

О.М. Білий^{1,2}, Н.А. Мітряєва¹, М.В. Красносельський^{1,2}, Л.В. Гребіник¹

Вміст ядерного транскрипційного фактора NF-κB у сироватці крові хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози

¹ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків
²Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

Одержано: 15.06.2020

Прийнято до друку: 3.07.2020

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.37-1.26962

Ядерний транскрипційний фактор NF-κB (NF-κB) є одним з найбільш універсальних клітинних регуляторів, які відіграють важливу роль у клітинній проліферації, апоптозі, запаленні, адже він регулює експресію генів, залучених до цих процесів. Регуляція NF-κB сигнальних шляхів порушена при багатьох пухлинах людини, у тому числі й при захворюванні на рак грудної залози (РГЗ). Поєднання онкологічних та запальних процесів, що супроводжуються активацією NF-κB, зумовлює важливість вивчення цього фактора у разі агресивної форми — вторинно-набрякового РГЗ (ВНРГЗ), патогенез якого пов'язаний з канцерогенезом та розвитком запальних процесів. **Мета.** Вивчення вмісту фактора NF-κB у сироватці крові при ВНРГЗ, аналіз взаємозв'язку цього показника зі статусом рецептора естрогену (PE) та Her2/neu пухлини і основними клініко-морфологічними особливостями захворювання. **Матеріали і методи.** У 42 пацієнтів з ВНРГЗ та 45 хворих на РГЗ визначали вміст субодиниці NF-κB1 (p105 → p50) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу. Експресії PE та Her2/neu визначали імуногістохімічним методом в пухлині за загальноприйнятою методикою з використанням моноклонального антитіла. **Результати.** До лікування фактор NF-κB виявлено у 86% пацієнтів з ВНРГЗ (Me=3,76) і в 69% осіб з РГЗ без набряку (Me=1,79), при цьому рівень фактора був вищим при ВНРГЗ в 2,1 раза. Встановлено, що у хворих на ВНРГЗ вміст NF-κB у групі PE(-) вищий, ніж у групі PE(+), а також вищий у групі Her-2/neu(+), порівняно з групою Her-2/neu(-), що підтверджує його взаємозв'язок з агресивністю пухлини. Найвищі значення NF-κB виявлені у хворих на ВНРГЗ з PE(-) + Her-2/neu(+) фенотипом пухлини (медіана 17,5 нг/мл). Достовірного взаємозв'язку NF-κB з віком, менопаузальним статусом, ураженням лімфовузлів, диференціюванням пухлини, розміром пухлини при ВНРГЗ не виявлено. **Висновки.** На підставі отриманих результатів показана гіперсекреція фактора NF-κB у більшості хворих на ВНРГЗ, що свідчить про високий канцерогенний потенціал пухлини та наявність запального компонента. З огляду на викладене можна вважати доцільним при ВНРГЗ визначення NF-κB для додаткової характеристики агресивності пухлинного процесу та індивідуалізації лікування.

Ключові слова: вторинно-набряковий рак грудної залози; ядерний транскрипційний фактор NF-κB; рецептори естрогену; Her2/neu.

1

ВСТУП

Ядерний транскрипційний фактор NF-κB (NF-κB) є одним з найбільш універсальних клітинних регуляторів, які відіграють важливу роль у клітинній проліферації, апоптозі, запаленні, адже він регулює експресію генів, залучених до цих процесів [1–3].

