

РОЛЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ В РАЗНЫХ ФОРМАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЖЕНЩИН

Хыдыров Э.А.*, Исаев Н.Н.

*Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра анатомии человека
и медицинской терминологии, Баку, Азербайджан*

Цель. Изучить иммуногистохимические особенности кровеносных сосудов и паренхиматозных клеток в зависимости от степени, зоны и морфологической формы рака молочной железы у женщин. **Материал и методы.** Исследованы 30 случаев рака молочной железы (тубулярная форма – 10, слизистая – 10, скirroзная – 10). Полученные данные были подвергнуты вариационно-статистическому анализу. Для идентификации внутриопухолевых сосудов и выявления эндотелиоцитов использованы иммуногистохимические методы. **Результаты.** В результате исследования установлено, что для тубулярной формы рака молочной железы, в зависимости от стадии и зоны, получены следующие показатели по центральной зоне: I степень – $3,42 \pm 0,47\%$; II степень – $4,10 \pm 0,66\%$; III степень – $5,24 \pm 0,74\%$. При скirroсном раке молочной железы уровень экспрессии CD31 в центральной зоне колеблется в пределах: I степень – от 1,71 до 4,81; II степень – 2,20 до 5,90; III степень – 3,31 до 7,50. Изучение иммуногистохимических особенностей слизистого рака показало, что уровень экспрессии в центральной зоне колеблется в пределах: для I степени – от 1,41 до 4,50; II степени – от 1,72 до 4,70; III степени – от 0,51 до 6,91. **Заключение.** Установлено, что экспрессия CD31 в опухолевой ткани значительно варьирует, главным образом в зависимости от степени дифференциации опухоли – она увеличивается по мере роста степени злокачественности рака.

Ключевые слова: рак молочной железы, кровеносные сосуды, иммуногистохимия

Несмотря на совершенствование подходов к диагностике лечения, ежегодно от этого заболевания погибают более 500 тыс. человек в мире [1-6]. В настоящее время иммуногистохимический анализ является обязательным исследованием при обследовании по поводу рака молочной железы. Его результаты играют решающую роль в выборе тактики лечения [7-10]. Анализ литературных данных показывает, что нет достаточной информации всестороннего исследования иммуногистохимических маркеров в определении степени злокачественности рака молочной железы.

Цель. Изучить иммуногистохимические особенности кровеносных сосудов и паренхиматозных клеток в зависимости от степени, зоны и формы рака молочной железы женщин.

Материал и методы. Исследованию подвергались 30 случаев рака молочной железы (тубулярная-10, слизистая-10 и скirroзная-10). Полученные данные подвергались вариационно-статистическому анализу. Для идентификации внутриопухолевых сосудов и выявления эндотелиоцитов были использованы иммуногистохимические методы исследования. С этой целью применялись моноклональный маркер ангиогенеза CD 31, маркер пролиферации Ki 67. Маркер ангиогенеза CD 31 применен на

парафиновых срезах. Включение в раковую ткань маркера ангиогенеза CD 31, причем в нарастающей степени с увеличением злокачественности опухоли, указывает на то, что ангиогенез интенсифицируется по мере катаплазии опухолевой ткани.

Для определения маркера пролиферации Ki 67 проводили обработку цитологических препаратов охлажденным (4°C) 1% тритоном X-100 в течение 1-2 минут (при 4°C). Для блокирования неспецифической сорбции иммуноглобулинов образцы инкубировали с 1% раствором бычьего сывороточного альбумина (БСА) в течение 20 минут при комнатной температуре. Далее наносили антитела и инкубировали в течение ночи на холоде (4°C). Затем стекла промывали в трех сменах PBS в течение 15 минут и далее инкубировали с антителами против мышинных иммуноглобулинов, конъюгированных в течение 30 минут при 4°C . Кусочки для исследования брали как с центральной части опухоли, так и с периферической, на границе с неизменной тканью. Для контроля брали материал и с отделенных от опухоли участков неизменной ткани молочной железы.

Результаты и обсуждения. В результате исследований было установлено, что для

тубулярной формы рака молочной железы в зависимости от стадии и зоны получены следующие данные: в центральной зоне: I степень – $3,42 \pm 0,47\%$; II степень – $4,10 \pm 0,66\%$; III степень – $5,24 \pm 0,74\%$. Рассматриваемый показатель для периферической зоны составляет: I степень – $3,92 \pm 0,51\%$; II степень – $4,91 \pm 0,64\%$; III степень – $5,92 \pm 0,77\%$. Сопоставление с данными контрольной группы показало, что уровень экспрессии увеличивается по стадиям и зонам. Уровень экспрессии по центральной зоне составляет: I степень – в 1,21 раза ($p > 0,05$); II степень в 1,45 раза ($p > 0,05$); III степень в 1,86 раза ($p < 0,05$).

