

О.І. Іващук, В.Ю. Бодяка, Ю.Я. Чупровська

Сучасні можливості щодо прогнозу метастатичного поширення раку грудної залози (огляд літератури)

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Одержано 25.04.2018

Прийнято до друку 17.09.2018

У статті наведено сучасні дані щодо прогнозу метастатичного поширення раку грудної залози. Це питання є надзвичайно актуальним сьогодні, оскільки існує необхідність у корекції схеми лікування пацієнта залежно від схильності пухлини до метастатичного поширення. Наведено результати дослідження клінічних, біохімічних, генетичних та морфологічних характеристик раку грудної залози, які мають певний зв'язок із метастатичним поширенням, зазначено їх переваги та недоліки у прогнозі захворювання.

Ключові слова: рак грудної залози; метастатичне поширення; імуногістохімічне дослідження.

Рак грудної залози (РГЗ) займає провідне місце серед усіх злоякісних новоутворень у жінок не тільки України, але й економічно розвинених країн світу. Найвищі показники захворюваності визначають у країнах Західної Європи і США. Кожний рік у світі реєструють більше 5 тис. нових випадків захворювання на РГЗ, що відповідно до світового стандартизованого показника захворюваності на РГЗ становить майже 44% всіх ракових захворювань у жінок. Щороку в Україні понад 5 тис. жінок помирають від цієї недуги. У структурі онкологічної захворюваності в Україні РГЗ займає перше місце, оскільки щорічно реєструють понад 14 тис. нових випадків РГЗ, серед яких 25% — жінки репродуктивного віку, понад 30% випадків виявляють у занедбаних станах. Рівень захворюваності на РГЗ за останні 10 років зріс майже у 2 рази, а щорічний приріст при цьому становить приблизно 0,4%. Пік захворюваності на цю недугу припадає на вікову категорію жінок від 30 до 54 років [1].

Непокоїть те, що співвідношення між кількістю жінок, які захворіли, і кількістю тих, які померли, в Україні є гіршим, ніж у розвинених країнах світу, що робить цю проблему надзвичайно актуальною.

Ефективність лікування хворих на РГЗ багато у чому залежить від прогнозування метастатичного поширення пухлини, оскільки це безпосередньо впливає на вибір тактики лікування, обсяг оперативного втручання тощо.

У розвитку та поширенні пухлинного процесу грудної залози задіяні надзвичайно складні процеси, про що свідчить велика кількість публікацій, присвячених цій проблемі.

Так, згідно з результатами проведених V.C.Y. Koh та співавторами (2017) досліджень [2] на метастатичне поширення філоїдних (листоподібних) пухлин впливає безпосередньо їхній розмір та наявність гетерологічних елементів. Автори стверджують, що подальші дослідження повинні бути спрямовані на визначення білків-біомаркерів та вивчення геномних аберацій, що у сукупності дасть змогу оцінити метастатичний ризик та ефективність лікування.

Не менш важливе значення у метастатичному поширенні РГЗ має маса тіла пацієнтки. За даними E. Biganzoli та співавторів (2017) [3], у жінок з естрогенпозитивним (ER⁺) РГЗ у період постменопаузи частота рецидивів значно вища при надмірній масі тіла порівняно з іншими ваговими категоріями. Автори довели зростання частоти рецидиву РГЗ у пацієнток з ожирінням.

Проведені дослідження S.C. Moore та співавторів (2018) [4] доводять взаємозв'язок між ризиком розвитку РГЗ з ER⁺ типом та індексом маси тіла пацієнток у постменопаузальний період. Вони встановили, що при підвищенні індексу маси тіла на 5 кг/м² ризик розвитку РГЗ у менопаузальний період зростає приблизно на 14%.

За даними С.М. Грибача та співавторів (2014) [5] встановлено, що у патогенезі РГЗ важливе значення має зростання рівня загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності та ліпопротеїдів дуже низької щільності. Це вказує на те, що корекція метаболічних змін є важливим компонентом для успішного лікування таких пацієнток, особливо у похилому віці.

