

DOI 10.31718/2077-1096.19.3.113

УДК [618.19+618.11]-006

Бабенко В.І., Сидоренко М.І., Филенко Б.М., Ройко Н.В., Новосельцева Т.В.

МОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ПОЄДНАНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА РАКУ ЯЄЧНИКА

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Рак молочної залози, як гормонзалежне злоякісне новоутворення, який має високий ризик розвитку синхронної чи метакронної пухлини яєчника. Актуальним є вивчення біологічних характеристик пухлин з метою визначення найбільш адекватного прогнозу та лікування. Тому, метою дослідження було вивчення гістологічних та імуногістохімічних особливостей поєданого раку молочної залози та раку яєчників. Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб жінок з поєднаним захворюванням на рак молочної залози та яєчників незалежно від послідовності їх виникнення з вивченням гістологічних та імуногістохімічних характеристик даних пухлин. Середній вік жінок на момент наявності пухлин обох локалізацій становив 59,5±10,3 років. Первинна пухлина приблизно з однаковою частотою виникала як в молочної залозі, так і в яєчниках. В одному випадку діагностовані пухлини обох локалізацій одночасно при зверненні пацієнтки за медичною допомогою. В середньому проміжок часу між розвитком раку молочної залози та раку яєчників складав 3,3±2,8 років. Гістологічно 93,3 % випадках рак молочної залози представлений інвазивною протоковою карциномою, помірно-диференційованою (7 випадків) низькодиференційованою (6 випадків) та високодиференційованою (2 випадки). Рак яєчника гістологічно представлений низькодиференційованою аденокарциномою (10 випадків), помірнодиференційованим варіантом (3 випадки) та високодиференційованим варіантом (2 випадки). Імуногістохімічно пухлини обох локалізацій характеризувались однотипною експресією досліджуваних маркерів. Грунтуючись на отримані результати, можна стверджувати, що у даних жінок виявляється певна морфологічна та імуногістохімічна закономірність пухлинного процесу в молочної залозі та яєчнику. На основі цих результатів можливо припустити, що пухлини даних локалізацій є взаємопов'язаними процесами, що, ймовірно, носить спадковий характер.

Ключові слова: рак молочної залози, рак яєчника, морфологія, імуногістохімія, спадковість.

Ця робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворень в нормальних, при патології та під впливом зовнішніх факторів» № 0118U004457 (2018-2022).

Вступ

Рак молочної залози (РМЗ) є найпоширенішим онкологічним захворюванням у жінок в розвинених індустріальних країнах. У загальній популяції рак молочної залози розвивається приблизно у 12% жінок [1]. Захворюваність на РМЗ у розвинених країнах складає: Бельгія — 109,2, Данія — 101,1, Франція — 99,7, Ізраїль — 96,8, Італія — 86,3, Канада — 83,2, США — 76,0 на 100 тис. населення [2, 3]. Для порівняння в Україні захворюваність на РМЗ коливається в межах 68,6-69,8, а смертність — 28,9-32,0 на 100 тис. жіночого населення [4, 5, 6].

В останні роки відмічається збільшення частоти полінеоплазій (первинно-множинних злоякісних пухлин, ПМЗП), які характеризуються незалежним виникненням і розвитком у одного хворого двох чи більше злоякісних новоутворень. При цьому можуть вражатися як окремі органи різних систем, так і парні органи або мультицентричне враження одного. Обов'язковою вимогою щодо достовірності множинних пухлин є їхня дійсна первинність, яка найбільш надійно підтверджується відмінностями в гістологічній структурі. [7,8].

Рак молочної залози, як гормонзалежне злоякісне новоутворення, має високий ризик розвитку синхронної чи метакронної пухлини матки (31,6% та 32,0% відповідно), шкіри (26,4% і 29,5%), другої молочної залози (10,5% і 9,9%), яєчників (10,5% та 9,0%) та пухлин інших локалі-

зацій. Серед ПМЗП молочної залози переважають пухлини статевої системи, що обумовлено великою кількістю факторів, як екзогенних, так і ендогенних, включаючи спадковість [9]. Проте, враховуючи складність діагностики множинних пухлин необхідно знати не лише вибірковість їх локалізації і час розвитку, але й патоморфологічні характеристики. Актуальним є також вивчення біологічних характеристик пухлин з метою призначення найбільш адекватного лікування.

Тому, метою дослідження було вивчення гістологічних та імуногістохімічних особливостей поєданого раку молочної залози та раку яєчників у жінок.

