

Г.Ф. Мирюсупова¹, Г.А. Хакимов^{1,2}, Н.Р. Шаюсупов²

Возрастные особенности молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы в Республике Узбекистан

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт,

²Ташкентский городской онкологический диспансер, г. Ташкент, Узбекистан

По результатам полученных данных о раке молочной железы (РМЖ) в Республике Узбекистан, помимо роста заболеваемости и смертности от РМЖ среди женского населения, отмечено наличие возрастных особенностей среди пациенток коренного этноса в сторону «омоложения» заболевания при всех молекулярно-биологических (фенотипических) подтипах РМЖ. В рамках возрастных особенностей выявлено преобладание числа случаев наименее благоприятных фенотипов РМЖ среди пациенток коренной народности: Her2/neu гиперэкспрессирующий и трижды негативный подтип РМЖ. Полученные данные позволяют построить так называемый популяционный «портрет» РМЖ на территории Республики, что в свою очередь будет способствовать дальнейшему совершенствованию онкологической помощи женскому населению страны.

Ключевые слова: рак молочной железы, биологические подтипы, возраст

Рак молочной железы в общей структуре онкологической заболеваемости и смертности в Республике Узбекистан в течение последних десятилетий прочно занимает первое место. В 2014 г. доля РМЖ среди всех злокачественных новообразований у женщин составила 23,2% [5]. Рост числа новых случаев РМЖ на территории республики отмечен с 1970 г. — с 421 до 2892 больных в 2015 г. По данным отечественных авторов, РМЖ с наибольшим показателем заболеваемости отмечен у женщин в возрасте 50–59 лет — 18,0; 60–69 лет — 31,2, и у лиц старше 70 лет — 19,3 на 100 000 населения [6].

По результатам эпидемиологических исследований заболеваемость и смертность от РМЖ повышаются с возрастом. Было установлено, что 95% новых случаев РМЖ и 97% смертных исходов приходится на возраст от 40 лет и старше. Наиболее низкая заболеваемость отмечена в возрасте до 35 лет (менее 5% всех случаев РМЖ) [2, 8].

Интересные данные были получены при использовании методики определения вероятности

заболеть РМЖ в течение жизни, при исключении других возможных причин смертности в возрасте от 0 до 74 лет. Было установлено, что в возрасте от 0 до 40 лет риск заболеть РМЖ 1 из 206, от 40 до 60 лет 1 из 27, от 60 до 70 лет 1 из 29, в 70 лет и старше 1 из 15. В целом, оказалось, что на протяжении жизни 1 из 8 американок рискует заболеть РМЖ [2].

В условиях достижений современной онкологии возраст, как один из основных факторов риска развития РМЖ, важен в анализе показателей заболеваемости и смертности от РМЖ в масштабе популяционного анализа и в разрезе молекулярно-биологических подтипов РМЖ. Такой подход к решению проблемы РМЖ позволит перспективно планировать, управлять и оценивать эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий, что в целом будет способствовать совершенствованию онкологической помощи больным РМЖ [4].

Учитывая высокую медицинскую и социально-экономическую значимость в решении проблемы РМЖ на территории Республики Узбекистан, нами было проведено исследование по изучению данной патологии среди лиц некоренного и коренного этноса. В общей сложности в исследование было включено 804 больных РМЖ, получающих лечение на базе Ташкентского городского онкологического диспансера. Пациентки согласно этнической принадлежности были разделены на 2 группы: 1 группа пациентки коренного этноса (узбечки) n=445 (55,3%) и 2 группа — пациентки других народностей n=359 (44,7%). По результатам иммуногистохимического анализа опухоли у больных в обеих группах был изучен гормон-рецепторный статус опухоли (рецепторы эстрогенов и прогестерона), определен уровень экспрессии Her2/neu, а также индекс пролиферативной активности в опухолевой клетке ki67 [11]. Последний показатель в подгруппе больных люминальным РМЖ в 201 случае не был изучен, в связи с чем, в обеих группах выделены пациенты люминальный подтипом РМЖ без гиперэкспрессии Her2/neu, у которых индекс ki67 не определен (табл 1).

Таблица 1. Распределение больных раком молочной железы по иммуногистохимическому подтипу (фенотипу) опухоли и этнической принадлежности (n=804)

Молекулярно-биологический подтип опухоли	Количество			
	1 группа n=445	2 группа N=359	общее число n=804	%
Люминальный А подтип	n=45 10.1%	n=36 10.0%	n=81	10,1
Люминальный В подтип, без гиперэкспрессии Her2/neu	n=77 17.3%	n=84 23.3%	n=161	20
Люминальный В подтип, с гиперэкспрессией Her2/neu	n=42 9.4%	n=23 6.4%	n=65	8
Люминальный подтип, без гиперэкспрессии Her2/neu, ki 67 не определен*	n=115 25.8%	n=86 23.9%	n=201	25
Her2/neu гиперэкспрессирующий подтип	n=44 9.9%	n=36 10.0%	n=80	10
Трижды негативный подтип	n=87 19.5%	n=75 20.8%	n=162	20,1
Люминальный подтип, требующий FISH-реакции**	n=28 6.2%	n=11 3.0%	n=39	4,9
Нелюминальный, требующий FISH-реакции**	n=7 1.5%	n=8 2.2%	n=15	1,9

Примечания:

*- по данным иммуногистохимического анализа опухоли индекс пролиферативной активности опухоли ki 67 не был определен;

** - по данным иммуногистохимического анализа опухоли ответ на гиперэкспрессию Her2/neu 2+, требовалась FISH-реакция, которая не была проведена.

Для детализации молекулярно-биологического подтипа РМЖ в 89 (11,1%) случаев понадобилось проведение FISH — реакции для выявления амплификации гена *serbB2/neu* [10, 12]. Из них в 55 (6,8%) случаях это были больные из 1 группы, 34 (4,2%) — пациентки 2 группы. Из необходимых анализов опухоли, FISH-реакция была выполнена лишь в 35 случаях (39, 3%) —

в 19 (54,3%) из которых подтверждено наличие амплификация гена *serbB2/neu*.

Если сравнивать частоту встречаемости различных фенотипов РМЖ в обеих группах, люминальный В подтип РМЖ с гиперэкспрессией HER2 значительно чаще встречался в 1 группе пациенток — 9,4%, чем во второй — 6,4%. Her2/neu - гиперэкспрессирующий РМЖ с отрицательными гормон-рецепторами почти одинаково часто встречался среди пациенток в обеих группах. Люминальный В подтип без гиперэкспрессии HER2, наоборот, чаще встречался во 2й группе (23.3% против 17.3%, $p<0.05$). Высоко отличается количество больных трижды негативным РМЖ в изученных группах — 19,6% и 20,9% соответственно. При сравнении полученных данных с данными среди европейских женщин частота встречаемости трижды негативным РМЖ — 13,6%, среди пациенток РМЖ в России — 17% [1, 3].

Изучение возраста среди 804 пациентов по декадам, выявило некоторые возрастные особенности встречаемости различных фенотипов подтипов РМЖ на территории республики (табл. 2).

Как указывают данные в табл. 2, были установлены следующие особенности РМЖ по возрастным декадам: в возрасте 20-30 лет и 30-40 лет отмечено наибольшее количество случаев люминальным В подтипом с гиперэкспрессией Her2/neu - 6,2% и 21,5% соответственно. В возрасте 30-40 лет отмечена почти равная частота случаев трижды негативным и Her2/neu-гиперэкспрессирующим РМЖ — 15,4% и 16,3% соответственно. Такие показатели открывают необходимость тестирования на наличие BRCA 1/ BRAC2 мутаций в группах риска среди женщин фертильного возраста [7, 9]. В возрастном промежутке от 40 до 50 лет зарегистрировано наибольшее число случаев РМЖ

Таблица 2. Удельный вес фенотипических подтипов рака молочной железы по возрастным декадам, (n=804)

Молекулярно-биологический подтип рака молочной железы	Возраст больных					
	20-30 лет	30-40 лет	40-50 лет	50-60 лет	60-70 лет	70-80 лет
Люминальный А подтип (n=81)	1,2%	13,6%	24,7%	27,2%	25%	7,4%
Люминальный В подтип, без гиперэкспрессии Her2/neu (n=161)	3,7%	11,8%	33,5%	24,8%	23%	3,1%
Люминальный В подтип, с гиперэкспрессией Her2/neu (n=65)	6,2%	21,5%	21,5%	24,6%	21,5%	4,6%
Люминальный подтип, без гиперэкспрессии Her2/neu, ki 67 не определен* (n=201)	2%	13,4%	26,9%	32,3%	22,4%	3%
Her2/neu гиперэкспрессирующий подтип (n=80)	1,3%	16,3%	28,7%	41,3%	8,7%	3,7%
Трижды негативный подтип (n=162)	3,1%	15,4%	27,8%	32,7%	17,3%	3,7%
Люминальный подтип, требующий FISH-реакции** (n=39)	2,6%	35,9%	25,6%	20,5%	12,8%	2,6%
Нелюминальный, требующий FISH-реакции** (n=15)	0	20%	20%	40%	6,7%	13,3%
Всего (n=804)	2,7%	15,7%	27,7%	30,2%	19,7%	4%

Примечания:

*- по данным иммуногистохимического анализа опухоли индекс пролиферативной активности опухоли ki 67 не был определен;

** - по данным иммуногистохимического анализа опухоли ответ на гиперэкспрессию Her2/neu 2+, требовалась FISH-реакция, которая не была проведена.

люминальным В подтипом без гиперэкспрессии Her2/neu — 33,5%, на ряду с почти равной частотой случаев трижды негативным и Her2/neu-гиперэкспрессирующим РМЖ — 27,8% и 28,7% соответственно. На возрастную декаду 50–60 лет приходится наибольшее число случаев трижды негативным и Her2/neu-гиперэкспрессирующим РМЖ — 32,7% и 41,3% соответственно. Эти показатели свидетельствуют о целесообразности проведения тестирования на наличие BRCA 1/ BRAC2 мутаций при трижды негативном РМЖ независимо от возраста заболевшей пациентки. А высокая частота больных с Her2/neu-позитивным РМЖ в возрасте от 50 лет и старше объясняет отягощенный прогноз заболевания у этих пациентов без дополнений, но и необходимой таргетной (анти-HER2) терапии.

В возрастном промежутке от 70 до 80 лет, зарегистрирована небольшая частота случаев люминального А подтипа РМЖ (7.4%), трижды негативного и Her2/neu-позитивного РМЖ — 3,7%.

Если рассматривать молодой возраст от 20 до 40 лет, у 20,3% у этой группы выявлены трижды негативный РМЖ, что сопоставимо с данными, отражающими общую частоту зарегистрированных случаев данным биологическим подтипом РМЖ в обеих группах (табл. 1).

Полученные данные по возрастным особенностям РМЖ, зарегистрированные на территории республики, свидетельствуют в целом об «омоложении» РМЖ, в Республике Узбекистан, с формированием так называемого «плато» частоты зарегистрированных случаев РМЖ среди женщин в возрасте от 40 до 60 лет (от 27,7% до 30,2%).

В табл. 3 представлены возрастные характеристики пациентов в двух группах. Представлены некоторые особенности заболеваемости РМЖ среди пациентов коренного этноса: при всех молекулярно-биологических подтипах РМЖ средний возраст заболевших был меньше, чем во 2-ой группе. Наибольшая разница в сторону омоложения среди пациентов 1 группы зарегистрирована при наименее благоприятных по течению и прогнозу фенотипах РМЖ: Her2/neu позитивном и трижды негативном подтипах РМЖ (46,6±7,4 и 48,4±12 лет). Среди пациентов 2-ой группы средний возраст, зарегистрированный среди больных с люминальным В подтипом с гиперэкспрессией Her2/neu равнялся 49,5±13,5 лет.

У пациентов с люминальным В подтипом без гиперэкспрессии Her2/neu среди больных коренного этноса средний возраст равнялся 49,6±12 лет, что также указывает на необходимость тестирования пациенток на наличие мутаций в генах BRCA 1/ BRAC2, для проведения необхо-

димых методов профилактики РМЖ как среди заболевших, так и в группах риска среди женщин коренного этноса.

Таблица 3. Средний возраст больных раком молочной железы в различных этнических группах при фенотепических подтипах РМЖ, n=804

Молекулярно-биологический подтип опухоли	Средний возраст больных, лет		
	1 группа	2 группа	в целом в подтипе
Люминальный А подтип	51,8±11	53,8±11,3	52,7±11,1
Люминальный В подтип, без гиперэкспрессии Her2/neu	49,6±12	51,5±10	50,6±11,2
Люминальный В подтип, с гиперэкспрессией Her2/neu	49,5±13,2	49,5±13,5	49,5±13,1
Люминальный подтип, без гиперэкспрессии Her2/neu, ki 67 не определен	51±11,2	52±10,3	51,4±10,7
Her2/neu гиперэкспрессирующий подтип	46,6±7,4	53±8,3	49,5±9,6
Трижды негативный подтип	48,4±12	52,4±10,6	50,3±11,4
Люминальный подтип, Нуждающиеся FISH- реакции	46,3±11,2	48,2±11,8	46,8±11,1
Нелюминальный, Нуждающиеся FISH- реакции	45,3±10,2	55,5±15	50,7±13,1

Среди пациентов РМЖ, нуждающихся в проведении FISH-реакции на этапе иммуногистохимического анализа опухоли (HER2[2+]), также наибольшее число случаев зарегистрировано среди больных коренного населения, с явной тенденцией к «омоложению» (45,32%).

