженості пухлинного процесу показав, що стадію T2N0M0 діагностовано лише у 1 хворої, що дорівнює 1,04 % від загальної кількості пацієнтів які були в дослідженні. Стадія пухлинного процесу T2N1M0 діагностована у 7 (7,3 %) хворих. Стадія розповсюдженості процесу, що відповідає критеріям T2N2M0 виявлена у 1 (1,04 %) хворої. Пухлинний процес, що відповідав значенням T3N1M0 встановлено у 7 (7,3 %) хворих, і дисемінований РМЗ, що відповідав критеріям T4N1M1 (метастатичні новоутворення в печінці і кістках скелету), діагностовано у 1 (1,04 %) хворої. Таким чином

other phenotypes of this disease, it should be noted that the proliferative activity of other phenotypes significantly exceeds them. Thus, the digital values of the indices of proliferative activity of triple negative tumors exceed 4.4 times the value of the luminal A phenotype, and luminal B HER2/neu positive exceeds them by 3.5 times, luminal B HER2/neu negative almost three times (in 2.99 times), HER2/neu positive phenotype 2.5 times. The indicated values can indicate how aggressive the course of the disease can be in patients with different molecular genetic phenotypes compared to the luminal A phenotype.

Analysis of the distribution of patients with luminal A phenotype depending on the stage of spread of the tumor process showed that the T2N0M0 stage was diagnosed in only 1 patient, which is equal to 1.04 % of the total number of patients included in the study. The stage of tumor process T2N1M0 was diagnosed in 7 (7.3 %) patients. The stage of spread of the process, which meets the criteria of T2N2M0, was found in 1 (1.04 %) patient. The tumor process corresponding to T3N1M0 values was established in 7 (7.3 %) patients, and disseminated breast cancer corresponding to T4N1M1 criteria (metastatic neoplasms in the liver and bones of the skeleton) was diagnosed in 1 (1.04 %)

люмінальний А фенотип діагностовано у 17 (17,7 %) хворих із різними стадіями розповсюдженості процесу.

Люмінальний В фенотип РМЗ діагностовано, як уже частково зазначалось раніше, у 54 (56,2 %) хворих. Із них у 52 (54,2 %) хворих люмінальний В Her2/neu негативний і у 2 (2,1 %) люмінальний В Her2/neu позитивний фенотип. За стадіями розповсюдженості злоякісні новоутворення розмістились таким чином: критерії T2N0M0 виявлені у 1 (1,04 %) хворої; T2N1M0 – у 26 (27,1 %) хворих; T2N2M0 – у 2 (2,1 %) хворих; T3N1M0 – у 6 (6,2 %) пацієнтів; T3N2M0 – у 2 (2,1 %) хворих; T4N1M0 – у 5 (5,2 %) пацієнтів; T4N2M0 – також у 5 (5,2 %); T4N3M0 – у 5 (5,2 %) пацієнтів. Дві пацієнтки з люмінальним В Her2/neu позитивним фенотипом відносились до стадії T2N1M0. Із наведеного вище видно, що найбільш численну підгрупу хворих, які відносились до даного фенотипу, становили 28 (29,2 %) пацієнтів зі стадіями T2N1M0.

Серед 19 (19,8 %) пацієнтів із тричі негативним (ТН) фенотипом РМЗ, критерії розповсюдженості T2N1M0 діагностовано у 13 (13,5 %) хворих, T3N1M0 у 3 (3,2 %) хворих, T4N1M0 у 1 (1,04 %) пацієнтки, та T4N2M0 – у 2 (2,1 %) жінок. Найбільш розповсюджену підгрупу ТН фенотипу склали пацієнтки з критеріями T2N1M0.

Her2/neu – позитивний фенотип РМЗ встановлено у 6 (6,2 %) хворих. Із них у 4 (4,2 %) хворих ступінь розповсюдженості пухлини відповідав значенням T2N1M0, у 1 (1,04 %) хворої – значенням T3N1M0 і ще у 1 (1,04 %) – критеріям T4N1M0.

Виходячи з вищезазначеного можливо стверджувати, що найбільш часто у нашому дослідженні – у 52,2 % хворих – діагностовано розповсюдженість пухлинного процесу, яка відповідає критеріям T2N1M0 серед усіх загальноприйнятих фенотипів РМЗ. Друге місце належить хворим зі ступенем розповсюдженості процесу T3N1M0, який зустрічається у 17,7 % хворих. Метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів діагностовано у 94 (97,9 %) пацієнтів даного контингенту, які відносяться до всіх фенотипів РМЗ. Винятком є 2 (2,1 %) хворі, у яких діагностовано люмінальні молекулярно-генетичні фенотипи раку і розповсюдженість процесу відповідала критеріям T2N0M0. Для більшої наочності розподіл хворих на РМЗ залежно від молекулярно-генетичного фенотипу та ступеня розповсюдженості пухлинного процесу за критеріями TNM представлено в табл. 1.

patient. Thus, the luminal A phenotype was diagnosed in 17 (17.7 %) patients with various stages of the spread of the process.

Luminal B phenotype of breast cancer was diagnosed, as already partially noted earlier, in 54 (56.2 %) patients. 52 (54.2 %) of them have luminal B HER2/neu negative and 2 (2.1 %) – luminal B HER2/neu positive phenotype. According to the stages of spread, malignant neoplasms were placed as follows; T2N0M0 criteria were found in 1 (1.04 %) patient; T2N1M0 – in 26 (27.1 %) patients; T2N2M0 – in 2 (2.1 %) patients; T3N1M0 in 6 (6.2 %) patients; T3N2M0 – in 2 (2.1 %) patients; T4N1M0 – in 5 (5.2 %) patients; T4N2M0 – also in 5 (5.2 %); T4N3M0 – in 5 (5.2 %) patients. Two patients with a luminal B HER2/neu positive phenotype belonged to the T2N1M0 stage. It can be seen from the above that the largest subgroup of patients belonging to this phenotype was 28 (29.2 %) patients with T2N1M0 stages.