У проведених дослідженнях Y. Wang та співавторів (2018) [6] описано роль мутації гена *FANCM* у прогресуванні РГЗ. Авторами встановлено, що нижча експресія *FANCM* відмічається у пацієнтів із тричі негативним РГЗ, а вища — при інших типах РГЗ, особливо при люмінальному Б типі.

Н.Ю. Лук'янова та співавтори (2017) [7] встановили гетерогенність експресії білка — Na⁺/I⁻ симпортера (NIS), який впливає на процеси надходження йоду до клітин при розвитку та прогресуванні гормонозалежних злоякісних новоутворень грудної залози. Встановлено залежність експресії NIS від стадії захворювання незалежно від підтипу РГЗ. Відмічено низький рівень експресії NIS у пухлинних клітинах люмінального А РГЗ на тлі низької проліферативної активності, а високий рівень експресії білка NIS — при люмінальному Б типі на тлі високої проліферативної активності. Встановлено, що загальна виживаність у хворих на люмінальний Б тип РГЗ є значно гіршою за наявності у пухлинах експресії білка NIS.

Проведені Y. Zhong та співавторами (2014) дослідження [8] показали зв'язок між метастатичним поширенням або рецидивом РГЗ та підвищеною експресією альдегіддегідрогенази-1.

За результатами досліджень P. Li та співавторів (2017) [9] доведено, що рівень трансмембранного протеїну (klotho-α) пов'язаний з прогресуванням та регіонарним метастазуванням інвазивної протокової карциноми. Встановлено зниження рівня експресії klotho-α у тканинах інвазивної протокової карциноми порівняно з рівнем експресії трансмембранного протеїну тканин перитуморозної ділянки.

У результаті імуногістохімічного дослідження ракової пухлини грудної залози вивчено мутацію *PALB2*, де найбільш виражена експресія відмічалася у клінічних випадках як з регіонарними, так і віддаленими метастазами та була пов'язана з високою частотою смертності [10].

Значення рівня експресії маркера CD10 при РГЗ вивчено T. Louhichi та співавторами (2018) [11] і N.A. Makresov та співавторами (2007) [12]. Дослідники стверджують, що більш виражена експресія частіше виявляється при РГЗ з метастазами у лімфатичних вузлах. Ними встановлено, що рівень експресії CD10 суттєво корелює з експресією маркера стовбурових клітин раку.

Як відомо, метастазування РГЗ у кістки виникає внаслідок функціональної взаємодії клітин пухлини з остеобластами.

У зв'язку з цим М. Scimesa та співавтори (2017) [13] поставили за мету визначити роль остеобластних клітин як прогностичного чинника метастатичного поширення РГЗ. Дослідникам встановлено, що мікросередовище РГЗ дуже схоже на мікросередовище кісток, що відкриває нові перспективи на профілактиці метастазів у кістки у хворих на РГЗ.

Також прогноз метастазування РГЗ у кістки здійснюється за допомогою вивчення епітеліально-мезенхімальних та мезенхімально-епітеліальних перехідних ефекторів, які є важливим елементом у цьому патологічному процесі. Ними встановлено, що метастазування первинної пухлини РГЗ у кістки зумовлюють трансформація фактора росту β , інсуліноподібного фактора росту-1, фактор росту тромбоцитів, фактор росту ендотелію судин (VEGF), епідермальний фактор росту (EGF), інтерлейкін-6, -8, -11, -1, матриксні металопротеїнази, інтегрин $\alpha\beta 3$, катепсин К, кісткові морфогенетичні білки, епітеліально-мезенхімальний та мезенхімально-епітеліальний переходи [14].

N. Karucuoglu та співавтори (2015) [15] дослідили взаємозв'язок між CD44, CD24, ALDH1, CD133 та клініко-патологічними параметрами пухлини, таким як стадія, лімфоваскулярна інвазія, розмір пухлини, залучення пахових лімфатичних вузлів, тричі негативний статус. Відомо про зниження експресії CD133 у випадках із більшим розміром ракової пухлини грудної залози, вищою стадією захворювання та лімфоваскулярною інвазією.

У результаті проведених досліджень М. De Brot та співавторів (2012) [16] за участю 140 хворих на тричі негативний чи базальноподібний РГЗ встановлено наявність у 120 осіб вираженої експресії *EZH2*, що також є прогностичним критерієм.

У роботах J. Wang та співавторів (2013) [17] зазначено дані про людський ембріональний білок HuR, який є РНК-зв'язувальним білком, що володіє центральною пухлинно-генною активністю. У результаті дослідження стало відомо про можливість визначення цього білка як маркера ефективності лікування та прогностичної ознаки метастазування. Так, висока експресія HuR пов'язана з більш агресивними формами РГЗ, метастазуванням, що підтверджено у дослідженнях I. Kotta-Loizou та співавторів (2016) [18]. Також цей білок досліджували С. Giaginis та співавтори (2017) [19], які довели взаємозв'язок між підвищенням експресії білка HuR та більшим розміром пухлини, її поширенням. У той час як досліджувана одночасно циклооксигеназа-2 показала вищу експресію лише при люмінальному А типі РГЗ, а також у випадках захворювання зі сприятливим прогнозом.

Згідно з результатами досліджень W.D. Foulkes та співавторів (2004) [20] встановлено, що циклін Е та p27 є незалежними предикторами в уражених лімфатичних вузлах при базальноклітинному *BRCAl*-зв'язаному РГЗ. У зазначеному дослідженні автори підтвердили пряму залежність експресії цитокератину 5/6 із *BRCAl*-зв'язаним РГЗ та поганим прогнозом захворювання.

V. Saha та співавтори (2004) [21] встановили зв'язок білка LEA-135 з агресивними фенотипами та прогнозуванням метастазування РГЗ. Згідно з результатами проведених досліджень висока експресія LEA-135 спостерігається при менш агресивних формах РГЗ. Проте відсутній зв'язок між рівнем експресії білка LEA-135 та розміром пухлини, віком пацієнтки, рецепторним та гормональним статусами.

Не менш важливе значення у прогнозуванні метастатичного поширення РГЗ належить циркулюючим пухлинним клітинам, тобто популяції клітин пухлини, які потрапили у кров'яне русло. Особливої уваги серед циркулюючих пухлинних клітин заслуговують стовбурові пухлинні клітини та клітини, які пройшли епітеліально-мезенхімальну трансформацію. Вважають, що саме ці клітини є основою для розвитку метастазів при перенесенні циркулюючих пухлинних клітин гематогенним шляхом. Виявлення циркулюючих та дисемінованих пухлинних клітин безпосередньо пов'язано з перебігом захворювання. Різниця між циркулюючими та дисемінованими пухлинними

клітинами полягає у тому, що перші виявляються у кровотоці, а другі — у кістковому мозку. При РГЗ у якості маркера циркулюючих пухлинних клітин у крові може бути використаний епітеліальний муцин (MUC1 і MUC2) або мамоглобін [22, 23].

Результати досліджень R. Butti та співавторів (2018) [24] свідчать про роль EGFR (рецептор епідермального фактора росту), висока концентрація якого у раковій пухлині грудної залози безпосередньо пов'язана з вищою агресивністю та поганими клінічними наслідками. EGFR є класичним рецептором тирозинкінази. Відомо чотири його підтипи: EGFR1, EGFR2, EGFR3, EGFR4. Встановлено, що підвищення експресії EGFR1, HER2 або EGFR3 пов'язано зі зниженням виживаності, а зростання рівня EGFR4 — з кращою виживаністю хворих на РГЗ. Підвищення рівня EGFR1, HER2 та EGFR3 асоційоване зі зниженням експресії рецепторів естрогену (ER). У дослідженнях зазначено, що процес ангиогенезу невід'ємний від прогресування РГЗ. VEGF — потужний проангіогенний чинник, який зв'язується з трьома різними типами рецепторів — VEGFR, VEGFR1, VEGFR2. Так, експресія VEGFR1 значно зростає у тканинах пухлин грудної залози порівняно з доброякісними новоутвореннями або здоровими навколишніми тканинами, незалежно від стану метастатичного ураження лімфатичних вузлів. Доведено підвищений рівень VEGFR1 у периферичній крові хворих на РГЗ, що пов'язано з метастазуванням і рецидивом раку і може використовуватися для прогнозування РГЗ із базальноподібним та люмінальними типами захворювання [25].

