

**ORİJİNAL
MƏQALƏLƏR****ОРИГИНАЛЬНЫЕ
СТАТЬИ****ORIGINAL
ARTICLES****SÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİ XƏSTƏLƏRİNDƏ AKSİLYAR LİMFİ DÜYÜNLƏRİNƏ
METASTAZLARIN BAŞ VERMƏSİNDƏ HORMONAL RESEPTORLARIN ROLU****Axundova C.N.*, Qasimov N.V., Soltanova M.C.***Azərbaycan Tibb Universiteti, Onkoloji klinika, Bakı, Azərbaycan*

Tədqiqat işində 22-75 yaş hədlərində olan 184 nəfər qadın cinsinə məxsus süd vəzi xərçəngi (SVX) xəstələrinin klinik-morfoloji xüsusiyyətləri, eləcə də şişin və limfa düyünlərinin USM göstəriciləri ilə şişin səthində ER, PR, HER2 və Ki67-nin reseptorların səviyyəsi arasında asılılıq öyrənilmişdir. SVX olan xəstələrdə şişin immunohistokimyəvi analizinin nəticələrinə görə xəstələrdən 142 (77,2%) nəfərdə estrogen reseptorları (ER+), 115 (62,5%) nəfərdə progesteron reseptorları (PR+), 41 (22,3%) nəfərdə HER reseptorları (HER2+) müəyyən edilmişdir, 137 (74,5%) nəfərdə isə şiş toxumasında Ki67-nin ekspresiyasının səviyyəsi 14-dən yüksək ($Ki67 \geq 14$) olmuşdur. Müəyyən edilmişdir ki, ER+ şişləri əsasən G2 diferensiasiya dərəcəsi olan xəstələrdə aşkarlanır və daha çox sümüklərə metastaz verir. HER2+ şişləri olan xəstələrdə HER2- xəstələrlə müqayisədə aksilyar limfa düyünlərinə, xüsusilə də körpücüküstü limfa düyünlərinə azsaylı metastazlar mövcuddur, əsasən ağciyərlərə yük-sək metastazvermə qabiliyyətinə malikdir. Bu xəstələrdə metastatik aksilyar limfa düyünlərinin forması daha çox küre şəkil-lidir, ER+ və PR+ reseptorlarının səviyyəsi aşağıdır. $Ki67 \geq 14$ xəstələrdə statistik əhəmiyyətli olaraq, şüalı konturlu şişlər üstün-lük təşkil edir, aksilyar limfa düyünlərinə, xüsusilə də körpücüküstü limfa düyünlərinə azsaylı metastaz qeydə alınmışdır. HER2+ və $Ki67 \geq 14$ xəstələrdə aksilyar limfa düyünlərinin klinik-morfoloji xüsusiyyətlərində daha ciddi pozulmalarla müşayiət olunur.

Açar sözlər: süd vəzi xərçəngi, ultrasəs müayinəsi, hormonal reseptorlar, limfa düyünləri.

Süd vəzi xərçəngi (SVX) qadınlar arasında xəstələnmə və ölüm səviyyəsinə görə ön sıralarda duran xəstəliklərdən biridir. SVX olan qadınların təxminən 5-10%-ində diaqnoz qoyulduğu zaman metastazların varlığı da aşkar edilir və onların 5 illik yaşam göstəricisi 25% təşkil edir [1]. SVX-nin erkən diaqnostikası xəstəliyin progressivləşməsinin qarşısının alınmasında və profilaktik tədbirlərin aparılmasında böyük praktik əhəmiyyət kəsb edə bilər. SVX-nin progressivləşməsinin əsas göstəricilərindən biri limfa düyünlərinə, xüsusilə də aksilyar limfa düyünlərinə metastazlardır [2]. Aksilyar limfa düyünlərinin statusu xəstəliyin mərhələsinin müəyyən edilməsində, əməliyyatdan sonra kimyəvi dərman müalicəsinin (KDM) aparılmasında mühüm əhəmiyyət kəsb edir [3].

Ədəbiyyatda olan məlumatlar bir mənalı deyil. Son illər metastatik limfa düyünlərinin müəyyən edilməsində az invaziv müayinə üsullarına, xüsusilə də ultrasəs müayinəsinə (USM) üstünlük verilir. Belə ki, SVX-nin diaqnostikasında USM-in həssaslığı 82-dən 99%-ə, spesifikliyi isə 59-dan 88%-ə qədər yüksəlmişdir [2, 4]. Eyni zamanda müalicə protokollarının tərtibində invaziv SVX-nin molekulyar klassifikasiyasına – hormonal reseptorların səviyyəsinə xüsusi diqqət yetirilir [5-8].