Among 19 (19.8 %) patients with a triple negative (TN) phenotype of breast cancer, T2N1M0 prevalence criteria were diagnosed in 13 (13.5 %) patients, T3N1M0 in 3 (3.2 %) patients, T4N1M0 in 1 patient (1.04 %), and T4N2M0 – in 2 (2.1 %) women. The most common subgroup of TN phenotype was made up of patients with T2N1M0 criteria.

HER2/neu – a positive phenotype of breast cancer was established in 6 (6.2 %) patients. Among them, in 4 (4.2 %) patients, the extent of tumor spread corresponded to T2N1M0 values, in 1 (1.04 %) patient – to T3N1M0 values, and in another 1 (1.04 %) – to T4N1M0 criteria.

Based on the above, it is possible to say that most often in our study – 52.2 % of patients were diagnosed with the spread of the tumor process that meets the T2N1M0 criteria among all the generally accepted phenotypes of breast cancer. The second place belongs to patients with the degree of prevalence of the T3N1M0 process, which occurs in 17.7 % of patients. Metastatic lesion of regional lymph nodes, which was diagnosed in 94 (97.9 %) patients of this contingent, which belong to all phenotypes of breast cancer. The exception is 2 (2.1 %) patients who were diagnosed with luminal molecular genetic phenotypes of cancer and the spread of the process met the T2N0M0 criteria. For greater clarity, the distribution of patients with breast cancer depending on the molecular genetic phenotype and degree of spread of the tumor process according to TNM criteria is presented in Table 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих на РМЗ залежно від молекулярно-генетичного фенотипу та ступеня розповсюдженості пухлинного процесу за критеріями TNM

Table 1

Distribution of patients with breast cancer depending on the molecular genetic phenotype and degree of spread of the tumor process according to TNM criteria

Ступінь розповсюдженості за TNM Prevalence rate according to TNM	Lum A	Lum B Her2/neu (-)	Lum B Her2/neu (+)	ТН	HER2/neu позитивний HER2/neu positive	Усього All
T2N0M0	1 (1,04 %)	1 (1,04 %)				2 (2,1 %)
T2N1M0	7 (7,3 %)	26 (27,1 %)	2 (2,1 %)	13 (13,5 %)	4 (4,2 %)	52 (54,2 %)
T2N2M0	1 (1,04 %)	2 (2,1 %)				3 (3,1 %)
T3N1M0	7 (7,3 %)	6 (6,2 %)		3 (3,1 %)	1 (1,04 %)	17 (17,7 %)
T3N2M0		2 (2,1 %)				2 (2,1 %)
T4N1M0		5 (5,2 %)		1 (1,04 %)	1 (1,04 %)	7 (7,3 %)
T4N2M0		5 (5,2 %)		2 (2,1 %)		7 (7,3 %)
T4N3M0		5 (5,2 %)				5 (5,2 %)
T4N1M1	1 (1,04 %)					1 (1,04 %)
Загалом / Total	17 (17,7 %)	52 (54,2 %)	2 (2,08 %)	19 (19,8 %)	6 (6,2 %)	96 (100 %)

Для вивчення показників рівня проліферативної активності пухлинних клітин у пацієнтів з різними молекулярно-генетичними фенотипами всі пацієнти були розподілені залежно від величини цифрових значень показників проліферативної активності на чотири підгрупи. Першу підгрупу склали хворі, у яких показники індексу проліферації були на рівні до 20 %. Другу підгрупу склали хворі з індексом проліферативної активності від 20 % до 30 %. Третю підгрупу склали пацієнти з показниками Ki-67 в межах 31–50 % і до четвертої підгрупи відносились хворі з індексом проліферативної активності більше 50 %.

Люмінальний А фенотип діагностовано у 17 хворих що становить 17,7 % від загальної кількості пацієнтів. Значення показників активності проліферації у них були в межах від 5 % до 20 %, в середньому знаходились на рівні 12,7 %. Люмінальний В Her2/neu негативний фенотип виявлено 52 (54,2 %) хворих на РМЗ. Лише у 2 (2,1 %) хворих цифрові значення Ki-67 знаходились в межах до 20 % і в середньому становили 12,5 %. Найбільша кількість пацієнтів даного фенотипу мала індекс проліферації в межах 20–30 %, таких пацієнтів було 28 (29,2 %), в середньому їх значення становили 27,3 %. Друге за кількістю місце серед пацієнтів цього фенотипу посідали хворі з даними Ki-67 від 31 % до 50 %. Кількість їх дорівнювала 14 (14,6 %) хворих із середніми значеннями Ki-67 дещо вищими, ніж у попередньої підгрупи, вони відповідали рівню 43,1 %. Значення проліферативної активності вище 50 % діагностовано у 8 (8,3 %) пацієнтів.

To study the indicators of the level of proliferative activity of tumor cells in patients with different molecular genetic phenotypes, all patients were divided into four subgroups depending on the value of the digital values of the indicators of proliferative activity. The first subgroup consisted of patients whose proliferation index was up to 20 %. The second subgroup consisted of patients with an index of proliferative activity from 20 to 30 %. The third subgroup consisted of patients with Ki-67 indicators – 31–50 %, and the fourth subgroup included patients with an index of proliferative activity of more than 50 %.

The luminal A phenotype was diagnosed in 17 patients, which is 17.7 % of the total number of patients, the values of the indicators of proliferation activity in them ranged from 5 % to 20 %, on average they were at the level of 12.7 %. Luminal B HER2/neu negative phenotype was detected in 52 (54.2 %) patients with breast cancer. In only 2 (2.1 %) patients Ki-67 digital values were within 20 %, and on average they were 12.5 %. The largest number of patients of this phenotype had a proliferation index in the range of 20–30 %, there were 28 (29.2 %) such patients, their average value was 27.3 %. Patients with Ki-67 data from 31 % to 50 % occupied the second place among patients with this phenomenon. Their number was 14 (14.6 %) patients with average values of Ki-67 slightly higher than the previous subgroup, which corresponded to the level of 43.1 %. Values of proliferative activity above 50 % were diagnosed in 8 (8.3 %) patients. Their average indicators were significantly higher than in the previous sub-

Середні показники у них були значно вищі, ніж у попередніх підгрупах, і знаходились в межах 65,6 %. Люмінальний В Her2/neu позитивний фенотип встановлено лише у 2 (2,1 %) жінок. У 1 хворої, що становить 1,04 % від загальної кількості хворих, показник Ki-67 відповідав 30 %, і ще у 1 (1,04 %) хворої він дорівнював 60 %. Тричі негативний фенотип встановлено у 19 (19,8 %) хворих. Тільки у 1 (1,04 %) хворої цифрові значення проліферативної активності пухлинних клітин були на рівні 12 %, що відносило її до першої підгрупи – хворих з індексом проліферації до 20 %. Показники індексу проліферації, які знаходились в межах 20–30 %, не зареєстровані у жодного хворого. Натомість значення Ki-67 вище 31 % були у основної кількості хворих. Так, Ki-67 в межах 31–50 % діагностовано у 7 (7,3 %) хворих із середніми його значеннями 42,8 %, а показники Ki-67, що знаходились за межами 50 %, виявлені у 11 (11,4 %) пацієнтів. Her2/neu позитивний молекулярно-генетичний фенотип пухлини встановлено у 6 (6,2 %) пацієнтів. Дві хворі (2,1 %) мали показники Ki-67 які знаходились в межах до 20 %, а в середньому вони дорівнювали 15 %. Одна хвора (1,04 %) мала значення Ki-67, яке дорівнювало 30 %, що й відносило її до другої підгрупи. Значення індексу проліферації в межах 31–50 % діагностовано у 2 (2,1 %) хворих і в середньому вони відповідали 35 %. Показник Ki-67 більше 50 % виявлено у 1 (1,04 %) хворої, він дорівнював 70 %. Розподіл пацієнтів залежно від молекулярно-генетичного фенотипу і показників проліферативної активності представлено у табл. 2, з якої видно, що індекс проліферативної активності, який не перевищує 20 % визначається лише у 22 (22,9 %) пацієнтів. У решти 70 (77,1 %) хворих значення проліферативної активності пухлин МЗ зна-

groups and were within 65.6 %. Luminal B Her2/neu positive phenotype was established in only 2 (2.1 %) women. In 1 patient, which is 1.04 % of the total number of patients, the Ki-67 indicator corresponded to 30 %, and in another 1 (1.04 %) patient it was equal to 60 %. A triple negative phenotype was established in 19 (19.8 %) patients. In only 1 (1.04 %) patient the digital values of the proliferative activity of tumor cells were at the level of 12 %, which referred her to the first subgroup – patients with a proliferation index of up to 20 %. Indicators of the proliferation index, which were in the range of 20–30 %, were not registered in any patient. Instead, Ki-67 values above 31 % were in the main number of patients. Thus, Ki-67 in the range of 31–50 % was diagnosed in 7 (7.3 %) patients with its average values of 42.8 %, and Ki-67 indicators that were beyond 50 % were found in 11 (11.4 %) patients, HER2/neu positive molecular genetic phenotype of the tumor was established in 6 (6.2 %) patients. Two (2.1 %) patients had Ki-67 indicators that were within 20 % and on average they were equal to 15 %. One (1.04 %) patient had a Ki-67 value which was equal to 30 % – which assigned her to the second subgroup. The value of the proliferation index in the range of 31–50 % was diagnosed in 2 (2.1 %) patients, and on average they corresponded to 35 %. The Ki-67 indicator of more than 50 % was found in 1 (1.04 %) patient, which corresponded to the value of 70 %. The distribution of patients depending on the molecular genetic phenotype and indicators of proliferative activity is presented in Table 2. It can be seen that the index of proliferative activity, which does not exceed 20 %, is determined only in 22 (22.9 %) patients. In the remaining 70 (77.1 %) patients, the proliferative activity of mam-

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів залежно від молекулярно-генетичного фенотипу і показників проліферативної активності

Table 2

Distribution of patients depending on the molecular genetic phenotype and indicators of proliferative activity

Значення Ki-67 Ki-67 value	Lum A кількість хворих number of patients	Lum B Her2/neu (-) кількість хворих number of patients	Lum B Her2/neu (+) кількість хворих number of patients	ТН кількість хворих number of patients	HER2/neu (+) кількість хворих number of patients	Усього All
Ki-67 до 20 %	17 (17,7 %)	2 (2,1 %)	–	1 (1,04 %)	2 (2,1 %)	22 (22,9 %)
20–30 %	–	28 (29,2 %)	1 (1,04 %)	–	1 (1,04 %)	30 (31,2 %)
31–50 %	–	14 (14,8 %)	–	7 (7,3 %)	2 (2,1 %)	23 (23,9 %)
> 50 %	–	8 (8,3 %)	1 (1,04 %)	11 (11,4 %)	1 (1,04 %)	21 (21,9 %)
Загалом / Total	17 (17,7 %)	52 (54,2 %)	2 (2,1 %)	19 (19,79 %)	6 (6,25 %)	96 (100 %)

ходились на значно вищих рівнях, що може свідчити про більш агресивний перебіг захворювання у значної кількості хворих з різними молекулярно-генетичними фенотипами.

