

DOI: 10.26693/jmbs03.01.056  
УДК 616-006.6-091.8:616-008.9

Лазарук О. В.

## ПРОГНОЗ МЕТАСТАЗІВ ПРОТОВОГО РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДЕЯКИХ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

lazarukov@bsmu.edu.ua

У дослідженні використали результати імуногістохімічних досліджень 162 спостережень протокового раку грудної залози на антигени: віментин, фактор von Willebrand, металопротеїнази-2 і 9, з визначенням величин, які слугували критерієм прогнозу пухлинних метастазів. На підставі визначених критеріїв прогнозу метастазів по кожному із застосованих імуногістохімічних методів обраховували величини відносного ризику та відношення шансів. При ранжуванні за відносним ризиком найвищим критерієм прогнозу метастазів характеризується віментин в пухлинних клітинах, найнижчий – металопротеїнази-9.

**Ключові слова:** грудна залоза, метастази протокового раку, прогноз метастазів, дослідження віментину.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Тема статті пов'язана з дисертаційною роботою, що була затверджена на засіданні Вченої ради Вищого державного навчального закладу України «Буковинського державного медичного університету» (протокол № 2 від 26 вересня 2013 року) та проблемною комісією «Патологічна анатомія» МОЗ й НАМН України (протокол №4 від 19 грудня 2013 року).

**Актуальність.** Рак грудної залози займає перше місце в структурі смертності жінок від злоякісних пухлин. Щороку в Україні реєструється понад 13 тис. нових випадів (до 2014 близько 17,5 тис за неуточненими даними) цієї патології. Частка протокового раку у сягає біля 80% видів всіх видів. Основною причиною смертей є метастазування [4, 6]. Прогноз виникнення метастазів до цих пір залишається остаточно не дослідженим напрямком попередження виникнення найбільшої проблеми пухлинного процесу.

Аналізуючи сучасну літературу, у вітчизняних наукових роботах, яка мало інформації яка б прицільно була побудована на прогнозуванні метастазів протокового раку грудної залози [4]. Не знайдено

розроблених критеріїв, за якими можна віднести хворого до якоїсь із груп ризику [2]. Для оцінки метастатичного процесу використовуються ті ж фактори, що й для прогнозування перебігу раку грудної залози (спадковий рак чи ін.). Основними критеріями для прогнозу метастазів є морфометричні параметри (розмір пухлини, кількість альвеолярних структур). Широко використовують імуногістохімічні і дещо менше гістохімічні методи дослідження [2, 3]. Для прогнозу перебігу захворювань з прогностичною метою широко використовують визначення відношення шансів та відносного ризику. Ці показники відносяться до розділу доказової медицини [1].

**Мета роботи.** На підставі критеріїв по кожному із застосованих імуногістохімічних методів (віментин, фактор von Willebrand, металопротеїнази-2 і 9), визначити відносний ризик та відношення шансів метастазів протокового раку грудної залози.

**Матеріали та методи дослідження.** У дослідженні використали дані 162 спостережень протокового раку грудної залози. Всі випадки розділили на дві групи: група з лімфогенними метастазами (n = 97) та без них (n = 65). Всім пацієнткам проведені імуногістохімічні дослідження операційного матеріалу грудної залози з первинними антитілами проти антигенів: віментин, von Willebrand factor, металопротеїнази-2 і 9 (полімерна система візуалізації з діамінобензидином – DAKO). Методом підбору найкращих величин визначали кількісні критерії прогнозу пухлинних метастазів по кожному окремому методу імуногістохімічного дослідження (конкретні критерії вказані в розділі «Результати дослідження та обговорення»). На підставі визначених критеріїв прогнозу метастазів по кожному із застосованих імуногістохімічних методів обраховували величини відносного ризику та відношення шансів, також визначали величини специфічності та чутливості. Обрахунки вели в середовищі комп'ютерної програми PAST v 3.16 (вільна ліцензія, O. Hammer, 2017). Тоді, коли критерієм прогнозу слугувала певна величина оптичної

**Таблиця** – Величини прогностичних показників, які ранжовані за відносним ризиком (Risk Ratio) щодо прогнозу метастазів протокового раку грудної залози за результатами деяких імуногістохімічних досліджень