Süd vəzi şişləri hormonasılı şişlərdir. Epitelial

hüceyrələrin səthində estrogenlərin reseptoru olan esterogen alfa ($ER\alpha$) və progesteron reseptoru (PR) mövcuddur. Estrogenlər süd vəzisinin epitel toxumalarının səthindəki ER- α reseptorlarına parakrin mexanizm vasitəsilə təsir göstərərək onların proliferasiyasını sürətləndirir. Estrogenlərin artıq miqdarda sintez edilməsi və süd vəzilərinə daxil olması süd vəzisi axarlarında epitelin proliferasiyasını sürətləndirərək SVX-nin və mastopatiyanın inkişaf riskini artırır. İnsanda süd vəzi toxumalarında əsasən ER- α reseptorları ekspresiya olunur. [9, 10]. SVX-nin müasir molekulyar təsnifatı şiş hüceyrələrinin səthində steroid reseptorlarının (estrogen- α və progesteron reseptorları) və 2-ci tip epidermal boyumə amili (HER2) reseptorlarının (HER-2/neu və ya ERBB2) ekspresiyası əsasında verilmişdir. 2013-cü ildə Sankt-Qallen Beynəlxalq Komissiyasının ekspertləri bu reseptorların immunohistokimyəvi qiymətləndirilməsi əsasında SVX-nin 5 yarım-tipini müəyyən etmişlər: luminal A (ER+ və /və ya PR+/-, HER2-, $Ki67 < 14\%$), luminal B/HER2- (ER+ və ya PR+/-, HER2-, istənilən $Ki67$), luminal B/HER2+ (ER+ və ya PR+/-, HER2+, istənilən $Ki67$), HER2+ (HER2+, ER-, PR-) və üçqat neqativ yarım tip (TNBC) (ER-, PR-, HER2-) [7]. Hər bir yarım tip kliniki xüsusiyyətlərinə, proqnozuna və müalicə taktikasına görə fərqlənir [10]

*e-mail: dr.celale@mail.ru

Ki67 antigeni isə proliferasiya markeri olub, hüceyrə bölünməsinin G0 fazasından başqa, bütün fazalarında (G1, S, G2, M) fəal olur. ER+/HER2-SVX zamanı Ki67-nin proqnostik əhəmiyyəti sübut edilmiş və proqnostik həddi 14% müəyyən edilmişdir [8]. Bu reseptorların təyini SVX-nin diaqnostikasında vacib olub, hormonal və anti-HER-2 müalicəsinin tətbiqində və müalicənin nəticələrinin proqnozlaşdırılmasında böyük əhəmiyyət kəsb edir.

Aksilyar limfa düyünlərinin USM göstəriciləri ilə şişin səthindəki hormonal reseptorlar arasında əlaqənin öyrənilməsi şişin molekulyar yarımtiplərinin proqnozlaşdırılmasına imkan verə bilər. Bu sahədə aparılan tədqiqatların az olması mövzunun aktuallığını və məqsədini əsaslandırır.

Tədqiqat işinin məqsədi SVX xəstələrində metastatik limfa düyünlərinin USM göstəriciləri ilə şişin hormonal reseptorları arasında əlaqənin öyrənilməsidir.

Material və metodlar. Tədqiqat işinə Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji Klinikasında 2020-2022-ci illərdə müayinə olunmuş və müalicə almış 184 nəfər SVX olan xəstələrinin klinik və histopatoloji müayinələrinin nəticələri daxil edilmişdir. Xəstələr hamısı qadınlar olub, yaş həddi 22-75 arasında dəyişir. SVX xəstələrində törəmə 82 (44,6%) nəfərdə sağ, 102 (55,4%) nəfərdə sol, 3 nəfərdə isə hər iki süd vəzisində lokalizasiya olunmuşdur. Tədqiqata daxil olan 21 (11,4%) nəfər xəstədə – G1, 123 (66,8%) xəstədə – G2, 38 (20,7%) xəstədə – G3 diferensiasiya dərəcəsi müəyyən edilmişdir. SVX xəstələrinin əksəriyyətində (n=101 nəfər, 71,1%) invaziv axardaxili molekulyar yarımtipi olduğu halda, 28 (19,7%) nəfərində invaziv paycıq, 13 (9,2%) nəfərində paycıq axardaxili molekulyar yarımtipi müəyyən edilmişdir.

Şişin səthində ER və PR-in səviyyəsi $\geq 1\%$ olan hüceyrələr ER+ və PR+ şişlər hesab edilir. HER2-yə görə immunohistokimyəvi analizin nəticələrinə şübhə olduqda (HER2++) HER2 geninin in situ (FISH) flüoresent hibridləşmə üsulunun köməkliliyi ilə amplifikasiyası metodu tövsiyə olunur. Süd vəzi şişlərinin reseptor statusunun immunohistokimyəvi analizinə nəticələrinin interpretasiyası üçün Allred şkalasından istifadə edilir. Ki-67 $<14\%$ aşağı ekspressiya, Ki-67 $\geq 14\%$ isə yüksək ekspressiya hesab

edilmişdir. SVX xəstələrinin TNM üzrə mərhələlərə bölgüsü isə Amerika birləşmiş komitetinin (AJCC) 2017-ci ildə dərc etdiyi 8-ci nəşrinə əsasən aparılmışdır [1].