Для визначення наявності зв'язку молекулярно-генетичного фенотипу зі ступенем диференціювання пухлинних клітин і показників проліферативної активності, всі пацієнти були розподілені залежно від ступеня диференціювання пухлин на три категорії: пацієнти, у яких клітини пухлин були високо диференційовані, тобто мали низький ступінь злоякості і визначаються як високо диференційовані пухлини, – G-1; пацієнти з помірним ступенем диференціювання – G-2; пацієнти низько диференційованими пухлинами, тобто з високим ступенем злоякості, – G-3.

У 17 (17,7 %) хворих з люмінальним А фенотипом РМЗ з високим ступенем диференціювання пухлинних клітин діагностовано у 6 (6,2 %) хворих і помірним – G-2 – у 11, що дорівнює 11,4 % від загальної кількості пацієнтів. Цифрові значення індексу проліферативної активності у пацієнтів з високо диференційованими пухлинами становили в середньому 10,2 %, у пацієнтів з помірно диференційованими новоутвореннями – 14,1 %. Низький ступінь диференціювання пухлинних клітин у даної категорії хворих не діагностовано. Серед 52 (54,2 %) пацієнтів з люмінальним В Her2/neu негативним фенотипом, високий ступінь диференціювання виявлено всього у 1 (1,04 %) хворої з високим індексом проліферативної активності, який дорівнював 60 %. У переважній кількості хворих з даним фенотипом – у 40 (41,7 %), діагностовано помірний ступінь диференціювання клітин пухлини з середніми значеннями Ki-67 35 %. Низький ступінь диференціювання виявлено у 11 (11,4 %) хворих, які мали середні значення проліферативної активності в межах 42 %. Люмінальний В Her2/neu позитивний фенотип діагностовано всього у 2 (2,1 %) хворих, і у них встановлено низький ступінь диференціювання клітин із значеннями Ki-67 в середньому на рівні 45 %. Тричі негативний підтип РМЗ було діагностовано, як вже зазначалось раніше у 19 (19,8 %) хворих. У жодного з пацієнтів не встановлено наявності новоутворень в МЗ з високим ступенем диференціювання. Шість (6,2 %) пацієнтів мали помірний ступінь диференціювання з індексом проліферації, що в середньому дорівнював 46 %, та 13 (13,5 %) пацієнок мали низький ступінь диференціювання клітин РМЗ з індексом проліферації в середньому 64,1 %. Злоякісні новоутворення із Her2/neu позитивним фенотипом діагностовано всь-

mary gland tumors was at significantly higher levels, which may indicate a more aggressive course of the disease in a significant number of patients with different molecular genetic phenotypes.

To determine the presence of a relationship between the molecular genetic phenotype and the degree of differentiation of tumor cells and indicators of proliferative activity, all patients were divided into three categories depending on the degree of tumor differentiation. Patients whose tumor cells were highly differentiated, that is, had a low degree of malignancy and are defined as highly differentiated tumors – G-1. Patients with a moderate degree of differentiation – G-2 and patients with poorly differentiated tumors, that is, with a high degree of malignancy – G-3.

Seventeen (17.7 %) patients with luminal A phenotype of breast cancer with a high degree of differentiation of tumor cells were diagnosed in 6 (6.2 %) patients and moderate – G-2 in 11, which is equal to 11.4 % of the total number of patients. Digital values of the proliferative activity index in patients with highly differentiated tumors averaged 10.2 %, in patients with moderately differentiated neoplasms – 14.1 %. A low degree of differentiation of tumor cells was not diagnosed in this category of patients. Among 52 (54.2 %) patients with a luminal B HER2/neu negative phenotype, a high degree of differentiation was found in only 1 (1.04 %) patient with a high index of proliferative activity equal to 60 %. In the majority of patients with this phenotype – 40 (41.7 %), a moderate degree of differentiation of tumor cells with average values of Ki-67 35 % was diagnosed. A low degree of differentiation was found in 11 (11.4 %) patients, who had average values of proliferative activity in the range of 42 %. The luminal B HER2/neu positive phenotype was diagnosed in only 2 (2.1 %) patients, and they had a low degree of cell differentiation with Ki-67 values at an average of 45 %. Three times the negative subtype of breast cancer was diagnosed, as mentioned earlier, in 19 (19.8 %) of patients. None of the patients had neoplasms in the mammary gland with a high degree of differentiation. Six (6.2 %) patients had a moderate degree of differentiation with an average proliferation index equal to – 46 %, and 13 (13.5 %) patients had a low degree of differentiation of breast cancer cells with an average proliferation index of 64.1 %. Malignant neoplasms with a HER2/neu positive phenotype were diagnosed in only 6 (6.2 %)

ого у 6 (6,2 %) хворих. Новоутворення зі ступенем диференціювання G1 виявлено тільки у 1 (1,04 %) хворої, де індекс проліферації становив 20 %. Диференціювання клітин, що відноситься до G2, діагностовано у 3 (3,1 %) пацієнтів із середніми значеннями Ki-67 38,3 %. Низький ступінь диференціювання – G3 виявлено у 2 (2,1 %) пацієнтів, середні значення показника проліферативної активності у них становили 32,5 %.

Високий ступінь диференціювання пухлин діагностовано лише у восьми – 8,3 % хворих. Шість (6,2 %) хворих – це хворі, які мали люмінальний А фенотип РМЗ. Одна пацієнтка (1,04 %) відносилась до люмінального В HER2/neu негативного фенотипу і 1 (1,04 %) – до HER2/neu позитивного фенотипу. Сім (7,3 %) пацієнтів із 8 (8,3 %) відносились до люмінальних молекулярно-генетичних фенотипів. Найбільш численна категорія хворих – 60 (62,5 %) представлена пацієнтами з помірним ступенем диференціювання пухлин. Серед них люмінальний А фенотип діагностовано у 11 (11,4 %) пацієнтів, люмінальний В HER2/neu негативний підтип у 40 (41,7 %) хворих, тричі негативний у 6 (6,2 %) та HER2/neu позитивний молекулярно-генетичний фенотип – у 3 (3,1 %) жінок. На люмінальні форми РМЗ припадає 51 (53,1 %) хворих даної категорії. Низько диференційовані пухлини – пухлини з високим ступенем злоякісності діагностовано у всіх підтипів РМЗ, крім люмінального А. Так, серед пацієнтів з люмінальним В HER2/neu негативним фенотипом їх діагностовано у 11 (11,4 %) пацієнтів, люмінальним В HER2/neu позитивним – у 2 (2,1 %), пацієнтів з TNPMZ – у 13 (13,5 %) хворих і у пацієнтів з HER2/neu позитивними формами РМЗ у 2 (2,1 %). Таким чином, карциноми, які мають максимально несприятливий прогноз та асоційовані з агресивною поведінкою пухлини діагностовано у 28 (29,1 %) пацієнтів.

Порівнюючи отримані нами дані визначення молекулярно-генетичного фенотипу РМЗ у пацієнтів, які постраждали від аварії на ЧАЕС, з даними генотипування великого об'єму випадків у вітчизняній, європейській і американській популяціях слід зазначити суттєві відмінності за частотою, з якою вони діагностуються. За даними вітчизняної і закордонної літератури, люмінальний А, люмінальний В, HER2/neu позитивний і базально-подібний тип РМЗ становить 40–60, 20–30, 10–20 та 15–20 % відповідно [3, 15–19]. В нашому дослідженні люмінальний А фенотип діагностовано у 17,7 %, люмінальний В у 56,2 %, HER2/neu

patients. A neoplasm with the degree of differentiation – G1 – was found only in 1 (1.04 %) patient, where the proliferation index was 20 %. Differentiation of cells related to G2 was diagnosed in 3 (3.1 %) patients with average Ki-67 values 38.3 %. A low degree of differentiation – G3 was found in 2 (2.1 %) patients, and the average values of the proliferative activity indicator in them were 32.5 %.

A high degree of tumor differentiation was diagnosed only in 8 (8.3 %) patients. Six (6.2 %) patients are patients who had the luminal A phenotype of breast cancer. One (1.04 %) patient belonged to the luminal B HER2/neu negative phenotype and 1 (1.04 %) belonged to the HER2/neu positive phenotype. Seven (7.3 %) patients out of 8 (8.3 %) belonged to luminal molecular genetic phenotypes. The most numerous category of patients is represented by patients with a moderate degree of differentiation of tumors in the number of 60 (62.5 %) patients. Among them, luminal A phenotype was diagnosed in 11 (11.4 %) patients, luminal B HER2/neu negative subtype in 40 (41.7 %) patients, triple negative in 6 (6.2 %) and HER2/neu positive molecular genetic phenotype in 3 (3.1 %) women. Fifty-one (53.1 %) patients in this category have luminal forms of breast cancer. Low-differentiated tumors – tumors with a high degree of malignancy were diagnosed in all subtypes of breast cancer, except for luminal A. Thus, among patients with a luminal B HER2/neu negative phenotype, 11 (11.4 %) patients were diagnosed with a luminal B HER2/neu positive phenotype in 2 (2.1 %) patients with TNRMZ in 13 (13.5 %) patients and in patients with HER2/neu positive forms of RMZ in 2 (2.1 %). Thus, carcinomas, which have the most unfavorable prognosis and are associated with aggressive tumor behavior, were diagnosed in 28 (29.1 %) patients.

Comparing the data obtained by us on the determination of the molecular genetic phenotype of breast cancer in patients who suffered from the accident at the Chornobyl Nuclear Power Plant with the genotyping data of a large volume of cases in the domestic, European and American populations, significant differences in the frequency with which they are diagnosed should be noted. According to domestic and foreign literature, luminal A, luminal B, HER2/neu positive and basal-like type of breast cancer make up 40–60, 20–30, 10–20 and 15–20 %, respectively [3, 15–19]. In our study, luminal A was diagnosed in 17.7 %, luminal B in 56.2 %, HER2/neu enriched in 6.2 %, and triple negative

збагачений у 6,2 % та тричі негативний (базальний) — у 19,8 % хворих. Пухлини люмінального А типу — це пухлини, в яких переважають залозисті структури, з невираженою клітинною і ядерною атипією, ступінь злоякісності яких відповідає G1–G2, є самим сприятливим молекулярним підтипом серед усіх підтипів РМЗ та характеризується найбільш повільним темпом росту і меншою агресивністю.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз показників молекулярно-генетичних фенотипів у хворих на рак молочної залози, які постраждали від аварії на ЧАЕС, показав, що люмінальний А фенотип діагностовано у 17,7 %, люмінальний В HER2/neu негативний у 54,1 %, люмінальний В HER2/neu позитивний у 2,1 %, HER2/neu позитивний фенотип у 6,2 %, тричі негативний фенотип діагностовано у 19,8 % пацієнтів. Взагалі люмінальний В фенотип був у переважній більшості — 56,3 % даної категорії хворих.
2. Отримані нами дані щодо розподілу молекулярно-генетичних фенотипів серед хворих на РМЗ дещо відрізняються від загальновідомих показників, наведених у вітчизняній та світовій науковій літературі.
3. Показники проліферативної активності злоякісних новоутворень молочної залози у нашому дослідженні становили в середньому у хворих з люмінальним А фенотипом 12,7 %, люмінальним В HER2/neu негативним — 38,0 %, люмінальним В HER2/neu позитивним — 45 %, взагалі з люмінальними В підтипами — 41,5 %, тричі негативним підтипом — 55,6 % та HER2/neu позитивним фенотипом РМЗ — 32,5 %. Самі високі показники проліферативної активності були виявлені у хворих, які мали тричі негативні молекулярно-генетичні фенотипи РМЗ.
4. У хворих з різними молекулярно-генетичними фенотипами РМЗ діагностуються різні значення розповсюдженості критеріїв TNM незалежно від більш сприятливого люмінального А до більш агресивного — тричі негативного фенотипу. Так, у хворих з люмінальним А фенотипом діагностовано розповсюдженість пухлинного процесу від T2N0M0 до T4N1M1. Найчастіше у даного контингенту хворих — 52,2 % — діагностовано розповсюдженість пухлинного процесу, яка відповідає критеріям T2N1M0 серед усіх аналізованих фенотипів РМЗ. Друге місце належить хворим зі ступенем розповсюдженості T3N1M0, який зустрічається у 17,7 % хворих. Метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів діагностовано у 97,9 % пацієнтів, які відносяться до всіх фенотипів РМЗ.

(basal) in 19.8 % of patients. Luminal A type tumors are tumors in which glandular structures predominate, with inexpressive cells and nuclear atypia, the degree of malignancy of which corresponds to G1–G2, is the most favorable molecular subtype among all subtypes of breast cancer and is characterized by the slowest growth rate and less aggressiveness.

CONCLUSIONS

1. Analysis of molecular genetic phenotypes in breast cancer patients affected by the Chernobyl accident showed that luminal A phenotype was diagnosed in 17.7 %, luminal B HER2/neu negative in 54.1 %, luminal B HER2/neu positive in 2.1 %, HER2/neu positive phenotype in 6.2 %, triple negative phenotype diagnosed in 19.8 %. In general, the luminal B phenotype was present in the vast majority — 56.3 % of this category of patients.
2. The data obtained by us regarding the distribution of molecular genetic phenotypes among patients with breast cancer is slightly different from the generally known indicators given in the domestic and international scientific literature.
3. The indicators of proliferative activity of malignant neoplasms of the mammary gland in our study were on average in patients with luminal A phenotype — 12.7 %, luminal B HER2/neu negative — 38.0 %, luminal B HER2/neu positive — 45 %, in general with luminal B subtypes — 41.5 %, triple negative subtype — 55.6 % and HER2/neu positive phenotype of BC — 32.5 %. The highest rates of proliferative activity were found in patients with triple negative molecular genetic phenotypes of breast cancer.
4. Patients with different molecular and genetic phenotypes of breast cancer are diagnosed with different prevalence values of the TNM criteria, regardless of the more benign luminal A to the more aggressive triple negative phenotype. Thus, in patients with the luminal A phenotype, the spread of the tumor process from T1N0M0 to T4N1M1 was diagnosed. Most often, in this contingent of patients — 52.2 % — the spread of the tumor process was diagnosed, which meets the T2N1M0 criteria among all the analyzed phenotypes of breast cancer. The second place belongs to patients with the prevalence of T3N1M0, which occurs in 17.7 % of patients. Metastatic lesions of regional lymph nodes were diagnosed in 97.9 % of patients belonging to all phenotypes of breast cancer.

5. Значення індексу проліферативної активності, які не перевищують 20 %, виявлені у 22,9 % хворих, основна кількість яких – 17,7 % мала люмінальний А фенотип РМЗ. Індекс проліферації в межах 20–30 % діагностовано у 31,2 % хворих, 29,2 % із них – хворі з люмінальним В HER2/neu негативним фенотипом. Рівень проліферативної активності від 31 % до 50 % виявлено у 23,95 % пацієнтів. Переважно це були хворі з люмінальним В HER2/neu негативним фенотипом – 14,6 %, із тричі негативним фенотипом – 7,3 %. У 21,9 % хворих значення проліферативної активності перевищували 50 %, здебільшого це були хворі з тричі негативним – 11,4 % і люмінальним В HER2/neu негативним – 8,3 % фенотипами. У 77,1 % хворих проліферативна активність пухлин знаходилась за межами 20 %, що свідчить про більш агресивний перебіг захворювання у переважної кількості пацієнтів, до яких відносились хворі з різними молекулярно-генетичними фенотипами, крім люмінального А фенотипу.