Матеріали і методи

Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб жінок, що лікувалися в Полтавському обласному клінічному онкологічному диспансері у період з 2014 по 2018 роки. Для дослідження були відібрані лише випадки поєданого захворювання раку молочної залози та раку яєчників (РЯ) у жінок незалежно від послідовності їх виникнення. Патоморфологічне дослідження проведено на гістологічних препаратах операційного та біопсійного матеріалу цих жінок, забарвлених гематоксиліном і еозинном за стандартними методиками. Зразки були отримані у Полтавському обласному патологоанатомічному бюро.

Дані імуногістохімічних досліджень вивчали шляхом аналізу заплечень, взятих з історій хвороб жінок та амбулаторних карт. До уваги брали

лише імуногістохімічні маркери, які визначались у всіх жінок при діагностиці (Er, Pr, Ki67, Her2/neu).

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження проведено шляхом вивчення історій хвороб 15 хворих з поєднанням раку молочної залози та раку яєчника. Середній вік жінок на момент наявності пухлин обох локалізацій становив $59,5 \pm 10,3$ років. Наймолодшій хворій було 38 років, найстаршій – 75 років.

Первинна пухлина приблизно з однаковою частотою виникала як в молочній залозі, так і в яєчниках. В одному випадку діагностовані пухлини обох локалізацій одночасно при зверненні пацієнтки за медичною допомогою. В середньому проміжок часу між розвитком РМЗ та РЯ складав $3,3 \pm 2,8$ років.

При гістологічному дослідженні РМЗ у 93,3 % випадках (14 хворих) встановлена інвазивна протокова карцинома, переважно помірно диференційовані варіанти, що відносяться до другого ступеня анаплазії (G2) – 7 випадків, та варіанти пухлини з третім ступенем анаплазії (G3) – 6 випадків, і тільки у 2 випадках був визначений перший ступінь анаплазії (G1). В одному з цих випадків (6,7%) високодиференційованої карциноми виявили неінвазивний внутрішньопротоковий рак.

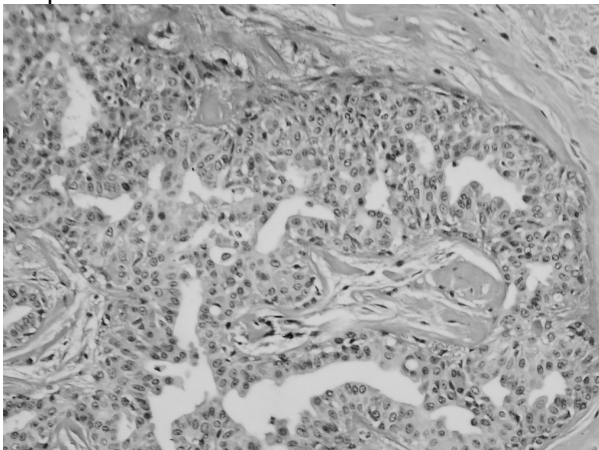


Рис. 1. Внутрішньопротоковий інфільтруючий рак молочної залози.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 200$

При гістологічному дослідженні РЯ у всіх випадках визначалась серозна аденокарцинома, переважно з низьким ступенем диференціації – 10 випадків, помірно диференційовані варіанти зустрілися у 3 випадках, високодиференційовані варіанти аденокарциноми мали місце лише у двох випадках.

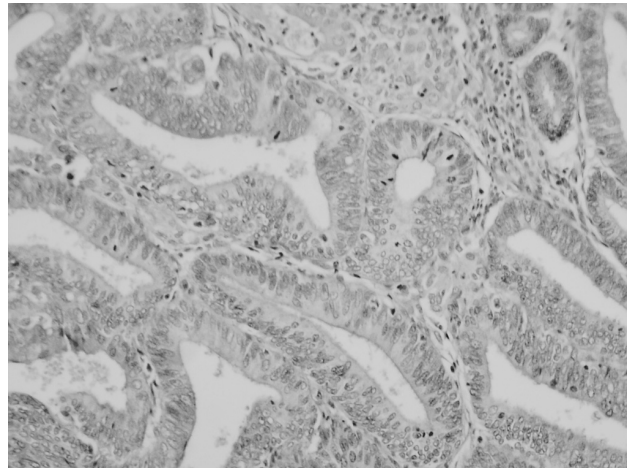


Рис. 2. Помірнодиференційована аденокарцинома яєчника. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 200$.