Рассматриваемый показатель для периферической зоны составляет: I степень – в 1,26 раза ($p > 0,05$); II степень в 1,58 раза больше контроля

($p < 0,05$); III степень в 1,91 раза больше контроля ($p < 0,05$) (таб.1).

При скirrрозном раке молочной железы уровень экспрессии СД 31 по центральной зоне колеблется в пределах: I степень – от 1,71 до 4,81; II степень – 2,20 до 5,90; III степень – 3,31 до 7,50. Данный показатель для периферической зоны составляет: I степень – от 2,01 до 4,91; II степень – от 2,51 до 6,10; III степень – от 3,41 до 7,80. Согласно полученным данным, уровень экспрессии по центральной зоне представлен следующим образом: I степень – $3,21 \pm 0,37\%$; II степень – $3,62 \pm 0,42\%$; III степень – $4,92 \pm 0,59\%$; по периферической: I степень $3,82 \pm 0,42\%$; II степень – $4,02 \pm 0,55\%$; III степень – $5,10 \pm 0,67\%$ соответственно.

Таблица 1

Экспрессия маркера ангиогенеза СД31 в зависимости от гистологической формы и степени злокачественности

Гистологическая форма рака	Количество	Степень злокачественности		
		I степень	II степень	III степень
Центральная зона, %				
Тубулярная	6	3,42±0,47 (1,9 – 5,1)	4,10± 0,66 (2,4 – 6,6)	5,24±0,74* (3,2 – 7,9)
Скиррозная	6	3,21±0,37 (1,7 – 4,8)	3,62±0,42 (2,2 – 5,9)	4,92±0,59* (3,3 – 7,5)
Слизистая	6	3,01±0,42 (1,4 – 4,5)	3,21±0,45 (1,7 – 4,7)	4,03±0,57 (2,5 – 6,9)
Контроль	6	2,82±0,44 (1,2 – 4,1)	2,82±0,44 (1,2 – 4,1)	2,82±0,44 (1,2 – 4,1)
Периферическая зона, %				
Тубулярная	6	3,92±0,51 (2,1 – 5,3)	4,91±0,64* (3,1 – 6,7)	5,92±0,77* (3,6 – 8,6)
Скиррозная	6	3,82±0,42 (3,1 – 4,9)	4,02±0,55 (2,5 – 6,1)	5,10 ±0,67* (3,4 –7,8)
Слизистая	6	3,41±0,48 (1,6 – 5,2)	3,81±0,51 (2,1 – 5,5)	4,81±0,60* (3,2 – 7,1)
Контроль	6	3,10 ±0,47 (1,7 – 4,5)	3,10 ±0,47 (1,7 – 4,5)	3,10 ±0,47 (1,7 – 4,5)

Прим.: статистически значимая разница с показателями контрольной группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

При сравнении с показателями контрольной группы получены следующие данные по центральной зоне: I степень – в 1,14 раза больше контроля ($p > 0,05$); II степень в 1,28 раза больше контроля ($p > 0,05$); III степень в 1,74 раза больше контроля ($p < 0,05$). Рассматриваемый показатель для периферической зоны составляет: I степень –

в 1,23 раза больше контроля ($p > 0,05$); II степень в 1,30 раза больше контроля ($p > 0,05$); III степень в 1,65 раза больше контроля ($p < 0,05$).

Изучение иммуногистохимических особенностей слизистого рака показало, что уровень экспрессии для центральной зоны колеблется в пределах: для I степени – от 1,41 до 4,50; II степени

– от 1,72 до 4,70; III степени – от 0,51 до 6,91. Обсуждаемый показатель для периферической зоны распределен таким образом: I степень – от 1,61 до 5,20; II степень – от 2,10 до 5,50; III степень – от 3,20 до 7,11.

При сопоставлении полученных данных с показателями контрольной группы было установлено, что уровень экспрессии маркера ангиогенеза – СД31 увеличивается как в центральной, так и в периферических зонах, которые составляют по центральной зоне: I степень – в 1,07 раза больше контроля ($p>0,05$); II степень в 1,14 раза больше контроля ($p>0,05$); III степень в 1,43 раза больше контроля ($p<0,05$). Рассматриваемый показатель для периферической зоны составляет: I степень – в 1,10 раза ($p<0,05$); II степень в 1,23 раза ($p>0,05$); III степень в 1,55 раза ($p<0,05$).

Нами был изучен методом иммуногистохимии уровень экспрессии маркера пролиферации Ki 67 в зависимости от степени и формы рака молочной железы.

В результате исследований было установлено, что для тубулярной формы рака молочной железы в зависимости от стадии и зоны получены следующие данные в центральной зоне: I степень – $10,25\pm1,67\%$; II степень – $16,28\pm2,31\%$; III степень – $26,45\pm3,12\%$. Рассматриваемый показатель

для периферической зоны составляет: I степень – $12,95\pm1,13\%$; II степень – $20,50\pm2,02\%$; III степень $30,08\pm4,09\%$. Сопоставление с данными контрольной группы установило, что уровень экспрессии увеличивается по стадиям и зонам.

Уровень экспрессии по центральной зоне составляет: I степень – в 1,62 раза ($p<0,01$); II степень в 2,58 раза ($p<0,01$); III степень в 4,19 раза ($p<0,01$). Рассматриваемый показатель для периферической зоны составляет: I степень – в 1,63 раза больше контроля ($p<0,01$); II степень в 2,58 раза больше контроля ($p<0,01$); III степень в 5,35 раза больше контроля ($p<0,01$).

При скirroзном раке молочной железы уровень экспрессии Ki 67 по центральной зоне колеблется в пределах: I степень – от 7,41 до 14,21; II степень – от 9,70 до 17,60; III степень – от 14,10 до 26,60. Данный показатель для периферической зоны составляет: I степень – от 7,90 до 14,81; II степень – от 13,71 до 24,40; III степень – от 20,90 до 35,60.

Согласно полученным данным, уровень экспрессии по центральной зоне представлен следующим образом: I степень – $10,11\pm1,67\%$; II степень – $14,25\pm2,31\%$; III степень – $20,33\pm2,59\%$; по периферической: I степень – $11,05\pm1,23\%$; II степень – $18,02\pm1,99\%$; III степень – $28,01\pm3,01\%$ соответственно (таб. 2).

Таблица 2

Экспрессия маркера пролиферации Ki 67 в зависимости от гистологической формы и степени злокачественности

Гистологическая форма рака	Количество	Степень злокачественности		
		I степень	II степень	III степень
Центральная зона, %				
Тубулярная	6	10,25±1,67 (7,7 – 14,1)	16,28±2,31** (10,9 – 20,3)	26,45±3,12** (19,9 – 32,6)
Скirrosная	6	10,11±1,67 (7,4 – 14,2)	14,25±2,31** (9,7 – 17,6)	20,33±2,59** (14,1 – 26,6)
Слизистая	6	9,95±1,79 (6,4 – 12,7)	14,05±2,06** (9,1 – 19,3)	19,45±2,54** (15,7 – 23,5)
Контроль	6	6,32±0,84 (4,1 – 9,2)	6,32±0,84 (4,1 – 9,2)	6,32±0,84 (4,1 – 9,2)
Периферическая зона, %				
Тубулярная	6	12,95±1,13** (8,6 – 16,7)	20,50±2,02** (15,6 – 26,9)	30,08±4,09** (24,8 – 38,1)
Скirrosная	6	11,05±1,23* (7,9 – 14,8)	18,02±1,99** (13,7 – 24,14)	28,01±3,01** (20,9 – 35,6)
Слизистая	6	11,02±1,30* (7,6 – 16,2)	16,25±2,52** (11,7 – 21,1)	24,10±2,97** (18,8 – 29,4)
Контроль	6	7,95±0,62 (6,1 – 9,9)	7,95±0,62 (6,1 – 9,9)	7,95±0,62 (6,1 – 9,9)

Прим.: статистически значимая разница с показателями контрольной группы: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

При сравнении с показателями контрольной группы получены следующие данные по центральной зоне: I степень – в 1,60 раза больше контроля ($p<0,01$); II степень в 2,23 раза больше контроля ($p<0,01$); III степень в 3,22 раза больше контроля ($p<0,01$). Рассматриваемый показатель для периферической зоны составляет: I степень – в 1,39 раза больше контроля ($p<0,05$); II степень в 2,27 раза больше контроля ($p<0,01$); III степень в 3,52 раза больше контроля ($p<0,01$).