Xəstələrdə süd vəzisində aşkar olunan bədxassəli şişlərin və aksilyar limfa düyünlərinin klinik-morfoloji xüsusiyyətləri “LOGIQ C5 Premium” (2012) aparatında USM metodunun köməkliliyi ilə müəyyən edilmişdir. Aksilyar limfa düyünlərində 1-3 sayda metastaz müşahidə edildikdə azsaylı, 4-dən çox sayda olduqda çoxsaylı metastazlar kimi göstərilmişdir.

Statistik təhlillər Mann-Utni qeyri-parametrik meyarından istifadə edilməklə SSPS-22 proqramında aparılmışdır.

Tədqiqatın nəticələri. SVX olan xəstələrdə şişin immunohistokimyəvi analizinin nəticələrinə görə xəstələrdən 142 (77,2%) nəfərdə estrogen reseptorları (ER+), 115 (62,5%) nəfərində proqesteron reseptorları (PR+), 41 (22,3%) nəfərində HER reseptorları (HER2+) müəyyən edilmişdir, 137 (74,5%) nəfərdə isə şiş toxumasında Ki67-nin ekspresiyasının səviyyəsi 14-dən yüksək (Ki67 ≥ 14) olmuşdur.

Alınan nəticələr göstərdi ki, ER+ reseptorlu SVX olan xəstələrin çoxunda (n=92 nəfər, 65,7%) tək şiş olmuşdur (p=0,010). ER+ reseptorlu SVX olan xəstələrin 33 (23,2%) nəfərində şişin forması dəqiq, qeyri-düzgün, 109 (76,8%) nəfərində isə şüalı konturlu olmuşdur (p=0,312). ER+ şişlər müəyyən edilmiş SVX xəstələrinin 88 (62,0%) nəfərində aksilyar limfa düyünlərinə, 29 (20,4%) nəfərdə körpücükaltı (p=0,638), 41 (28,9%) nəfərdə isə körpücüküstü (p=0,342) limfa düyünlərinə, 7 (4,9%) nəfərində qaraciyərə (p=0,143), 6 (4,2%) nəfərində ağciyəyə (p=0,584), 27 (19,0%) nəfərində isə sümüklərə metastaz (p=0,009) metastaz qeydə alınmışdır (cədvəl).

ER+ şişləri olan xəstələrin 68 (47,9%) nəfərində aksilyar limfa düyünlərinin forması oval, 13 (9,2%) nəfərində qeyri-düzgün, 61 (43,6%) nəfərində kürə formalı (p=0,901), ölçüsü (p=0,578) $31,8 \pm 1,1$ mm olmuşdur. ER+ şişləri olan xəstələrin 47 (33,1%) nəfərində aksilyar limfa düyünlərinin qabıq qatı bir qədər və/və ya bərabər, 20 (14,1%) nəfərində qeyri-bərabər qalınlaşmış, 75 (52,8%) nəfərində isə normal quruluşu tam pozulmuşdur (p=0,608). Bundan əlavə, ER+ şişləri olan xəstələrdən 4 (2,8%)

SVX zamanı hormonal reseptorlara görə aksilyar limfa düyünlərinin klinik-morfoloji xüsusiyyətləri