За результатами вивчення експресії рецепторів естрогенів та прогестерону було встановлено, що однакова кількість пухлин молочної залози виявилась чутлива як до естрогенів, так і до прогестерону (7 випадків), що також супроводжувалось аналогічною експресією даних рецепторів в яєчниках у тих же жінок. Крім того, позитивна реакція на рецептори до гормонів супроводжувалась негативною експресією гену Her2/neu, що проявляється низькою проліферативною активністю в межах 10-20 % при імуногістохімічній реакції з Ki 67.

У жінок (8 випадків) з негативною експресією Er і Pr в карциномі молочної залози спостерігалась також негативна експресія відповідних маркерів в клітинах раку яєчника. Проте, це супроводжувалось низькою або помірною експресією гену Her2/neu, що проявляється досить високою проліферативною активністю в межах 12-55% при імуногістохімічній реакції з маркером Ki 67.

Таким чином, ґрунтуючись на отримані результати проведених нами досліджень, можна стверджувати, що у даних жінок виявляється певна морфологічна та імуногістохімічна закономірність пухлинного процесу в молочній залозі та яєчнику. На основі цих результатів можливо припустити, що пухлини даних локалізацій є взаємопов'язаними процесами, що, ймовірно, носить спадковий характер.

Кількість спадково обумовленого РМЗ варіює від 5 до 12%, із яких у 30% хворих виявлена асоціація з мутаціями в генах BRCA 1/2. У 25% хворих жінок на рак молочної залози і пухлини жіночої репродуктивної системи відмічається обтяжений сімейний анамнез. За деякими даними, приблизно у 72% жінок, які успадковують мутацію BRCA1, і близько у 69% жінок, які успадковують мутацію BRCA2, розвивається рак молочної залози до 80 років. Підраховано, що впродовж 20 років після вперше діагностованого раку молочної залози близько 40% жінок з мутацією BRCA1, і у 26% жінок з мутацією BRCA2, розвивається рак в іншій молочній залозі. За деякими оцінками близько у 44% жінок, які успадкували

мутантний BRCA1, і у 17% жінок, що мають мутацію BRCA2, розвивається рак яєчників у віці до 80 років [10].

BRCA1 та BRCA2 контролюють клітинну проліферацію, беруть участь у гомологічній рекомбінації, з'єднуючи розриви двониткової ДНК та забезпечуючи її репарацію. BRCA1 і BRCA2 є генами людини, які продукують білки-супресори пухлини. Ці білки допомагають відновити пошкоджену ДНК і, таким чином, відіграють певну роль у забезпеченні стабільності генетичного матеріалу кожної клітини. Мутантні гени BRCA1 і/або BRCA2 можуть бути успадковані від матері або батька, але шанс передачі у спадок цих генів від батька складає 50%. Проте, прояв мутацій BRCA1 і BRCA2 спостерігається навіть тоді, коли друга копія гена є нормальною [11].

Мутації BRCA1 і BRCA2 збільшують ризик виникнення не лише раку молочної залози і яєчників, а й пухлин інших локалізацій: фалопієвої труби, очеревини; у чоловіків підвищений ризик розвитку раку грудної залози і простати; раку підшлункової залози у осіб обох статей. Деякі мутації, успадковані від обох батьків, можуть викликати рідкісну форму анемії Фанконі (підтип FA-D1), розвиток гострої мієлоїдної лейкемії та синдром, пов'язаний з дитячими солідними пухлинами. Існує декілька сотень різноманітних мутацій у гені BRCA1, що ускладнює їх тестування. Різний молекулярний патогенез при BRCA1-асоційованому і спорадичному РМЗ передбачає, що такі пухлини можуть кардинальним чином відрізнятися за клінічними і прогностичними ознаками [12, 13, 14, 15, 16].

Для пухлин, виникнення яких пов'язано із носійством мутантних генів BRCA1/2, характерний агресивний швидкий ріст і низький рівень диференціювання пухлинних клітин, що також спостерігається в нашому дослідженні. Рак молочної залози і рак яєчників у носіїв цих генів часто виявляються в більш ранньому віці. Для спадкового BRCA1-асоційованого РЯ також характерний більш молодий, в порівнянні зі спорадичним РЯ, вік розвитку, а саме 48-49 років. Це є непрямим підтвердженням нашого припущення про спадковість раків даних локалізацій, оскільки середній вік хворих складав $59,5 \pm 10,3$ років та час між розвитком РМЗ та РЯ був $3,3 \pm 2,8$ років.

Критеріями для встановлення генетичного діагнозу спадкового РМЗ слугують наявність 2 і більше членів сім'ї I-II ступеня рідності, хворих на РМЗ і/або РЯ; ранній вік маніфестації захворювання, двостороннє ураження, первинно-множинні пухлини у пацієнта чи його родичів, синдромальна патологія [17].

У дослідженнях деяких вчених відзначена гетерогенність РМЗ, зумовлена спадковими мутаціями BRCA1. Так, у роботах S. Lakhani і співавторів виявлений зв'язок між мутаціями у гені

BRCA1 та експресією рецепторів естрогенів, рецепторів прогестерону і проліферацією у пухлинах. Однак клінічні та біологічні аспекти спадкового та сімейного РМЗ дотепер залишаються недостатньо вивченими і досить суперечливими [18].

Висновок

Розробка спеціальних рекомендацій щодо необхідності тестування з приводу ризику розвитку раку молочної залози і/або яєчників у людей з поєднаними карциномами даних локалізацій можливе лише при повноцінному вивченні їх морфологічних та імуногістохімічних показників. Крім того, це розширить знання прогностичних характеристик даних пухлин.

Література

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds). National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014 [Internet]. Bethesda; 2016 [posted 2017 Apr.]. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014.
2. Narod SA. Bilateral breast cancers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014; 11 (3): 157-66.
3. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017; 3 (10): 1378-85.
4. Cancer in Ukraine, 2010–2011. Morbidity, Mortality, Indicators of the Oncology Service Activity. *Bull Natl Cancer Register Ukr*. Kyiv, 2012; (13): 46-7.
5. Cancer in Ukraine, 2015–2016. Morbidity, Mortality, Indicators of the Oncology Service Activity. *Bull Natl Cancer Register Ukr*. Kyiv, 2017; (18): 48-9.
6. Sheleshko PV, Bashtan VP, Kravtsova AP, Lytvynenko Vle. O problemnosti vnedreniya na pervychnom urovne medytsynskoi pomoshchy standartov dyahnostyky predraka y raka molochnoi zhelezy [On the problematic implementation of standards for the diagnosis of precancer and breast cancer at the primary level of medical care]. *Problemy ekolohii ta medytsyny*. 2008; 12(3-4): 18. (Russian).
7. Stepanova YuA, Kalynyn DV, Vyshnevskiy VA. Pervychno-mnozhestvennyye opukholy (obzor lyteratury) [Primary multiple tumors (literature review)]. *Medytsynskaia vyzualyzatsiya*. 2015; 6: 93-102. (Russian)
8. Sovhyria SN, Starchenko YY, Proskurnia SA, Vynnyk NY, Tykhonova OA. Klynycheskoe opysanye redkoho sluhaia polyneoplazyy: V-kletochnoi lymfomy y bronkhyoloalveoliarnoho raka lehkykh [A clinical description of a rare case of polyneoplasia: B-cell lymphoma and bronchioalveolar lung cancer]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2017; 2(60): 113-6. (Russian)
9. Kozhar VL, Lud NH. Polyneoplazya y rak molochnoi zhelezy [Polyneoplasia and breast cancer]. V: Deikalo VP, redaktor. *Materyaly 70-oi nauchnoi sessyy sotrudnykov unyversyeta. Dostyzhennya fundamentalnoi, klynycheskoi medytsyny y farmatsyy*; 2015 lanv. 28-29; Vytebsk: UO "Vytebskiy hosudarstvennyi medytsynskiy unyversytet"; 2015, c. 6-7. (Russian).
10. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017; 317(23): 2402-16.
11. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer*. 2012 Jan; 12(1): 68-78.
12. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA*. 2006; 296(2):185-92.
13. Cavanagh H, Rogers KM. The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2015; 13(1): 16-9.
14. Sawyer SL, Tian L, Kähkönen M, et al. Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype. *Cancer Discovery*. 2015; 5(2): 135-42.
15. Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best practice & research. Clinical Haematology*. 2014; 27(3-4): 214-21.
16. Sovhyria SN, Vynnyk NI, Filenko BM, Serbin S I, Agashkov YeO. Some specific epidemiological and clinico-morphological features of male breast cancer. *The world of medicine and biology*. 2018; 4 (66): 212-5.