Отже, на сьогодні прогнозування метастатичного поширення РГЗ залишається недостатньо вивченим питанням сучасної онкології. Існує велика кількість досліджень, які свідчать про взаємозв'язок клінічних, біохімічних, генетичних та морфологічних характеристик пухлини із можливим метастатичним поширенням процесу, проте вони не набули широкого застосування у зв'язку із відсутністю єдиного алгоритму дослідження структури ракової пухлини, специфічності показників тощо.

ВИСНОВОК

Прогноз метастатичного поширення РГЗ є однією із важливих та недостатньо вивчених проблем сучасної онкології, яка потребує подальших досліджень щодо корекції алгоритму оцінки структури пухлини та перитуморозних тканин, має безпосередній вплив на вибір тактики лікування цього захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. та ін. (2017) Рак в Україні, 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Біол. Нац. канцер-реєстру України, 18: 130 с.
2. Koh V.C.Y., Thike A.A., Nasir N.D.M. et al. (2017) Size and heterologous elements predict metastases in malignant phylloides tumours of the breast. *Virchows Arch*, 10: 615–621.
3. Biganzoli E., Desmedt C., Fornili M. et al. (2017) Recurrence dynamics of breast cancer according to baseline body mass index. *Eur. J. Cancer*, 87: 10–20.
4. Moore S.C., Playdon M.C., Sampson J.N. et al. (2018) A metabolomics analysis of body mass index and postmenopausal breast cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.*, 9: 1093.
5. Грибач С.М., Бородай Н.В., Чехун В.Ф. (2014) Особливості ліпідного статусу у людей похилого віку, хворих на рак молочної залози. *Онкологія*, 16(4): 252–256.
6. Wang Y., Wang J., Long F., et al. (2018) Correlation of FANCM expression with clinical factors in luminal B breast cancer. *Breast Cancer*, 10: 841.
7. Лук'янова Н.Ю., Андрієв А.В., Крижанівська А.С., Чехун В.Ф. (2017) Значення експресії симпортера йоду для прогнозування перебігу раку молочної залози різних молекулярних підтипів. *Онкологія*, 19(1): 58–63.
8. Zhong Y., Shen S., Zhou Y. et al. (2014) ALDH1 is a better clinical indicator for relapse of invasive ductal breast cancer than the CD44+/CD24- phenotype. *Med. Oncol.*, 31(3): 864.
9. Li P., Zhao M., Qi X. et al. (2017) Downregulation of klotho β is associated with invasive ductal carcinoma progression. *Oncol. Lett.*, 14(6): 7443–7448.
10. Li J., Li M., Chen P. et al. (2017) High expression of PALB2 predicts poor prognosis in patients with advanced breast cancer. *FEBS Open. Bio.*, 8(1): 56–63.
11. Louhichi T., Saad H., Dhiab M.B. et al. (2018) Stromal CD10 expression in breast cancer correlates with tumor invasion and cancer stem cell phenotype. *BMC Cancer*, 18(1): 49.
12. Makretsov N.A., Hayes M., Carter B.A. et al. (2007) Stromal CD10 expression in invasive breast carcinoma correlates with poor prognosis, estrogen receptor negativity, and high grade. *Mod. Pathol.*, 20(1): 84–89.
13. Scimeca M., Antonacci C., Toschi N. et al. (2017) Breast osteoblast-like cells: a reliable early marker for bone metastases from breast cancer. *Clin. Breast Cancer*, 17: e659–e669.
14. Demirkan B. (2013) The roles of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) and mesenchymal-to-epithelial transition (MET) in breast cancer bone metastasis: potential targets for prevention and treatment. *J. Clin. Med.*, 2(4): 264–282.