Сімейство NF-κB складається з 5 білків: NF-κB1 (або p105 → p50), NF-κB2 (або p100 → p52), RelA (або p65), RelB, c-Rel. Білки, які входять до складу сімейства NF-κB, гомологічні з онкобілком v-Rel, тому об'єднані у групу NF-κB/Rel. У більшості клітин NF-κB знаходиться в цитоплазмі в неактивному стані за рахунок зв'язування з ним інгібіторних білків класу IκB. У результаті дії прозапальних стимулів, наприклад інтерлейкіну (IL)-1, фактора некрозу пухлини, запускаються шляхи сигнальної транскрипції, що відразу приводить до активації специфічної IκB кінази (IKK). Активація IKK комплексу та наступна деградація IκB дозволяють вивільнити NF-κB [4]. Вивільнений NF-κB переміщується до ядра та зв'язується з κB-сайтами всередині промоторів відповідних генів для активації їх транскрипції [5]. Одним з ключових ефекторних механізмів, що активують NF-κB, є PI3K/Akt — сигнальний шлях [6], основні компоненти якого — фосфатидил інозитол-3-кіназа (PI3K), фосфорилуюче інозитольне кільце в положенні D-3 та серин/треонінова протеїнкіназа B (Akt) [1, 7].

Регуляція NF-κB сигнальних шляхів порушена при багатьох пухлинах людини, у тому числі й при захворюванні на рак грудної залози (РГЗ) [8, 3]. До того ж, у більшості пухлинних клітин NF-κB постійно активована і знаходиться в ядрі. Вста-

новлено, що гіперактивація NF-κB є однією з причин резистентності пухлини до хіміопрепаратів, захищає клітини від апоптозу, підвищує їх проліферативну активність, інвазивний, метастатичний та ангіогенний потенціал [4, 9].

Система універсального фактора транскрипції (NF-κB) та пов'язана з ним система білків, яка поєднана із запальним каскадом, контролює злоякісну трансформацію та її попередження. Балансом сигналів, що активують та інгібують запалення, визначається, наскільки активно система NF-κB залучається до процесу промотора або запобіжника пухлинного росту [10, 11].

Отже, поєднання онкологічних та запальних процесів, що супроводжуються активацією NF-κB, зумовлює важливість вивчення цього фактора у разі агресивної форми — вторинно-набрякового РГЗ (ВНРГЗ), патогенез якого пов'язаний з канцерогенезом та розвитком запальних процесів. Попри застосування комплексного підходу до лікування ВНРГЗ, загальна 5-річна виживаність не перевищує 40%. Невтішні результати комплексного лікування, можливо, зумовлені недостатньо вивченими характеристиками пухлини [12].

Більшу частину доказів, що визначають значення сигнального каскаду NF-κB при РГЗ, отримано в експериментальних системах, втім, існують лише окремі дані щодо експресії цього фактора у клінічних дослідженнях, які потребують подальшого підтвердження.

Цікавим є вивчення взаємодії NF-κB з експресією інших маркерів. Дані літератури свідчать про наявність зв'язку між експресією NF-κB та експресією рецепторами естрогенів (PE) і Her2/neu при РГЗ [13]. Саме стосовно ВНРГЗ ці взаємозв'язки недостатньо вивчені.

Метою дослідження стало вивчення вмісту фактора NF-kB у сироватці крові при ВНРГЗ, аналіз взаємозв'язку цього показника з РЕ та Her2/neu-статусу пухлини і основними клініко-морфологічними особливостями захворювання.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Загалом обстежено 87 хворих на РГЗ, які лікувалися в ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» в період 2015–2019 рр. Усіх пацієнток було обстежено до лікування.

У дослідженні брали участь 42 хворих на ВНРГЗ (T4bN0-3M0) віком 32–73 років (медіана 54,3). Репродуктивна функція була збережена у 18 пацієнток, у 24 відзначена менопауза різної тривалості. За гістологічною будовою протоковий рак діагностовано в 30 осіб (60%), часточковий — у 15 (40%). Новоутворення понад 5 см виявлено у 20 хворих (47,6%), менше 5 см — у 22 (52,4%).

До групи порівняння ввійшли 45 пацієнток віком 31–69 років (медіана 53,4) зі стадією T34N13M0 (місцево-поширений РГЗ без набряку). Репродуктивна функція була збережена у 24, а в 21 хворій відзначена менопауза. За гістологічною будовою протоковий рак виявлено у 33 хворих (73,3%), часточковий — у 12 (26,7%). Пухлину понад 5 см діагностовано у 12 (26,7%), менше 5 см — у 33 (73,3%) пацієнток.