По результатам полученных данных о РМЖ в Республике Узбекистан помимо роста заболеваемости и смертности от РМЖ среди женского населения, отмечено наличие возрастных особенностей среди пациенток коренного этноса в сторону «омоложения» заболевания при всех молекулярно-биологических (фенотепических) подтипах РМЖ. В рамках возрастных особенностей выявлено преобладание числа случаев наименее благоприятных фенотипов РМЖ среди пациенток коренной народности: Her2/neu гиперэкспрессирующий и трижды негативный подтип РМЖ. Полученные данные позволяют построить так называемый популяционный «портрет» РМЖ на территории Республики, что, в свою очередь, будет способствовать дальнейшему совершенствованию онкологической помощи женскому населению страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жукова Л.Г. Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом у российской популяции больных. Клинико-морфологические особенности // Вопр.онкол. — 2015. — № 2. — Т. 61. — С. 189-194.
2. Кампова-Полевая Е.Б., Портной С.М. Актуальные аспекты клинической маммологии. — Москва: Авторская академия, 2014.
3. Поддубная И.В., Колядина И.В., Калашников Н.Д. и соавт. Популяционный «портрет» рака молочной же-

- лезы в России: анализ данных российского регистра // Совр. Онкол. — 2015. — Т. 1. — № 1. — С. 25- 29.
4. Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы: клинико-экспериментальные исследования // Вопр.онкол. — 2016. — Т. 62. — № 2. — С. 208-213.
 5. Статистика злокачественных новообразований 2014г. // Евраз.онкол. журн. — 2016. — Т. 4. — № 4. — С. 874- 879.
 6. Худайкулов А.Т., Худайкулов Т.К. Компонентный анализ динамики заболеваемости раком молочной железы населения Узбекистана // Онкология. — 2016. — Т. 1. — № 1. — С. 34-37.
 7. Atchley D.P., Albarracin C.T., Lopez A. et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA- positive and BRCA- negative breast cancer // J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 26. — P. 5367-5374.
 8. Coleman M.P., Quaresma M., Berrito F. et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD) // Lancet Oncol. — 2008. — Vol. 9. — P. 730- 756.
 9. Gonzalez-Angulo A.M., Timms K.M., Liu S. et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor- negative breast cancer // Clin. Cancer Res. — 2011. — Vol. 17. — P. 1082- 1089.
 10. Mithin Vinod Shan, Anne E. Wiktor, Reid G. Meyer, et al. Change in Pattern oh *HER2* Fluorescent in Situ Hybridization (FISH) Results in Breast Cancer Submitted for FISH Testing: Experience of a Reference Laboratory Using US Food and Drug Administration Criteria and American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Guidelines // [http:// jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.61.8983](http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.61.8983)
 11. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumors // Nature. — 2000. — Vol. 406 (6797). — P. 747-752. — DOI: 10.1038/35021093. PMID: 10963602.
 12. Shan S.S., Ketterling R.P., Goets M.P., et al. Impact of American Pathologists guideline recommendation on *HER2* interpretation in breast cancer // Hum.Path. — 2010. — Vol. 41. — P. 103-106.

Поступила в редакцию 24.01.2018 г.

G.F. Miryusupova¹, G.A. Khakimov^{1,2}, N.R. Shayusupov²

Age features of molecular-biological subtypes of breast cancer in the Republic of Uzbekistan

¹Tashkent Pediatric Medical Institute
²Tashkent City Oncology Dispensary
 Tashkent

According to the results of breast cancer data in the Republic of Uzbekistan in addition to the increase in morbidity and mortality from breast cancer among women the presence of age specific features among indigenous women in the direction of “rejuvenating” of the disease with all molecular-biological (phenotypic) subtypes of breast cancer were marked. Within the framework of age-related features the prevalence of the least favorable phenotypes of breast cancer was found among indigenous women: Her2/neu hyperexpressive and three times negative subtype of breast cancer. The data obtained made it possible to build a so-called population “portrait” of breast cancer on the territory of the Republic, which in turn would contribute to further improvement of cancer care for the female population of the country.

Key words: breast cancer, biological subtypes, age