| Göstəricilər | | SVX-nin hormonal reseptorlarının səviyyəsi | | | |
|-----------------------------|---------------------------|--|--------------|----------------|------------------|
| | | ER+ N (%) | PR+ N (%) | HER2+ N (%) | Ki67≥14 N (%) |
| Aksilyar l/d mts | yox | 54 (38,0) | 46 (40,0) | 11 (26,8) | 47 (34,3) |
| | var | 88 (62,0) | 69 (60,0) | 30 (73,2) | 90 (65,7) |
| Aksilyar l/d mts say | yox | 54 (38,0) | 46 (40,0) | 11 (26,8) | 47 (34,3) |
| | azsaylı | 49 (34,5) | 42 (36,5) | 15 (36,6) | 49 (35,8) |
| | çoxsaylı | 39 (27,5) | 27 (23,5) | 15 (36,6) | 41 (29,9) |
| Aksilyar l/d forması | oval | 68 (47,9) | 59 (51,3) | 13 (31,7) | 62 (45,3) |
| | qeyri-düzgün, qeyri-dəqiq | 13 (9,2) | 10 (8,7) | 4 (9,8) | 12 (8,8) |
| | kürə | 61 (43,0) | 46 (40,0) | 24 (58,5) | 63 (46,0) |
| Aksilyar l/d quruluşu | q/q bir qədər və bərabər | 47 (33,1) | 41 (35,7) | 9 (22,0) | 37 (27,0) |
| | q/q qeyri-bərabər | 20 (14,1) | 19 (16,5) | 5 (12,2) | 23 (16,8) |
| | normal quruluşu pozulmuş | 75 (52,8) | 55 (47,8) | 27 (65,9) | 77 (56,2) |
| Aksilyar l/d konqlomeratı | yox | 138 (97,2) | 113 (98,3) | 38 (92,7) | 132 (96,4) |
| | var | 4 (2,8) | 2 (1,7) | 3 (7,3) | 5 (3,6) |
| Körpücükaltı l/d-nə mts | yox | 113 (79,6) | 93 (80,9) | 30 (73,2) | 106 (77,4) |
| | var | 29 (20,4) | 22 (19,1) | 11 (26,8) | 31 (22,6) |
| Körpücükaltı l/d-nə mts say | yox | 113 (79,6) | 93 (80,9) | 30 (73,2) | 106 (77,4) |
| | azsaylı | 19 (13,4) | 17 (14,8) | 5 (12,2) | 17 (12,4) |
| | çoxsaylı | 10 (7,0) | 5 (4,3) | 6 (14,6) | 14 (10,2) |
| Körpücüküstü l/d-nə mts | yox | 101 (71,1) | 85 (73,9) | 24 (58,5) | 94 (68,6) |
| | var | 41 (28,9) | 30 (26,1) | 17 (41,5) | 43 (31,4) |
| Körpücüküstü l/d-nə mts say | yox | 101 (71,1) | 85 (73,9) | 24 (58,5) | 94 (68,6) |
| | azsaylı | 36 (25,4) | 28 (24,3) | 15 (36,6) | 38 (27,7) |
| | çoxsaylı | 5 (3,5) | 2 (1,7) | 2 (4,9) | 5 (3,6) |
| QC mts | yox | 135 (95,1) | 109 (94,8) | 38 (92,7) | 132 (96,4) |
| | var | 7 (4,9) | 6 (5,2) | 3 (7,3) | 5 (3,6) |
| AC mts | yox | 136 (95,8) | 110 (95,7) | 37 (90,2) | 132 (96,4) |
| | var | 6 (4,2) | 5 (4,3) | 4 (9,8) | 5 (3,6) |
| Sümük mts | yox | 115 (81,0) | 93 (80,9) | 38 (92,7) | 117 (85,4) |
| | var | 27 (19,0) | 22 (19,1) | 3 (7,3) | 20 (14,6) |

Qeyd: l/d – limfa düyünü; mts – metastaz; q/q – qabıq qatı; QC – qaraciyər, AC – ağciyər.

nəfərində aksilyar limfa düyünlərində konqlomeratlar aşkar edilmişdir ($p=0,534$). Bu xəstələrin əksəriyyətində ($n=109$ nəfər, 77,9%; $p=0,008$) G1 diferensiasiya dərəcəsi müəyyən edilmişdir. ER+ olan SVX xəstələrinin 112 (78,9%; $p<0,001$) nəfərində süd vəzi şişinin səthində PR+ reseptorları, 30 (21,1%) nəfərində HER2+ reseptorları müəyyən edilmiş, 97 (68,3%; $p<0,001$) nəfərində Ki-67-nin ekspressiyasının səviyyəsi 14-dən yüksək olmuşdur.

PR+ xəstələrdə bədxassəli şişlər əsasən sol süd vəzisində ($n=65$ nəfər, 56,5%) lokalizasiya olunmuşdur ($p=0,703$). PR+ xəstələrin 78 nəfərində (67,8%) tək şiş aşkarlanmışdır ($p=0,373$). Bu xəstələrdən 26 (22,6%) nəfərində şişin forması dəqiq, qeyri-düzgün, 89 (77,4%) nəfərində isə şüalı ($p=0,335$), ölçüsü ($p=0,542$) $31,9\pm 1,4$ mm olmuşdur. USM nəticələrinə görə, PR+ şişləri olan xəstələrdən 69 (60,0%) nəfərində aksilyar limfa düyünlərinə, 22 (19,1%) nəfərdə körpücükaltı ($p=0,378$), 30 (26,1%) nəfərdə körpücüküstü ($p=0,670$) limfa düyünlərinə, 6 (5,2%) nəfərdə qaraciyərə ($p=0,197$), 5 (4,3%) nəfərdə ağciyəyə ($p=0,620$), 22 (19,1%) nəfərdə isə sümüklərə ($p=0,057$) metastaz müəyyən edilmişdir ($p=0,271$). Limfa düyünlərinə metastazların sayında statistik əhəmiyyətli fərq müəyyən edilməmişdir. PR+ reseptorlu SVX xəstələrdə limfa düyünlərinin forması 59 (51,3%) nəfərdə oval, 10 (8,7%) nəfərdə qeyri-düzgün, 46 (40,0%) nəfərdə isə kürə formalı olmuşdur ($p=0,276$). Metastatik aksilyar limfa düyünlərinin qabıq qatı 41 (35,7%) nəfərdə bir qədər və/və ya bərabər, 19 (16,5%) nəfərdə isə qeyri-bərabər qalınlaşmış, 55 (47,8%) nəfərdə isə limfa düyünlərinin normal quruluşu tam pozulmuşdur ($p=0,053$). Xəstələrdən 2 (1,7%) nəfərdə metastatik aksilyar limfa düyünlərində konqlomeratlar müşahidə edilmişdir ($p=0,135$). PR+ şişləri olan xəstələrdən 112 (97,4%; $p<0,001$) nəfərdə ER+ şişlərdir, 17 (14,8%; $p<0,001$) nəfərdə HER2+ reseptorları aşkarlanmış, 73 (63,5%; $p<0,001$) nəfərdə Ki-67-nin göstəricisi 14-dən yüksəkdir.