У всіх хворих основної та групи порівняння визначали вміст субдиниці NF-kB1 (p105 → p50) у сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням стандартного набору реактивів «Human NFkB — p105 (Nuclear factor NF-kappa-B p 105 subunit) ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc. USA»). Вимірювання проводили за допомогою напівавтоматичного імуноферментного аналізатора «Immunochem-2100» (США).

Рівні експресії РЕ та Her2/neu визначали імуногістохімічним методом в пухлині за загальноприйнятою методикою з використанням антитіл до РЕ — RTU-ER-6F1, Novocastra (Великобританія); поліклональних кролячих антитіл до онкобілка c-erbB2 (Her-2) — A0485, Дако (Данія). Експресію онкобілка Her-2 оцінювали в балах від 0 до 3+.

Від пацієнтів отримано інформовану згоду на участь у дослідженні. Проведені дослідження схвалені комітетом з медичної етики ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою пакета статистичних програм «Statistica» з використанням непараметричних методів для малих вибірок, дані порівнювали між групами за допомогою критерію Манна — Уїтні. Розбіжності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Коефіцієнт рангової кореляції визначали методом Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У 86% хворих на ВНРГЗ вміст NF-kB в сироватці крові становив 0,04–17,5 нг/мл (медіана — 3,76 нг/мл). У крові 69% пацієнтів групи порівняння значення NF-kB варіювало в межах 0,02–4,3 нг/мл (медіана — 1,79 нг/мл). Таким чином, у хворих на ВНРГЗ рівень ядерного транскрипційного фактора NF-kB у сироватці крові, вірогідно, вищий у 2,1 раза, порівняно зі значенням у хворих на РГЗ без набряку.

Результати аналізу вмісту NF-kB у сироватці крові у хворих на ВНРГЗ, залежно від клініко-морфологічної характеристики, представлені в табл. 1.

Як видно з табл. 1, за даними гістологічного дослідження пухлини у хворих на ВНРГЗ, визначено, що інвазивний протоковий рак відмічали у 60% пацієнтів (медіана NF-kB 3,21 нг/мл), часточковий — у 40% (медіана 2,93 нг/мл). Значущі відмінності між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Оцінка взаємозв'язку між вмістом NF-kB та ураженням лімфовузлів (критерій N) показала, що рівень фактора у сироватці

крові хворих на ВНРГЗ з ураженням лімфовузлів ($n=26$, медіана 5,12 нг/мл) вищий, ніж у пацієнтів без ураження ($n=16$, медіана 3,65 нг/мл), але вірогідних відмінностей між групами не встановлено. Не визначено також відмінностей між віком пацієнток, розміром пухлини, менопаузальним статусом, ступенем диференціювання пухлини та рівнем експресії NF-kB фактора у сироватці крові хворих на ВНРГЗ ($p > 0,05$).

Таблиця 1. Вміст NF-kB у сироватці крові хворих на ВНРГЗ залежно від клініко-морфологічних характеристик захворювання

Показник	n	NF-kB p105, нг/мл
		Me (min; max)
Протоковий	26	3,21 (0,49; 17,5)
Часточковий	10	2,93 (0,04; 11,8)
N-	13	3,65 (0,04; 8,36)
N+	23	5,12 (0,15; 17,5)
Пухлина >5см	16	3,62 (0,04; 17,5)
Пухлина <5см	20	3,06 (0,3; 16,8)
G2	12	2,64 (0,04; 11,8)
G3	24	3,68 (0,12; 17,5)
Вік пацієнтів <50	17	3,41 (0,04; 8,36)
Вік пацієнтів >50	19	3,82 (0,86; 17,5)

Для оцінки взаємозв'язку NF-kB з експресією РЕ та Her-2/neu в пухлині пацієнти з ВНРГЗ були розподілені на групи. У кожній з них визначали рівень NF-kB у сироватці крові (табл. 2).