17. Liubchenko LN, Bateneva EY, Vorotnykov YK, Portnoi SM, Krokhyina OV, Sobolevskiy VA, y dr. Nasledstvennyi rak molochnoi zhelezy: henetycheskaia y klynycheskaia heterohennost, molekuliarnaia dyahnostyka, khyrurhycheskaia profylaktyka v hruppakh ryska [Hereditary breast cancer: genetic and clinical heterogeneity, molecular diagnostics, surgical prophylaxis in risk groups]. Uspekhy molekuliarnoi onkologyy. 2014; 2: 16-25. (Russian)
18. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, Vijver M, Parry S. Prediction of BRCA1 Status in Patients with Breast Cancer Using Estrogen Receptor and Basal Phenotype. Clinical cancer research. 2005; 11 (14): 5175-80.

Реферат

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОЧЕТАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКА ЯИЧНИКОВ

Бабенко В.И., Сидоренко М.И., Филенко Б.Н., Ройко Н.В., Новосельцева Т.В.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак яичника, морфология, иммуногистохимия, наследственность.

Рак молочной железы, как гормонзависимое злокачественное новообразование, имеет высокий риск развития синхронной или метасинхронной опухоли яичника. Актуальным является изучение биологических характеристик опухолей с целью определения наиболее адекватного прогноза и лечения. Поэтому, целью исследования было изучение гистологических и иммуногистохимических особенностей рака молочной железы и рака яичников. Проведен ретроспективный анализ историй болезней женщин с сочетанным раком молочной железы и яичников независимо от последовательности их возникновения по изучению гистологических и иммуногистохимических характеристик данных опухолей. Средний возраст женщин на момент наличия опухолей обеих локализаций составил $59,5 \pm 10,3$ лет. Первичная опухоль примерно с одинаковой частотой возникала как в молочной железе, так и в яичниках. В одном случае диагностированы опухоли обеих локализаций одновременно при обращении пациентки за медицинской помощью. В среднем промежуток времени между развитием рака молочной железы и рака яичников составлял $3,3 \pm 2,8$ лет. Гистологически в 93,3% случаях рак молочной железы представлен инвазивной карциномой протоков, умереннодифференцированной (7 случаев) низкодифференцированной (6 случаев) и высокодифференцированной (2 случая). Рак яичника гистологически представлен низкодифференцированной аденокарциномой (10 случаев), умереннодифференцированным вариантом (3 случая) и высокодифференцированным вариантом (2 случая). Иммуногистохимически опухоли обеих локализаций характеризовались однотипной экспрессией исследуемых маркеров. Основываясь на полученных результатах, можно утверждать, что у данных женщин выявляется определенная морфологическая и иммуногистохимическая закономерность опухолевого процесса в молочной железе и яичниках. На основе этих результатов возможно предположить, что опухоли данных локализаций взаимосвязаны процессами, что, вероятно, носит наследственный характер.

Summary

MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF THE COMBINED BREAST AND OVARIAN CANCER

Babenko V.I., Sidorenko M.I., Filenko B.M., Royko N.V., Novoseltseva T.V.

Key words: breast cancer, ovarian cancer, morphology, immunohistochemistry, heredity.

Breast cancer, as a hormone-dependent malignancy, has a high risk to trigger synchronous or metachronous ovarian tumor. Studying the biological characteristics of tumors to determine the most adequate prognosis and to select the best treatment is extremely relevant. The purpose of the paper was to investigate the histological and immunohistochemical features of combined breast and ovarian cancer in women. A retrospective analysis of the past medical histories of women with combined breast and ovarian cancer, regardless the sequence of their occurrence that involved the study of histological and immunohistochemical characteristics of the tumors, has been carried out. The average age of women at the time the tumors were detected on both localizations was 59.5 ± 10.3 years. The primary tumor appeared in either the breast or the ovaries at about the same incidence. In one case, tumors of both localizations were diagnosed at the same time when the patient sought for medical assistance. The average time period between the development of breast and ovarian cancer was 3.3 ± 2.8 years. Histologically, 93.3% of breast cancers are invasive ductal carcinoma, moderately differentiated (7 cases), poorly differentiated (6 cases), and well differentiated (2 cases). Ovarian cancer is histologically represented by poorly differentiated adenocarcinoma (10 cases), moderately differentiated variant (3 cases) and well differentiated variant (2 cases). Immunohistochemically, the tumors on both localizations were characterized by the similar expression of the investigated markers. The findings of the study confirm that the women have a certain morphological and immunohistochemical pattern of the tumor process in the breast and ovary. It can be assumed that the tumors of the above localizations are interrelated processes, which are likely to be hereditary.