6. Високий ступінь диференціювання пухлини МЗ діагностовано у 8,3 % хворих. Основна кількість цих хворих – 6,2 % – мала люмінальний А молекулярно-генетичний фенотип. У 65,6 % пацієнтів діагностовано помірний ступінь диференціювання пухлин, де у 43,7 % хворих встановлено люмінальний В HER2/neu негативний, у 14,1 % – люмінальний А, у 7,3 % тричі негативний і у 3,1 % – HER2/neu позитивний фенотип. Низький ступінь диференціювання діагностовано у 26 % пацієнтів, серед яких у переважної кількості – 12,5 % хворих діагностовано тричі негативний, 9,4 % люмінальний В HER2/neu негативний фенотипи. У досліджуваного контингенту жінок превалює рак помірно диференційованого та низько диференційованого ступеня.

5. Values of the index of proliferative activity that do not exceed 20 % were found in 22.9 % of patients, the main number of which – 17.7 % had the luminal A phenotype of breast cancer. A proliferation index in the range of 20–30 % was diagnosed in 31.2 % of patients, 29.2 % of them were patients with a luminal B HER2/neu negative phenotype. The level of proliferative activity from 31 % to 50 % was found in 23.95 % of patients. These were mainly patients with a luminal B HER2/neu negative phenotype – 14.6 % with a triple negative phenotype – 7.3 %. In 21.9 % of patients, the value of proliferative activity exceeded 50 %, mainly these were patients with triple negative – 11.4 % and luminal B HER2/neu negative – 8.3 % phenotypes. In 77.1 % of patients, the proliferative activity of tumors was beyond 20 %, which indicates a more aggressive course of the disease in the majority of patients, which included patients with various molecular genetic phenotypes except for the luminal A phenotype.

6. A high degree of differentiation of the mammary gland tumor was diagnosed in 8.3 % of patients. The main number of these patients – 6.2 % – had a luminal A molecular genetic phenotype. A moderate degree of tumor differentiation was diagnosed in 65.6 % of patients, with luminal B HER2/neu negative in 43.7 %, luminal A in 14.1 %, triple negative in 7.3 %, and HER2/neu positive in 3.1 % phenotype. A low degree of differentiation was diagnosed in 26 % of patients, among whom the majority – 12.5 % of patients were diagnosed with triple negative, 9.4 % luminal B HER2/neu negative phenotypes. Cancer of moderately differentiated and poorly differentiated degree prevails in the studied contingent of women.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- Шапочка Ф. О., Залетюк С. П., Гнидюк М. І. Молекулярно-біологічні особливості раку грудної залози. *Клиническая онкология*. 2013. № 2. С. 138-142.
- Сивак Л. А., Верьовкіна Н. О., Лялькін С. А. Прогностичні фактори при раку грудної залози. Сучасний стан проблеми. *Клиническая онкология*. 2014. № 4. С. 46-49.
- Налєскіна Л.А., Лук'янова Н.Ю., Чехун В.Ф. Молекулярно-генетичні засади клінічної гетерогенності раку молочної залози. *Онкология*. 2017. Т. 19, № 3. С. 171-179.
- Molecular portraits of human breast tumours / C. M. Perou, T. Sorlie, M. B. Eisen. *Nature*. 2000. Vol. 406. P. 747-752.
- Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications / T. Sorlie, C. M. Perou, R. Tibshirani. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. Vol. 98. P. 10869-10874.

REFERENCES

- Shapochka FO, Zaletyuk SP, Hnydyuk MI. [Molecular biological features of breast cancer]. *Clinical Oncology*. 2013;(2):138-142. Ukrainian.
- Sivak LA, Veryovkina NO, Lyalkin SA. [Prognostic factors in breast cancer. The current state of the problem]. *Clinical Oncology*. 2014;(4):46-49. Russian.
- Naleskina LA, Lukyanova NYu, Chahun VF. [Molecular and genetic bases of clinical heterogeneity of breast cancer]. *Oncology*. 2017; 19(3):171-179. Ukrainian.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000 (6797):747-752. doi: 10.1038/35021093.
- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl*

6. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures / P. Wirapati, C. Sotiriou, S. Kunkel et al. *Breast Cancer Res.* 2008. Vol. 10, no. 4. P. R65. doi: 10.1186/bcr2124.
7. Пономарева О. В. Современные представления о возможностях лекарственной терапии пациенток с тройным негативным раком молочной железы (ASCO 2011). *Онкология.* 2011. Т. 13, №.3. С. 214-223.
8. Molecular characterisation of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) breast tumor specimens using a custom S12-gene breast cancer bead array-based platform / M. Abramovitz, B. G. Bawick, S. Willis et al. *Br. J. Cancer.* 2011. Vol. 105, no. 8. P. 1574-1581. doi: 10.1038/bjc.2011.355.
9. Invasive breast cancer: recognition of molecular subtypes / J. D. Strehl, P. L. Wachter, P. A. Fasching et al. *Breast Care (Basel).* 2011. Vol. 6, no. 4. P. 258-264. doi: 10.1159/000331339.
10. A gene expression profile indicative of early stage HER2 targeted therapy response / F. O'Neill, S. F. Madden, M. Clynes et al. *Mol. Cancer.* 2013. Vol. 12. P. 69. doi: 10.1186/1476-4598-12-69.
11. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / S. Senkus, F. Kyriakides, Penault-Llorca et al. *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26, Suppl. 5. P. v8-30. doi: 10.1093/annonc/mdv298..
12. 100_PR Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer / Prat A., M. C. Cheang, M. Martin et al. *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 10, no. 2. P. 203-209. doi: [https://doi.org/10.1016/S0923-7534\(19\)65682-6](https://doi.org/10.1016/S0923-7534(19)65682-6).
13. Analysis of the potent prognostic factors in luminal-type breast cancer / H. S. Kim, I. Park, H. J. Cho et al. *J. Breast Cancer.* 2012. Vol. 15, no. 4. P. 401-406. doi: 10.4048/jbc.2012.15.4.401.
14. Are breast cancer molecular classes predictive of survival in patients with long follow-up? / D. Pracella, S. Bonin, R. Barbazza et al. *Dis. Markers.* 2013. Vol. 35, no. 6. P. 595-605. doi: 10.1155/2013/347073.
15. Імуногістохімічне дослідження для діагностики інфільтративних форм раку молочної залози та визначення молекулярного підтипу в жінок різного віку м. Дніпро / Т. М. Шевченко, П. В. Гадзюк, А. М. Бондар, О. Ю. Говодуха. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 2017. 8(2). С.204-209.
16. Рябчиков Д. Ф., Воротников И. К. Люминальный рак молочной железы. М. : ГЭОТАР - Медиа, 2021. 120 с.
17. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes / J. S. Parker, M. Mullins, M. U. Cheahq et al. *J. Clin. Oncol.* 2009. V.27. P.1161-1166. doi: 10.1200/JCO.22.02511.
18. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology / R. Colomer, I. Aranda-Lopez, J. Albanell et al. *Clin. Acad. Sci USA.* 2001;98(19):10869-10874. doi: 10.1073/pnas.191367098.
6. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: towards a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res.* 2008;10(4):R65. doi: 10.1186/bcr2124.
7. Ponomareva OV. [Modern ideas about the possibilities of drug therapy for patients with triple negative breast cancer (ASCO 2011)]. *Oncology.* 2011;13(3):214-223. Russian.
8. Abramovitz M., Bawick B.G., Willis S, Young B, Catzavelos C, Li Z, et al. Molecular characterization of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) breast tumor specimens using a custom S12-gene breast cancer bead array-based platform. *Br J Cancer.* 2011;105(8):1574-1581. doi: 10.1038/bjc.2011.355.
9. Strehl JD, Wachter PL, Fasching PA, Beckmann MW, Hartmann A. Invasive breast cancer: recognition of molecular subtypes. *Breast Care (Basel).* 2011;6(4):258-264. doi: 10.1159/000331339.
10. O'Neill F, Madden SF, Clynes M, Crown J, Doolan P, Aherne ST, O'Connor R. A gene expression profile indicative of early stage HER2 targeted therapy response. *Mol Cancer.* 2013;12:69. doi: 10.1186/1476-4598-12-69.
11. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, ...; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v8-30. doi: 10.1093/annonc/mdv298.
12. Prat A, Cheang MC, Martin M, Carrasco E, Caballero R, Tyldesley S, et al. 100_PR Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;10(2):203-209. doi: [https://doi.org/10.1016/S0923-7534\(19\)65682-6](https://doi.org/10.1016/S0923-7534(19)65682-6).
13. Kim HS, Park I, Cho HJ, Gwak G, Yang K, Bae BN, et al. Analysis of the potent prognostic factors in luminal-type breast cancer. *J Breast Cancer.* 2012;15(4):401-406. doi: 10.4048/jbc.2012.15.4.401.
14. Pracella D, Bonin S, Barbazza R, Sapino A, Castellano I, Sulfaro S, Stanta G. Are breast cancer molecular classes predictive of survival in patients with long follow-up? *Dis Markers.* 2013;35(6):595-605. doi: 10.1155/2013/347073.
15. Shevchenko TM, Gadzyuk PV, Bondar AM, Govodukha OYu. [Immunohistochemical study for diagnosis of infiltrative forms of breast cancer and determination of molecular subtype in women of different ages in Dnipro]. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 2017;8(2): 204-209. Ukrainian.
16. Ryabchikov DF, Vortnikov IK. [Luminal breast cancer]. Moscow: GEOTAR - Media; 2021. 120 p. Russian.
17. Parker JS, Mullins M, Cheahq MU, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 2023; 10;41(26):4192-4199. doi: 10.1200/JCO.22.02511.
18. Colomer R, Aranda-Lopez I, Albanell J, Garcia-Caballero T, Ciruelos E, Lopez-Garcia MA, et al. Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the

Transl. Oncol. 2017. Vol. 20, no. 7. P. 815-826. doi: 10.1007/s12094-017-1800-5.

19. Biomarkers in breast cancer 2024: an updated consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology / R. Colomer, B. Gonzalez-Farre, A. Bsllesteros et al. *Clin. Transl. Oncol.* 2024). doi: 10.1007/s12094-024-03541-1.

Spanish Society of Pathology. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(7):815-826. doi: 10.1007/s12094-017-1800-5.

19. Colomer R, Gonzalez-Farre B, Bsllesteros A, Peg V, Bermejo B, Perez-Mies B, et al. Biomarkers in breast cancer 2024: an updated consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. *Clin Transl Oncol.* 2024. doi: 10.1007/s12094-024-03541-1.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Бази́ка Димитрій Анатолі́ович, доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, генеральний директор ННЦРМГО, м. Київ

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9982-5990>

Литвиненко Олександр Олександрович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу радіоіндукованих онкологічних захворювань, Інститут клінічної радіології ННЦРМГО, м. Київ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Dimitry A. Bazyka, Doctor of Medical Sciences, Professor, NAMS of Ukraine Academician, NRCRM Director General, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9982-5-5990>

Oleksandr O. Lytvynenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Department of the Radio-Induced Cancer, Clinical Radiology Institute, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 02.09.2024

Received: 02.09.2024