Таблиця 2. Вміст NF-kB у сироватці крові хворих на ВНРГЗ залежно від експресії РЕ та Her-2/neu в пухлині

Група пацієнтів	n	NF-kB p105, нг/мл
		Me (min; max)
РЕ(+)	27	2,51 (0,04; 8,39)
РЕ(-)	9	8,3* (0,8; 17,5)
Her-2/neu(+)	8	6,27* (0,8; 17,5)
Her-2/neu(-)	28	3,58 (0,04; 11,8)
РЕ(-) +	2	17,15* (16,8; 17,5)
Her-2/neu(+)	21	3,09 (0,04; 8,39)
РЕ(+)	6	3,51 (1,2; 4,1)
Her-2/neu(+)	7	7,9* (0,8; 16,8)
РЕ(-) +		
Her-2/neu(-)		

*Значущість відмінностей вмісту NF-kB у групах відносно розподілу за рецепторним статусом (критерій Манна — Уїтні), $p < 0,05$.

Виявлено, що у 27 хворих (75%) спостерігається РЕ-позитивний статус, а у 9 хворих (25%) — РЕ-негативний. У 8 хворих (22,2%) — Her2/neu-статус був позитивним, а у 28 пацієнтів (77,8%) — негативним.

Дослідження співвідношення рівня NF-kB у сироватці крові хворих на ВНРГЗ з показниками експресії РЕ та Her-2/neu в пухлині показало, що рівень ядерного транскрипційного фактора у групі з РЕ-негативним статусом пухлин був вищим в 3,32 раза порівняно з РЕ(+) ($p < 0,05$), також він був вірогідно вищим у пацієнтів з гіперекспресією Her-2/neu(+) в 1,75 раза ($p < 0,05$), ніж у групі РЕ(+) Her-2/neu(-). Виявлено прямі кореляції між NF-kB та Her-2/neu(+) при ВНРГЗ ($r=0,5$; $p < 0,05$) між NF-kB та РЕ ($r=0,47$; $p < 0,05$).

Найвищі значення NF-kB виявлені у пацієнтів з РЕ(-) + Her-2/neu(+) фенотипом пухлини (медіана 17,5 нг/мл). Отже, можливо припустити, що підвищений рівень NF-kB на тлі деяких особливостей імуногістохімічного статусу пухлин (РЕ(-); Her-2/neu(+)) характеризує її агресивність та є ознакою несприятливого перебігу захворювання. За даними літератури, це узгоджується стосовно агресивності пухлини, яка впливає на транскрипцію генів-мішеней, що пояснює підвищення злоякісності рецепторнегативних пухлин, їх резистентність до хіміотерапії та несприятливий прогноз захворювання [8, 14].

Пухлини з позитивним статусом PE та негативним статусом Her2/neu мають низьке значення рівня NF-kB порівняно з пухлинами з гіперекспресією Her2/neu (3,09 нг/мл проти 6,27 нг/мл), що свідчить про менш агресивний характер пухлинного процесу й узгоджується з даними літератури щодо сприятливого прогнозу при РГЗ [15].

У пацієнтів з пухлинами PE(-) + Her2/neu(-) рівень NF-kB підвищений (7,9 нг/мл), що вказує на агресивний перебіг захворювання ВНРГЗ. Це підтверджується даними інших дослідників відносно підвищеної зчлужності рецепторнегативних пухлин, посилення їх хіміорезистентності та несприятливого прогнозу захворювання [16].

Пухлини з позитивним статусом PE + Her-2/neu, які належать до гібридного підтипу за молекулярною класифікацією, розцінюються як помірно агресивні, що узгоджується з даними літератури щодо прогнозу захворювання. Рівень NF-kB у сироватці крові у пацієнтів даної групи за показниками медіани значно не відрізнявся від такого у групі осіб з PE(+) + Her-2/neu(-). Слід зазначити, що група була нечисленною і гетерогенною за ступенем диференціювання.

Таким чином, підвищення рівня NF-kB у сироватці крові хворих на ВНРГЗ вказує на агресивність пухлинного процесу, особливо виражену у групах пацієнтів з PE(-) та Her2/neu(+).