Изучение иммуногистохимических особенностей слизистого рака показало, что уровень экспрессии для центральной зоны колеблется в пределах: для I степени – от 6,41 до 12,70; II степени – от 9,10 до 19,32; III степени – от 15,70 до 23,51. Обсуждаемый показатель для периферической зоны распределен таким образом: I степень – от 7,61 до 16,21; II степень – от 11,70 до 21,10; III степень – от 18,80 до 29,40. При сопоставлении полученных данных с показателями контрольной группы было установлено, что уровень экспрессии маркера Ki 67 увеличивается как в центральной, так и в периферической зонах, которые составляют по центральной зоне: I степень – в 1,57 раза больше контроля ($p<0,01$); II степень в 2,22 раза больше контроля ($p<0,01$); III степень в 3,08 раза больше контроля ($p<0,01$). Рассматриваемый показатель

для периферической зоны составляет: I степень – в 2,27 раза ($p<0,05$); II степень в 3,20 раза ($p<0,01$); III степень в 5,32 раза ($p<0,01$).

В центральной зоне рака преобладают обрывистые сосуды, образующие редкие разорванные сети, с чем, вероятно, связано развитие кровоизлияний опухоли. Периферическая зона рака интенсивно васкуляризована сосудами типа капилляров, в ней по сравнению с центральной зоной, мало гигантских капилляров типа синусоидов, нередко окруженных опухолевыми клетками, зато много клеток, метившихся маркером ангиогенеза CD 31. Такого же мнения придерживаются другие исследователи [3, 5, 9]. В этой весьма поздней части митотической фигуры почти каждая вторая клетка метится моноклональным маркером пролиферации Ki 67.

Заключение. Было установлено, что включение CD31 в раковой ткани резко колеблется в основном в зависимости от степени дифференциации опухолевой ткани – нарастает по мере увеличения степени злокачественности рака. В тубулярно-скirrosных формах рака, например, включение моноклона CD31 в опухолевых клетках гораздо интенсивнее, чем в слизистых формах рака. Включение маркера Ki 67 выше в тубулярно-скirrosных формах рака по сравнению со слизистым раком.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES – ƏDƏBİYYAT

1. Алиев Дж.А., Али-заде В.А., Джафаров Р.Д. Корреляционные связи плотности и структуры венозного русла зон, прилежащих при опухоли, с TNM- параметрами при раке молочной железы / Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 2008, с.225.
2. Габуния У.А., Мchedlishvili М.Ю., Бурнадзе К.П. и др. Иммуногистохимические маркеры и их роль в определении степени злокачественности рака молочной железы / Материалы научной конференции посвящ. к 100-летию проф. К.А. Балакишвиева. Баку, 2006, с. 217-220.
3. Семиглазов В.Ф. Ранний рак молочной железы прогностическое значение биологических подтипов. НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова. Злокачественные опухоли. 2012. (12) с.8-12. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2012-2-12-18>.
4. Кузнецова О.А., Завалишина Л.Э., Андреева О.Д. Иммуногистохимическое исследование маркеров MSI при раке молочной железы. Архив патологии. 2021, 83(1), с.12-17. <https://doi.org/10.17116/patol2021830112>.
5. Пожарисский К.М., Ленман Е.Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний // Архив патологии, 2000, вып.5, №2, с.3-11.
6. Имилянов Е.Н. Классификация подтипов рака молочной железы на основе РНК-профилирования и иммуногистохимических методов: клинические и биологические нюансы. Современная онкология, 2022.24 (3) с. 351-354. <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.3.201832>.
7. Эрдинова Э.Б., Борхонова И.А., Дулмежанова С.Ж. Иммуногистохимическое исследование рака молочной железы. Вестник Бурятского Государственного Университета. Медицины и фармации. 2022, №2, с.14-18. <https://doi.org/10.18101/2306-1995-2022-2-14-18>.
8. Крылов А.Ю., Зубруцкий М.Г., Босинский А.Б. и др. Иммуногистохимическая диагностика гормоно-рецепторного статуса рака молочной железы пациенток Горденской области в 2008-2014. Журнал Горденского Медицинского Университета. 2017 с.37-44. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2017-15-4-432-436>
9. Расулов С.Р., Васихов Ш.А. Наш опыт иммуногистохимического анализа при раке молочной железы. Журнал Авиценны. Душанбе 2020, т.32 №4, с.558-564. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2020-22-4-558-564>.
10. Demidov S. A., Demidov S. V., Churakova E.J. Immunohistochemical characteristics of breast cancer, increasing the risk of local recurrence after organosaving treatment Tuors of female reproductive sistem 2018, 14 (3) p.10 <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-3-10-14>.