HER2+ SVX olan 41 xəstədən şiş toxuması 18 (43,9%) nəfərdə sağ, 23 (56,1%) nəfərdə sol süd vəzisində lokalizasiya olunmuşdur ($p=0,923$). 26 (66,7%) nəfərdə tək şiş aşkar edilmişdir ($p=0,340$). HER2+ şişlərin forması 7 (17,1%) nəfərdə dəqiq və qeyri-düzgün, 34 (82,9%) nəfərdə

isə şüalı ($p=0,185$), ölçüsü $33,5\pm 3,2$ mm ($p=0,494$) olmuşdur. HER2+ şişləri olan SVX xəstələrindən 30 (73,2%) nəfərində aksilyar limfa düyünlərinə, 11 (26,8%) nəfərdə körpücükaltı ($p=0,318$), 17 (41,5%) nəfərdə isə körpücüküstü ($p=0,020$) limfa düyünlərinə, 3 (7,3%) nəfərdə qaraciyərə ($p=0,183$), 4 (9,8%) nəfərdə ağciyəyə ($p=0,024$), 3 (7,3%) nəfərdə sümüyə ($p=0,111$) metastaz qeydə alınmışdır ($p=0,129$). HER2+ şişləri olan SVX xəstələrində aksilyar limfa düyünlərinin forması 13 (31,7%) nəfərdə oval, 4 (9,8%) nəfərdə qeyri-düzgün, 24 (58,5%) nəfərdə kürə şəklindədir ($p=0,014$). HER2+ şişləri olan xəstələrdə aksilyar limfa düyünlərinin qabıq qatı 9 (22,0%) nəfərdə bir qədər və/və ya bərabər, 5 (12,2%) nəfərdə qeyri-bərabər qalınlaşmış, 27 (65,9%) nəfərdə isə normal quruluşu tam pozulmuşdur ($p=0,054$). HER2+ şişlərin səthində 17 (41,5%; $p=0,002$) nəfərdə PR+ reseptorları müəyyən edilmiş, 36 (87,8%; $p=0,027$) nəfərdə isə Ki67-nin səviyyəsi 14-dən yüksək olmuşdur.

SVX olan xəstələrdə $Ki67\geq 14$ şişləri 64 (46,%) nəfərdə sol 73 (53,3%), nəfərdə sağ süd vəzisində lokalizasiya olunmuşdur ($p=0,318$). 96 (71,6%) nəfərdə əsasən tək saylı HER2+ şişləri aşkar edilmişdir ($p=0,678$). HER2+ şişlərinin forması 27 (19,7%) nəfərdə dəqiq, qeyri-düzgün, 110 (80,3%; $p=0,005$) nəfərdə isə şüalı ($p=0,005$), ölçüsü $34,4\pm 1,4$ mm ($p=0,288$) olmuşdur ($p=0,005$). HER2+ şişləri olan SVX xəstələrindən 90 (65,7%) nəfərdə aksilyar limfa düyünlərinə, 31 (22,6%) nəfərdə körpücükaltı ($p=0,418$), 43 (31,4%) nəfərdə isə körpücüküstü ($p=0,029$) limfa düyünlərinə, 5 (3,6%) nəfərdə qaraciyərə ($p=0,852$), 5 (3,6%) nəfərdə ağciyəyə ($p=0,852$), 20 (14,6%) nəfərdə sümüyə ($p=0,691$) metastaz qeydə alınmışdır ($p=0,205$). 49 (35,8%) nəfərdə aksilyar limfa düyünlərinə az saylı, 41 (29,9%) nəfərdə isə çox saylı metastaz müşahidə edilmişdir ($p=0,043$). Körpücüküstü limfa düyünlərinə isə 38 (27,7%; $p=0,025$) nəfərdə az saylı, 5 (3,6%) nəfərdə çox saylı metastaz müşahidə edilmişdir. Ki-67 ≥ 14 şişləri olan SVX xəstələrində aksilyar limfa düyünlərinin forması 62 (45,3%) nəfərdə oval, 12 (8,8%) nəfərdə qeyri-düzgün, 63 (46,0%) nəfərdə kürə şəklindədir ($p=0,137$). Ki-67 ≥ 14 şişləri olan xəstələrdə aksilyar limfa düyünlərinin qabıq qatı 37 (27,0%) nəfərdə bir qədər və /və ya bərabər, 13 (16,8%) nəfərdə

qeyri-bərabər qalınlaşmış, 77 (56,2%) nəfərdə isə normal quruluşu tam pozulmuşdur ($p=0,064$). Ki-67 \geq 14 şişləri olan SVX-nin molekulyar yarım-iplərinə və diferensiasiya dərəcəsinə görə statistik əhəmiyyətli fərq müəyyən edilməsədə, əsasən T2 (44,4%) və T4 (41,5%) yerli yayılmış şişlərə daha çox rast gəlinmişdir ($p=0,026$). Eyni zamanda HER2+ şişlərin səthində 97 (70,8%) nəfərdə ER+ ($p<0,001$), 73 (53,3%) nəfərdə PR+ ($p<0,001$) reseptorları, 36 (26,3%) nəfərdə isə HER2+ ($p=0,027$) reseptorları müəyyən edilmişdir.

Nəticələrin müzakirəsi. Aparılan tədqiqatın nəticələri göstərdi ki, ER+ şişləri əsasən G2 diferensiasiya dərəcəsi olan xəstələrdə aşkarlanır, süd vəzisində təksaylı şişlərə təsadüf olunur, daha çox sümüklərə metastaz verir, PR reseptorları üstünlük təşkil edir. ER+ və PR+ şişlərdə Ki67-nin ekspresiyasının səviyyəsi 14-dən yüksək olmuşdur. HER2+ şişləri olan xəstələrdə HER2- xəstələrlə müqayisədə aksilyar limfa düyünlərinə və körpücüküstü limfa düyünlərinə azsaylı metastazın olması müşahidə edilmişdir. HER2+ şişlərdə Ki67-nin ekspresiyasının HER2- şişlərlə müqayisədə yüksək səviyyəsi şişin yüksək proliferasiya qabiliyyətini göstərir. HER2+ şişlər əsasən ağciyərlərə yüksək metastazvermə qabiliyyətinə malikdir. Bu xəstələrdə metastatik aksilyar limfa düyünlərinin forması daha çox kürə şəkillidir, ER və PR reseptorlarının səviyyəsi aşağıdır, Ki67-nin ekspresiyası isə yüksəkdir. Statistik nəticələr göstərir ki, HER2+ şişlər həm aksilyar limfa düyünlərinə, həm də ağciyərlərə yüksək metastazvermə qabiliyyətinə malikdir. Ki67 \geq 14 xəstələrdə statistik əhəmiyyətli olaraq, şüalı konturlu şişlər üstünlük təşkil edir, aksilyar limfa düyünlərinə, xüsusilə də körpücüküstü limfa düyünlərinə azsaylı metastaz qeydə alınmışdır, T2 və T4 yerli yayılmış şişlər daha çox müəyyən edilmişdir. Ki67 \geq 14 şişlərin də səthində ER+ və PR+ reseptorları üstünlük təşkil edir, HER2 reseptorların səviyyəsi isə digər qruplarla müqayisədə daha yüksək olmuşdur. PR-nun ekspresiyası ilə aksilyar limfa düyünlərinə metastaz arasında əlaqənin olmadığı göstərilmişdir. Şişin ölçüsü 2 sm-dən böyük olan xəstələrin 63%-də

aksilyar limfa düyünlərinə metastaz aşkar edilsə də, şişin ölçüsü ilə hormonal reseptorların səviyyəsi arasında asılılıq müəyyən edilməmişdir. HER2+ reseptorlarının yüksək ekspresiyası hüceyrələrin proliferasiyasının artması, şişdə estrogen reseptorlarının sayının azalması, KDM və hormonterapiyanın effektivliyinin azalması ilə xarakterizə olunur, eyni zamanda pis proqnozu, residiv riskinin artmasını göstərir [6].