З огляду на викладене можна вважати доцільним при ВНРГЗ визначення NF-kB для додаткової характеристики агресивності пухлинного процесу та індивідуалізації лікування.

ВИСНОВКИ

1. До лікування фактор NF-kB виявлено у 86% пацієнтів з ВНРГЗ (Me=3,76) і в 69% осіб з РГЗ без набряку (Me=1,79), при цьому рівень фактора був вищим при ВНРГЗ в 2,1 раза.

2. Достовірною взаємозв'язку NF-kB з віком, менопаузальним статусом, ураженням лімфовузлів, диференціюванням пухлини, розміром пухлини при ВНРГЗ не виявлено.

3. Встановлено, що у хворих на ВНРГЗ вміст NF-kB у групі PE(-) вищий, ніж у групі PE(+), а також вищий у групі Her-2/neu(+) порівняно з групою Her-2/neu(-), що підтверджує його взаємозв'язок з агресивністю пухлини.

4. На підставі отриманих результатів показана активація фактора NF-kB у більшості хворих на ВНРГЗ, що свідчить про високий канцерогенний потенціал пухлини та наявність запального компонента.

Конфлікту інтересів, пов'язаних зі статтею немає.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Biswas, D. K., Shi, Q., Baily, S., Strickland, I., Ghosh, S., Pardee, A. B., & Iglehart, J. (2004). NF-kappa B activation in human breast cancer specimens and its role in cell specimens and apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(27), 10137–10142. Retrired from <https://www.pnas.org/content/101/27/10137>.
2. Haitian, L., Weiming, O., & Chuanshu, H. (2006). Inflammation, a Key Event in Cancer Development. *Molecular Cancer Research*, 4(4), 221–233. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0261.
3. Bhat-Nakshatri, P., Sweeney, C. J., & Nakshatri, H. (2002). Identification of signal transduction pathways involved in constitutive NF-kB activation in breast cancer cell. *Oncogene*, 21(13), 2066–2078. doi: 10.1038/sj.onc.1205243.
4. Умезава, К., Ганцев, Ш. Х., Кзыргалин, Ш. Р., Ямиданов, Р. С., Ганцев, К. Ш., Амиров, Р. А., & Логинова, М. В. (2014). Транскрипционный фактор NF-kB как терапевтическая мишень в лечении злокачественных опухолей. *Креативная хирургия и онкология*, 4, 69–75. Восстановлена с <https://cyberleninka.ru/article/n/transkriptsionnyy-faktor-nf-kb-kak-terapevticheskaya-mishen-v-lechenii-zlokachestvennyh-opuholey>.
5. Xia, Y., Shen, S., & Verma, I. M. (2014). NF-kB, an active player in human cancers. *Cancer Immunology Research*, 2(9), 823–830. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0112
6. Li, N., & Karin, M. (2000). Signaling pathways leading to nuclear factor-kappa B activation. *Methods in Enzymology*, 319, 273–279. doi: 10.1016/S0076-6879(00)19027-5
7. Prajoro, Y. W., & Aryandono, T. (2019). The Effect of P-Glycoprotein (P-gp), Nuclear Factor-Kappa B (NF-kB), and Aldehyde Dehydrogenase-1 (ALDH-1) Expression on Metastases, Recurrence and Survival in Advanced Breast Cancer Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 20(5), 1511–1518. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.5.1511
8. Герштейн, Е. С., Платова, А. М., Летягин, В. П., & Кушлинский, Н. Е. (2009). Клинические перспективы исследования ядерного транскрипционного фактора NF-kB при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*, 3–4, 39–42. Восстановлена с <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniicheskie-perspektivy-issledovaniya-yadernogo-transkriptsionnogo-faktora-nf-v-pri-rakemolochnoy-zhelezy>.
9. Montagu, C., Tusquets, I., Ferrer, B., Corominas, J. M., Bellosillo, B., Campas, C., ...Albanell J. (2006). Activation of nuclear factor-kappa B is linked to resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Endocrine-Related Cancer*, 13(2), 607–616. doi: 10.1677/erc.1.01171

10. Karin, M. (2009). NF-kappaB as a Critical Link Between Information and Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1(5), a000141. doi: 10.1101/cshperspect.a000141

11. Prete, A. D., Allavena, P., Santoro, G., Fumarolo, R., Massimiliano M. C., & Mantovani, A. (2011). Molecular pathways in cancer-related inflammation. *Biochemical Medicine*, 21(3), 264–275. doi: 10.11613/bm.2011.036.

12. Robertson, F. V., Bondy, M., Yang, W., Yamauchi, H., Wiggins, S., Kamrudin, S., ...Cristofanilli, M. (2010). Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 60(6), 351–375. doi: 10.3322/caac.20082.

13. Шапочка, Д. О., Залеток, С. П., & Гнидюк, М. І. (2014). Особливості експресії NF-kB та ODC у пухлинах хворих на рак молочної залози з різним молекулярним профілем. *Онкологія*, 16(1), 33–39. Відновлено з http://nbuv.gov.ua/UJRN/OL_2014_16_1_8.

14. Zhang, H. M., Zhang, B. N., Xuan, L. X., & Zhao P. (2009). Clinical characteristics and survival in the operable breast cancer patients with different molecular subtypes. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 31(6), 447–451.

15. Налескіна, Л. А., Лук'янова, Н. Ю., & Чехун, В. Ф. (2017). Молекулярно-генетичні засади клінічної гетерогенності раку молочної залози (огляд літератури). *Онкологія*, 19(3), 171–179. Відновлено з <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/145684>.

16. Щепотин, І. Б., Зотов, А. С., Любота, Р. В., Аникусько, Н. Ф., & Любота, І. І. (2012). Клинико-биологические особенности трижды негативного рака грудной железы. *Клиническая онкология*, 5, 55–58. Восстановлена с <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/2555/cliniko-biologicheskie-osobennosti-trizhdy-negativnogo-raka-grudnoj-zhelezy>.

Содержание ядерного транскрипционного фактора NF-kB в сыворотке крови у больных с вторично-отечным раком грудной железы

А.М. Белый^{1,2}, Н.А. Митряева¹, Н.В. Красносельский^{1,2}, Л.В. Гребиниц¹

¹ГУ «Институт медицинской радиологии и онкологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Резюме. Ядерный транскрипционный фактор NF-kappa-B (NF-kB) является одним из наиболее универсальных клеточных регуляторов, которые играют важную роль в клеточной пролиферации, апоптозе, воспалении, поскольку он регулирует экспрессию генов, вовлеченных в эти процессы. Регуляция NF-kB сигнальных путей нарушена при многих опухолях человека, в том числе и при раке грудной железы (РГЖ). Сочетание онкологических и воспалительных процессов, сопровождающихся активацией NF-kB, предопределяет важность изучения этого фактора в случае агрессивной формы — вторично-отечного РГЖ (ВОРГЖ), патогенез которого связан с канцерогенезом и развитием воспалительных процессов. **Цель.** Изучение содержания фактора NF-kB в сыворотке крови при ВОРГЖ, анализ взаимосвязи этого показателя со статусом рецептора эстрогена (РЭ) и Her2/neu опухоли и основными клинико-морфологическими особенностями заболевания. **Материалы и методы.** У 42 пациентов с ВОРГЖ и 45 больных РГЖ определяли содержание субъединицы NF-kB1 (P105 → p50) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Экспрессии РЭ и Her2/neu определяли иммуногистохимическим методом в опухоли по общепринятой методике с использованием моноклональных антител. **Результаты.** До лечения фактор NF-kB выявлен у 86% пациентов с ВОРГЖ (Me=3,76) и в 69% лиц с РГЖ без отека (Me=1,79), при этом уровень фактора был выше при ВОРГЖ в 2,1 раза. Установлено, что у больных ВНРГЗ содержание NF-kB в группе РЭ выше, чем в группе РЭ(+), а также выше в группе Her-2/neu(+), по сравнению с группой Her-2/neu(-), что подтверждает его взаимосвязь с агрессивностью опухоли. Высокие значения NF-kB выявлены у больных ВОРГЖ с РЭ(-) + Her-2/neu(+) фенотипом опухоли (медiana 17,5 нг/мл). Достоверной взаимосвязи NF-kB с возрастом, менопаузальным статусом, поражением лимфоузлов, дифференцировкой опухоли, размером опухоли при ВНРГЗ не выявлено. **Выводы.** На основании полученных результатов показана гиперсекреция фактора NF-kB у большинства больных ВОРГЖ, что свидетельствует о высоком канцерогенном потенциале опухоли и наличии воспалительного компонента. Учитывая изложенное, можно считать целесообразным при ВОРГЖ определение NF-kB для дополнительной характеристики агрессивности опухолевого процесса и индивидуализации лечения.