XÜLASƏ

QADINLARDA SÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİNİN MÜXTƏLİF MORFOLOJİ FORMALARINDA ŞİŞLƏRİN BƏDXASSƏLİLİYİNİN MÜƏYYƏN EDİLMƏSİNDƏ İMMUNHİSTOKİMYƏVİ MARKERLƏRİN ROLU

Xıdırov E.Ə., İsayev N.N.

*Azərbaycan Tibb Universiteti, İnsan anatomiyası və tibbi terminologiya kafedrası,
Bakı, Azərbaycan*

Məqsəd. Qadınlarda süd vəzi xərçənginin bədxassəlilik dərəcəsi, zonası və morfoloji forması ilə əlaqədar olaraq qan damarlarının və parenximatöz hüceyrələrin immunohistokimyəvi xüsusiyyətlərini öyrənmək olmuşdur. **Material və metodlar.** Tədqiqatda süd vəzi xərçənginin 30 halı araşdırılmışdır (tubulyar forma – 10, selikli – 10, skirroz – 10). Əldə edilən məlumatlar variasion-statistik analizə məruz qoyulmuşdur. Şişdaxili damarların identifikasiyası və endoteliositlərin aşkarlanması üçün immunohistokimyəvi üsullardan istifadə edilmişdir. **Nəticələr.** Tədqiqat nəticəsində süd vəzi xərçənginin tubulyar formasında mərhələ və zonadan asılı olaraq mərkəzi zonada aşağıdakı göstəricilər əldə edilmişdir: I dərəcə – $3,42 \pm 0,47\%$; II dərəcə – $4,10 \pm 0,66\%$; III dərəcə – $5,24 \pm 0,74\%$. Süd vəzinin skirroz xərçəngində mərkəzi zonada CD31 ekspressiyasının göstəriciləri aşağıdakı hədlərdə dəyişmişdir: I dərəcə – 1,71-4,81; II dərəcə – 2,20-5,90; III dərəcə – 3,31-7,50. Selikli (musinoz) xərçəngin immunohistokimyəvi xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi göstərir ki, mərkəzi zonada ekspressiya səviyyəsi belə dəyişir: I dərəcə – 1,41-4,50; II dərəcə – 1,72-4,70; III dərəcə – 0,51-6,91. **Yekun.** Müəyyən edilmişdir ki, şiş toxumasında CD31 ekspressiyası kəskin dəyişkənlik göstərir və əsasən şişin differensiasiya dərəcəsindən asılıdır – differensiasiya dərəcəsi artdıqca, yəni xərçəngin bədxassəlilik səviyyəsi yüksəldikcə ekspressiya səviyyəsi də artır.

Açar sözlər: süd vəzi xərçəngi, qan damarları, immunohistokimya

SUMMARY

THE ROLE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS IN DETERMINING TUMOR MALIGNANCY IN VARIOUS FORMS OF BREAST CANCER IN WOMEN

Khidirov E.A., Isaev N.N.

*Azerbaijan Medical University, Department of Human Anatomy and Medical Terminology,
Baku, Azerbaijan*

Objective. To investigate the immunohistochemical characteristics of blood vessels and parenchymal cells depending on the grade, region, and morphological type of breast cancer in women. **Material and Methods.** Thirty cases of breast cancer were examined (tubular carcinoma – 10, mucinous carcinoma – 10, scirrhous carcinoma – 10). The obtained data were subjected to variational-statistical analysis. Immunohistochemical methods were employed to identify intratumoral vessels and detect endothelial cells. **Results.** The study established that in tubular breast carcinoma, depending on stage and region, the following indicators were obtained for the central zone: Grade I – $3.42 \pm 0.47\%$; Grade II – $4.10 \pm 0.66\%$; Grade III – $5.24 \pm 0.74\%$. In scirrhous breast carcinoma, CD31 expression levels in the central zone ranged as follows: Grade I – 1.71 to 4.81; Grade II – 2.20 to 5.90; Grade III – 3.31 to 7.50. Examination of the immunohistochemical features of mucinous carcinoma showed that expression levels in the central zone ranged within: Grade I – 1.41 to 4.50; Grade II – 1.72 to 4.70; Grade III – 0.51 to 6.91. **Conclusion.** It was determined that CD31 expression in tumor tissue varies substantially, mainly depending on the degree of tumor differentiation; it increases with rising malignancy grade.

Keywords: breast cancer, blood vessels, immunohistochemistry

Redaksiyaya daxil olub: 22.01.2025

Çapa tövsiyə olunub: 18.02.2025

Rəyçi: dosent E.Ç.Əkbərov