15. Kapucuoglu N., Bozkurt K.K., Başpınar Ş. et al. (2015) The clinicopathological and prognostic significance of CD24, CD44, CD133, ALDH1 expressions in invasive ductal carcinoma of the breast: CD44/CD24 expression in breast cancer. *Pathol. Res. Pract.*, 211(10): 740–747.
16. Brot M., Rocha R.M., Soares F.A. et al. (2012) Prognostic impact of the cancer stem cell related markers ALDH1 and EZH2 in triple negative and basal-like breast cancers. *Pathology*, 44(4): 303–312.
17. Wang J., Guo Y., Chu H. et al. (2013) Multiple functions of the RNA-binding protein HuR in cancer progression, treatment responses and prognosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 14(5): 10015–10041.
18. Kotta-Loizou I., Vasilopoulos S.N., Coutts R.H. et al. (2016) Current evidence and future perspectives on HuR and breast cancer development, prognosis, and treatment. *Neoplasia*, 18(11): 674–688.
19. Giaginis C., Sampani A., Kotta-Loizou I. et al. (2017) Elevated Hu-antigen receptor (HuR) expression is associated with tumor aggressiveness and poor prognosis but not with COX-2 expression in invasive breast carcinoma patients. *Pathol. Oncol. Res.*, 14: 631–640.
20. Foulkes W.D., Brunet J.S., Stefansson I.M. et al. (2004) The prognostic implication of the basal-like (cyclin E^{high}/p27^{low}/p53^{high}/glomeruloid-microvascular-proliferation⁺) phenotype of BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res.*, 64(3): 830–835.
21. Saha B., Zhang N., Naritoku W.Y. et al. (2004) LEA-135 expression: its association with a lower risk of recurrence and increased overall survival of patients with lymph node-positive primary invasive breast cancer. *Anticancer Res.*, 24(4): 2391–2400.
22. Зубцов Д.А., Зубцова Ж.И., Лавров А.В. и др. (2012) Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) при раке молочной железе: прогностическая значимость и методы выделения. *Труды МФТИ*, 4(3): 18–25.
23. Currie M.J., Beardsley B.E., Harris G.C. et al. (2013) Immunohistochemical analysis of cancer stem cell markers in invasive breast carcinoma and associated ductal carcinoma in situ: relationships with markers of tumor hypoxia and microvasculature. *Hum. Pathol.*, 44(3): 402–411.
24. Butti R., Das S., Gunasekaran V.P. et al. (2018) Receptor tyrosine kinases (RTKs) in breast cancer: signaling, therapeutic implications and challenges. *Mol. Cancer*, 17: 34.
25. Jouybari L., Saei Ghare Naz M., Sanagoo A. et al. (2018) Toxic elements as biomarkers for breast cancer: a meta-analysis study. *Cancer Manag. Res.*, 10: 69–79.

Современные возможности прогноза метастатического распространения рака грудной железы (обзор литературы)

А.И. Иващук, В.Ю. Бодяка, Ю.Я. Чупровская

Высшее государственное учебное заведение Украины
«Буковинский государственный медицинский университет»,
Черновцы

Резюме. В статье представлены современные данные относительно прогноза метастатического распространения рака грудной железы. Данный вопрос является чрезвычайно актуальным сегодня, так как существует необходимость в кор-

рекции схемы лечения пациента в зависимости от склонности опухоли к метастатическому распространению. Приведенные результаты исследования клинических, биохимических, генетических и морфологических характеристик рака грудной железы имеют определенную связь с метастатическим распространением, указано их преимущества и недостатки в прогнозе заболевания.

Ключевые слова: рак грудной железы; метастатическое распространение; иммуногистохимическое исследование.

Modern possibilities for the forecast of metastatic distribution of breast cancer (review)

I.O. Ivashchuk, V.Y. Bodyaka, Y.Y. Chuprovskaya

Higher State Educational Institution of Ukraine
«Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

Summary. The article presents modern data on the prediction of metastatic breast cancer. This question is extremely relevant in the present, as there is a need for correction of the patient's treatment regimen depending on the tendency of the tumor to be metastatic. The results of the study of clinical, biochemical, genetic and morphological characteristics of breast cancer, which have a certain relation with metastatic distribution, are indicated, their advantages and disadvantages in the prognosis of this disease are indicated.

Key words: breast cancer; metastatic distribution; immunohistochemical study.

Адреса:

Чупровська Юлія Ярославівна
58002, Чернівці, Театральна пл., 2
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
E-mail: Julia_11@bigmir.net

Correspondence:

Chuprovskaya Yulia
2 Theatralna sq., Chernivtsi 58002
Higher State Educational Institution of Ukraine
«Bukovinian State Medical University»
E-mail: Julia_11@bigmir.net