Ключевые слова: вторично-отечный рак грудной железы; ядерный транскрипционный фактор NF-каппа В; рецепторы эстрогенов; Her2/neu.

Nuclear transcription factor NF- κ B content in the serum of patients with secondary edematous breast cancer

O.M. Bilyi^{1,2}, N.A. Mitryaeva¹, M.V. Krasnoselskyi^{1,2}, L.V. Grebinyk¹

¹*SU «Institute for Medical Radiology and Oncology by S.P. Grigoriev of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv*
²*Kharkiv National University by V.N. Karazin*

Summary. Nuclear transcription factor NF- κ B (NF- κ B) is one of the most universal cellular regulators that play an important role in cell proliferation, apoptosis, inflammation, because it regulates the expression of genes involved in these processes. Regulation of NF- κ B signaling pathways is impaired in many human tumors, including breast cancer (BC). The combination of oncological and inflammatory processes accompanied by NF- κ B activation makes it important to study this factor in the case of an aggressive form — secondary edematous breast cancer (SEBC), the pathogenesis of which is associated with carcinogenesis and the development of inflammatory processes. **Objective.** To study the content of NF- κ B factor in the serum of SEBC patients, analysis of the relationship of this indicator with ER and Her2/neu-status of the tumor and the main clinical and morphological features of the disease. **Materials and methods.** In 42 patients with SEBC and 45 patients with BC without edema, the content of the NF- κ B1 subunit (p105 → p50) in the blood serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Expression of ER and Her2/neu was determined by immunohistochemical method in the tumor according to conventional methods using 3.76) and in 69 monoclonal antibodies. **Results.** The factor NF- κ B was detected before treatment in 86% of patients with

SEBC (Me=% of people with BC without edema (Me=1.79). The level of the factor was higher in SEBC group in 2,1 times. It was found that in patients with SEBC NF- κ B content in the group ER(-) higher than in the group ER(+), as well as higher in the group Her-2/neu(+), compared with the group Her-2/neu(-), which confirms its relationship with tumor aggressiveness. The highest values of NF- κ B were found in patients with SEBC with ER- + Her-2/neu(+) tumor phenotype (median 17.5 ng/ml). No significant relationship of NF- κ B with age, menopausal status, lymph node involvement, tumor differentiation, tumor size in HPLC was not found. **Conclusions.** Based on the obtained results, hypersecretion of NF- κ B factor is shown in most patients with SEBC, which indicates a high carcinogenic potential of the tumor and the presence of an inflammatory component. In view of the above, it can be considered appropriate for SEBC to determine NF- κ B for additional characterization of the aggressiveness of the tumor process and individualization of treatment.

Key words: secondary edematous breast cancer; nuclear transcription factor NF- κ B; estrogen receptors; Her2/neu.

Адреса:

Гребіник Лідія Володимирівна

61024, Харків, вул. Пушкінська, 82

ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва

Національної академії медичних наук України»

E-mail: radoncol_lab@ukr.net

Correspondence:

Grebinyk Lydia

82 Pushkinskaya str., Kharkov 61024

Grigoriev Institute for Medical Radiology

E-mail: radoncol_lab@ukr.net