	Відносний ризик (RR)	95% CL	Відношення шансів (OD)	95% CL	Специфічність %	Чутливість %
Vimentin	6,37	3,33–12,19	40,53	15,92–103,2	78,46%	78,46%
металопротеїнази-2	4,37	2,39–7,95	16,70	7,13–39,12	63,08	90,72
von Willebrand factor	2,65	1,81–3,87	9,32	4,59–19,27	70,77	79,38
металопротеїнази-9	2,59	1,81–3,72	9,63	4,62–19,96	73,85	77,32

**Примітки:** 95% CL (confidence level) – довірчий інтервал; результати досліджень вірогідні при  $p < 0,05$ .

густини забарвлення, застосовували метод комп'ютерної мікроденситометрії на цифрових мікрофотографіях в середовищі комп'ютерної програми ImageJ 1.46 (User Guide, Tiago Ferreira Wayne Rasband, 2012) з отриманням величини у відносних одиницях оптичної густини (в.од.опт.густ.).

Робота була проведена відповідно до вимог «Інструкції про проведення судово-медичної експертизи» (наказ МОЗ України №6 від 17.01.1995), відповідно до вимог і норм, типовим положенням з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

**Результати дослідження та обговорення.** Для віментину в якості критерію прогнозу використовувалася поріг реєстрації – 0,529 (в.од.опт.густ.). У 91,75% (n = 89) спостережень та 47,7% (n = 31) групи без метастазів результати були на рівні або вищими. У 6,2% (n = 6) групи з метастазами та 21,54% (n = 14) групи без метастазів нижчі (табл.).

Результати обрахунків величини прогностичних показників (табл.) ранжовані за відносним ризиком (Risk Ratio), величина відносного ризику для віментину – 6,37, відношення шансів – 40,53 при специфічності 78,46% та чутливості 91,75%.

Для металопротеїнази-2 в якості критерію прогнозу поріг реєстрації становив – 0,247 (в.од.опт.густ.). У 90,7% (n = 88) спостережень групи з метастазами та 36,9% (n = 24) групи без метастазів результати були на рівні або вищими. Відповідно 9,3% (n = 9) групи з метастазами та 63,1% (n = 41) групи без метастазів результати нижчі порогу реєстрації (табл.).

Результати обрахунків металопротеїнази-2 за відносним ризиком (Risk Ratio) – 4,37, відношенням шансів – 16,70 при специфічності 63,08% та чутливості 90,72% (табл.).

В якості критерію прогнозу метастазів поріг реєстрації фактора von Willebrand – 0,492 (в.од.опт.густ.). У 79,4% (n = 77) групи з метастазами та 29,2% (n = 19) групи без метастазів результати на рівні або вищі. Відповідно 20,6% (n = 20) групи з метастазами та 70,8% (n = 46) групи без метастазів результати нижчі порогу реєстрації (табл.).

За відносним ризиком (Risk Ratio), фактора von Willebrand – 2,65, відношення шансів – 9,32 при специфічності 70,77 % та чутливості 79,38% (табл.).

Для металопротеїнази-9 в якості критерію прогнозу використовувалася поріг реєстрації – 0,300 (в.од.опт.густ.). У 77,3% (n = 75) спостережень групи з лімфогенними метастазами та 26,2% (n = 17) групи без метастазів результати були на рівні або вищими. Відповідно 22,7% (n = 22) групи з метастазами та 73,8% (n = 48) групи без метастазів результати нижчі порогу реєстрації (табл.).

Результати обрахунків матриксних металопротеїнази-9 вказані в (табл.) величини прогностичних показників, за відносним ризиком (Risk Ratio) – 2,59, за відношенням шансів – 9,63 при специфічності 73,85% та чутливості 77,32% (табл.).

**Висновки.** За результатами досліджень встановлено, що найвищим індивідуальним прогнозом метастазів володіють методи дослідження з найвищими результатами за відносним ризиком та ті, які володіють найвищою специфічністю та чутливістю методів дослідження.

**Перспективи подальших досліджень.** Надалі перспективним напрямком досліджень є розробка інших принципів прогнозу метастазів, мета яких полягає у розподілі кожного із випадків за групами ризику.