Aldığımız nəticələr bir çox elmi tədqiqatların nəticələrinə uyğun olmuşdur. Ədəbiyyat məlumatlarına görə, ER və PR-in səviyyələri yüksək olan şişlər yüksək diferensiasiya və ya aşağı bədxassəlik dərəcəsinə malik olurlar. Hormonal reseptorlara görə müsbət olan (HR+) SVX daha geniş yayılmış forma olub, təxminən rast gəlinən bütün halların 80%-ni təşkil edir. ER+ SVX hallarının 75%-ni, PR+ 55-65%-ni təşkil edir. HER2/neu onkogeninin amplifikasiyası və ya HER2+/neu zülalının yüksək ekspresiyası SVX xəstələrinin 15-20%-də müşahidə olunur və qeyri-qənaətbəxş proqnozla müşayiət olunur. Lakin ER+ şişlərin 40%-i PR- olur, bu da endokrin terapiyaya həssaslığın azalmasına və xəstəliyin proqnozunun pisləşməsinə səbəb olur. Ki67-nin ekspresiyası erkən residivə və şişin inkişafına birbaşa təsir göstərir, HER2/neu-nun yüksək ekspresiyası limfa düyünlərinin zədələnməsi ilə korrelyasiya təşkil edir [11]. Müəyyən edilmişdir ki, HER2+, Ki-67 indeksi yüksək və PR- şişlər aksilyar limfa düyünlərinə metastazvermənin əsas prediktorlarıdır [3, 12]. Ümumiyyətlə, Ki67-nin yüksək ekspresiyası və limfa düyünlərinə metastaz, böyük ölçülü şişlər, TNM mərhələsi xəstəliyin proqnozunun bədləşməsinin əsas proqnostik göstəriciləridir [5, 13]. ER-, PR- və HER2- xəstələrdə ER+və/və ya PR+ və HER2+ xəstələrlə müqayisədə limfa düyünlərinə metastaz riski 90% aşağıdır [14].

Yekun. SVX zamanı xəstəliyin metastazvermə xüsusiyyətləri, o cümlədən şişin və aksilyar limfa düyünlərinin klinik-morfoloji xüsusiyyətləri ilə hormonal reseptorların ekspresiyası arasında asılılıq mövcuddur. HER2+ və Ki67 \geq 14 xəstələrdə aksilyar limfa düyünlərinin USM göstəriciləri daha ciddi pozulmalarla müşayiət olunur.

ƏDƏBİYYAT – ЛІТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Hu X., Chen W., Li F., Ren P., et al. Expression changes of ER, PR, HER2, and Ki-67 in primary and metastatic breast cancer and its clinical significance // *Front Oncol.* 2023 Apr 28;13:1053125.

2. Zheng M., Huang Y., Peng J., Xia Y., et al. Optimal Selection of Imaging Examination for Lymph Node Detection of Breast Cancer With Different Molecular Subtypes // *Front Oncol.* 2022 Jul 13;12:762906.

3. Çakır M., Yıldırım D., Aktürk O.M., Sunamak O., et al. Impact of status of ER, PR, HER2 and Ki-67 index on axillary lymph node metastasis of breast cancer // Arch Clin Exp Med 2020;5(2):48-51.
4. Huang Z, Chen L, Wang Y, Fu L, Lv R. Molecular markers, pathology, and ultrasound features of invasive breast cancer // Clin Imaging. 2021 Nov;79:85-93.
5. Khande T.A., Joshi A.R., Khandeparkar S.G.S., Kulkarni M.M., et al. Study of ER, PR, HER2/neu, p53, and Ki67 expression in primary breast carcinomas and synchronous metastatic axillary lymph nodes // Indian J Cancer. 2020 Apr-Jun;57(2):190-197
6. Башлык В.О., Кудайбергенова А.Г., Артемьева А.С., Муравцева А.Л. и др. Смена фенотипа рака молочной железы (er, PR, HER2) после неoadьювантного лечения // Медицинский совет, 2018; 10:146-149.
7. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 // Ann Oncol. 2013; 24(9): 2206-2223.
8. Тележникова И.М., Сетдикова Г.Р., Еремеева Е.Р., Тюрина В.М., Жукова Л.Г. Прогностическая и предиктивная значимость маркера ki67 при раке молочной железы // Злокачественные опухоли, 2022 ; 3,1: 27–38.
9. Колядина И.В., Данзанова Т.Ю., Хохлова С.В. и др. Современный взгляд на вопросы диагностики и верификации поражения аксиллярных лимфатических узлов при раннем раке молочной железы // Современная онкология, - 2020; 22, 1: 46-52.
10. Arendt L.M., Kuperwasser C. Form and function: how estrogen and progesterone regulate the mammary epithelial hierarchy // J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2015;20(1-2):9-25.
11. Ahadi M., Heibatollahi M., Zahedifard S. Comparison of ER, PR, Ki67 and HER-2/neu Reactivity Pattern with Patients' Age, Histologic Grade, Tumor Size and Lymph Node Status in Invasive Ductal Breast Cancer // Int J Cancer Manag. 2020;13(6):e98325.
12. Yoshihara E., Smeets A., Laenen A. et al. Predictors of axillary lymph node metastases in early breast cancer and their applicability in clinical practice // The Breast, Volume 22, Issue 3, 2013, p. 357-361,
13. Zhao X., Yang X., Fu L., Yu K. Associations of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, Human Epidemic Growth Factor Receptor-2 and Ki-67 with Ultrasound Signs and Prognosis of Breast Cancer Patients. Cancer Manag Res. 2021 Jun 9;13:4579-4586. 12
14. de Oliveira Filho HR, Dória MT, Piato JR, Soares Junior JM, Filassi JR, Baracat EC, Ricci MD. Criteria for prediction of metastatic axillary lymph nodes in early-stage breast cancer. Rev Bras Ginecol Obstet. 2015 Jul;37(7):308-13.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ МЕТАСТАЗОВ В ПОДМЫШЕЧНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ахундова Дж.Н., Гасымов Н.В., Солтанова М.Дж.

Азербайджанский Медицинский Университет, Клиника онкологии, Баку, Азербайджан

Изучены клинико-морфологическая характеристика 184 женщин, больных раком молочной железы (РМЖ) в возрасте 22-75 лет, а также взаимосвязь между УЗ-показателями опухоли и лимфатических узлов и уровнем ER, PR, HER2 и Ki67-рецепторов на поверхности опухоли. По результатам иммуногистохимического анализа опухоли у 142 (77,2%) больных РМЖ имелись рецепторы эстрогена (ЭР+), у 115 (62,5%) больных - рецепторы прогестерона (ПР+), у 41 (22,3%) больных - рецепторы прогестерона (ПР+). HER-рецепторы (HER2+) определяли у 137 (74,5%) больных, а уровень экспрессии Ki67 в опухолевой ткани был выше 14 (Ki67≥14). Установлено, что опухоли ER+ преимущественно выявляются у пациентов со степенью дифференцировки G2 и чаще метастазируют в кость. Пациенты с HER2+ опухолями имеют меньшее количество метастазов в подмышечные лимфатические узлы, особенно в подключичные лимфатические узлы, по сравнению с HER2-пациентами, и имеют высокую метастазирующую способность, преимущественно в легкие. У этих больных форма метастатических подмышечных лимфатических узлов более сферическая, а уровень ER+ и PR+ рецепторов низкий. У больных с Ki67≥14 статистически значимо преобладают опухоли с радиальным контуром, зарегистрировано незначительное количество метастазов в подмышечные лимфатические узлы, особенно в надключичные лимфатические узлы. У больных HER2+ и Ki67≥14 наблюдаются более серьезные нарушения клинико-морфологических особенностей подмышечных лимфатических узлов.

Ключевые слова: рак молочной железы, ультразвуковое исследование, гормональные рецепторы, лимфатические узлы.

SUMMARY

THE ROLE OF HORMONAL RECEPTORS IN THE OCCURRENCE OF METASTASES TO THE AXILLARY LYMPH NODES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Akhundova J.N., Gasimov N.V., Soltanova M.J.

Azerbaijan Medical University, Oncology Clinic, Baku, Azerbaijan

Were studied the as well as the relationship between ultrasound parameters of the tumor and lymph nodes and clinical and morphological characteristics of 184 women with breast cancer (BC) aged 22-75 years, and the level of ER, PR, HER2 and Ki67 receptors on the tumor surface. According to the results of immunohistochemical analysis of the tumor, 142 (77.2%) patients with breast cancer had estrogen receptors (ER+), 115 (62.5%) patients had progesterone receptors (PR+), 41 (22.3%) patients - progesterone receptors (PR+). HER receptors (HER2+) were detected in 137 (74.5%) patients, and the level of Ki67 expression in tumor tissue was higher than 14 ($Ki67 \geq 14$). It has been established that ER+ tumors are predominantly detected in patients with a G2 differentiation degree and more often metastasize to the bone. Patients with HER2+ tumors have fewer axillary lymph node metastases, especially subclavian lymph nodes, compared with HER2 patients, and have a high metastatic capacity, predominantly to the lungs. In these patients, the shape of metastatic axillary lymph nodes is more spherical, and the level of ER+ and PR+ receptors is low. In patients with $Ki67 \geq 14$, tumors with a radial contour statistically significantly predominate; a small number of metastases were recorded in the axillary lymph nodes, especially in the supraclavicular lymph nodes. In patients with HER2+ and $Ki67 \geq 14$, more serious disturbances in the clinical and morphological features of the axillary lymph nodes are observed.

Keywords: breast cancer, ultrasound examination, hormonal receptors, lymph nodes

Redaksiyaya daxil olub: 06.12.2023

Çapa tövsiyə olunub: 26.12.2023

Rəyçi: dosent T.S.Quliyeva