## References

- Artemenko MV, Aseev OI, Bondarenko IM, Zavizion VF Regularities of metastasis of breast cancer depending on immunohistochemical indicators of biological aggressiveness. *Medychni perspektyvy*. 2011; 16 (1): 58-65. [Ukrainian].
- Lazaruk OV, Davidenko IS, Davedenko OM. Prognostic indicators of the duct breast cancer metastasis on the basis of histochemical study of individual properties of proteins. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*. 2017; 2 (75): 104-9. [Ukrainian].
- Pieta B, Samulak D, Opala T, Wilczak M, Grodecka-Gazdecka S, Wieznowska-Maczyńska K. Analysis of the odds ratio for developing breast cancer in different groups of women. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010;31(1):50-4. PMID: 20349781.
- Randi AM, Laffan MA, Starke RD. Von Willebrand Factor, Angiodysplasia and Angiogenesis, *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2013; 5(1): e2013060, DOI 10.4084/MJHID.2013.060.

5. Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, Dryden NH, McKinnon TAJ, Sutton RE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood*. 2011; 117 (3): 1071-80. PMID: PMC3035068. doi: 10.1182/blood-2010-01-264507.
6. Vasylenko YV, Kondratiuk RB, Kolesnykova YA, Kudriashov AH. Expression of vimentin in tumor cells of cancer of various organs and different histological structures. *Patolohiia*. 2014; 1 (30): 84–6. [Russian].

УДК 616-006.6-091.8:616-008.9

### ПРОГНОЗ МЕТАСТАЗОВ ПРОТОКОВОГО РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ НЕКОТОРЫХ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Лазарук А. В.

**Резюме.** В исследовании использовали результаты иммуногистохимических исследований 162 наблюдений протокового рака грудной железы на антигены: виментину, von Willebrand factor, металлопротеиназы-2 и 9, с определением величин, которые служили критерием прогноза опухолевых метастазов. На основании определенных критериев прогноза метастазов по каждому из примененных иммуногистохимических методов рассчитывали величины относительного риска и отношения шансов. При ранжировании по относительному риску высшим критерием прогноза метастазов характеризуется виментин в опухолевых клетках, самый низкий – металлопротеиназы-9.

**Ключевые слова:** грудная железа, метастазы протокового рака, прогноз метастазов, исследования виментина.

UDC 616-006.6-091.8:616-008.9

### Prognosis of Metastasis of Ductal Carcinoma by Using Immunohistochemical Researches

Lazaruk O. V.

**Abstract.** Ductal carcinoma ranks first in the structure of women's mortality from oncological diseases. Every year in Ukraine more than 13 thousand new cases are registered (up to 17,500 by 2014 for unspecified data). The literature contains references to the prediction of metastases using morphometric parameters (tumor size, number of alveolar structures). For predictive purposes, the definition of the odds ratio and relative risk is widely used. These figures refer to the section of evidence-based medicine.

*The purpose of the study was to determine the relative risk and relationship of the chances of ductal carcinoma metastatic process on the basis of the criteria for each of the applied immunohistochemical methods (vimentin, von Willebrand factor, metalloproteinase-2 and 9).*

*Materials and methods.* The research used data of 162 protocols of ductal carcinoma. All cases were divided into two groups: a group with lymphogenous metastases (n = 97) and without them (n = 65). All patients underwent immunohistochemical examinations of the surgical material of the breast with primary antibodies against antigens: vimentin, von Willebrand factor, metalloproteinase-2 and 9 (polymeric system of visualization with diaminobenzidine – DAKO). The method of selection of the best values was determined by quantitative criteria for prediction of tumor metastases by each individual method of immunohistochemical research.

*Results and discussion.* The calculation results of the magnitude of prognostic indicators are ranked by relative risk (Risk Ratio). Concerning the determination of vimentin, the relative risk value is 6.37, the odds ratio is 40.53 with a specificity of 78.46% and a sensitivity of 91.75%. As to the matrix metalloproteinase-2, the relative risk is 4.37, the odds ratio is 16.70 with a specificity of 63.08% and a sensitivity of 90.72%. As to the matrix metalloproteinase-9, the relative risk is 2.59, the odds ratio is 9.63 with a specificity of 73.85% and a sensitivity of 77.32%. As to the factor von Willebrand, the relative risk is 2.65, the odds ratio is 9.32 with a specificity of 70.77% and a sensitivity of 79.38%.

*Conclusions.* According to the results of the research, the highest individual metastases' prediction of ductal carcinoma revealed during an immunohistochemical investigations of antigens to vimentin. The lowest prognosis for relative risk and odds ratio was obtained in determining matrix metalloproteinase-9.

**Keywords:** breast, metastasis of ductal carcinoma, prognosis of metastases, vimentin research.

Стаття надійшла 10.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування