

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

არმაზ მარიამიძე

ბუბუს სამმაგნეგატიური ტიპის კიბოს ბიოლოგიური
თავისებურებების შესწავლა ქართულ პოპულაციაში

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, **ომარ ხარბეიშვილი**

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, **ლიანა გოგიაშვილი**

სარჩევი

დისერტაციის ირგვლივ გამოქვეყნებული პუბლიკაციების ნუსხა	3
ცხრილები	4
სურათები	5
შესავალი	7
კვლევის მიზანი	11
კვლევის ამოცანები	11
ნაშრომის მეცნიერული სიახლე	12
ნაშრომის პრაქტიკული მნიშვნელობა	13
თავი პირველი	14
ლიტერატურული მიმოხილვა	14
თავი მეორე	31
კვლევის დიზაინი	31
ეთიკური თანხმობა	31
კვლევის მეთოდები	32
თავი მესამე	34
კვლევის შედეგები	34
თავი მეოთხე	71
კვლევის შედეგების განხილვა	71
დასკვნები	80
პრაქტიკული რეკომენდაციები	82
გამოყენებული ლიტერატურა	83

დისერტაციის ირგვლივ გამოქვეყნებული პუბლიკაციების ნუსხა

1. EXPRESSION OF CYCLIN E IN BASAL-LIKE BREAST CARCINOMA.

Mariamidze A., Gogiashvili L., Khardzeishvili O.

GEORGIAN MEDICAL NEWS № 12 (273) 2017

2. MOLECULAR BASIS OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR AND CYCLIN E EXPRESSION INTERDEPENDENCE IN BASAL-LIKE SUBTYPE OF INVASIVE BREAST CARCINOMA

Mariamidze A., Gogiashvili L., Khardzeishvili O., Javakhishvili T., Makaridze D.

GEORGIAN MEDICAL NEWS № 3 (276) 2018

3. DISTRIBUTION AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF DUCTAL INVASIVE BREAST CARCINOMA SUBTYPES IN GEORGIAN POPULATION

Mariamidze A., Gogiashvili L., Khardzeishvili O., Javakhishvili T., Makaridze D., Jandieri

K. GEORGIAN MEDICAL NEWS № 10 (283) 2018

ცხრილები

ცხრილი 1. ძუძუს კიბოს ოპერაციული მასალა ასაკობრივი და ფენოტიპური განაწილება

ცხრილი 2. Cyclin E ექსპრესია ძუძუს "ბაზალოიდური" კიბოს სხვადასხვა სტადიის დროს ასაკთან მიმართებაში.

ცხრილი 3. Cyclin E ექსპრესიისა და EGFR აქტივობის შეფასება ძუძუს TNBC ტიპის სიმსივნეში

ცხრილი 4. სიმსივნის ზოგადი მახასიათებლებისა და დამოკიდებულება HER2+/ER აქტივობის დონესთან, მალიგნიზაციის ხარისხთან (Grade) და სიმსივნის ტიპთან.

ცხრილი 5. ბაზალური ტიპის კიბოს სიხშირე პაციენტების ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით

ცხრილი 6. ძუძუს კიბოს მოლეკულური კლასიფიკაცია (Cianfrocca, Gradishar, 2009)

სურათები

- სურათი 1. დუქტური კარცინომა in situ, H&E, X200
- სურათი 2. დუქტური კარცინომა in situ, კომედო ნეკროზით H&E, X200
- სურათი 3. დუქტური კარცინომა in situ, კრიბროზული სტრუქტურით, H&E, X100
- სურათი 4. ლობულური ნეოპლაზია, H&E, X100
- სურათი 5. ლობულური ნეოპლაზია, H&E, X600
- სურათი 6. მარტივი სადინროვანი ჰიპერპლაზია, H&E, X400
- სურათი 7. მარტივი სადინროვანი ჰიპერპლაზია, H&E, X100
- სურათი 8. მარტივი სადინროვანი ჰიპერპლაზია, H&E, X200
- სურათი 9. მარტივი სადინროვანი ჰიპერპლაზია, H&E, X200
- სურათი 10. ფიბროზულ-ცისტური დაზიანება, H&E, X40
- სურათი 11. ფიბროზულ-ცისტური დაზიანება, H&E, X40
- სურათი 12. ფიბროზულ-ცისტური დაზიანება, H&E, X40
- სურათი 13. ლიმფოპლაზმოციტური ინფილტრაცია, H&E, X400
- სურათი 14. ლიმფოპლაზმოციტური ინფილტრაცია, H&E, X200
- სურათი 15 ა. ლიმფოეპითელიომის მსგავსი ჰისტოსტრუქტურა, H&E, X100
- სურათი 15 ბ. ლიმფოეპითელიომის მსგავსი ჰისტოსტრუქტურა, H&E, X40
- სურათი 16ა. სოლიდურ-ალვეოლური პროლიფერატები, H&E, X400
- სურათი 16 ბ. სოლიდურ პროლიფერატები კომედო ნეკროზით, H&E, X400
- სურათი 17. ალვეოლური პროლიფერატები, H&E, X400
- სურათი 18. ალვეოლური პროლიფერატები, H&E, X400
- სურათი 19. ალვეოლური და მილაკოვანი პროლიფერატები. ინვაზიის გამწევი მოდელი, H&E, X400
- სურათი 20. სოლიდური უბნები, „ინვაზიის გამწევი მოდელი“, H&E, X40.
- სურათი 21. სოლიდური უბნები, „ინვაზიის გამწევი მოდელი“, H&E, X40
- სურ. 22. სოლიდური უბნები, „ინვაზიის გამწევი მოდელი“, H&E, X100
- სურათი 23. სოლიდური უბნები, „ინვაზიის გამწევი მოდელი“ ალვეოლური, H&E, X100
- სურათი 24. სინციტიური სტრუქტურები და ლიმფოციტური ინფილტრაცია. H&E, X40

- სურათი 25. CK5/17. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X200
- სურათი 26. CK5/17. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X200
- სურათი 27. CK5/17. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X200
- სურათი 28. CK5/17. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X200
- სურათი 29. კორელაცია ბაზალური ციტოკერატინების ექსპრესიასა და ავთო-სიანობის ხარისხის შორის "ბაზალოიდური" კიბოს დროს
- სურათი 30. Cyclin E ექსპრესია, ბაზალოიდური კიბო, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X400
- სურათი 31. Cyclin E ექსპრესია ბაზალოიდური კიბო, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X400
- სურათი 32. Cyclin E, ბაზალოიდური კიბო, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X400
- სურათი 33. Cyclin E, ბაზალოიდური კიბო, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X400
- სურათი 34. ER დადებითი, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X100
- სურათი 35. ER დადებითი, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X100
- სურათი 36. ER დადებითი, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X200
- სურათი 37. ER დადებითი, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X100
- სურათი 38. ER დადებითი, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X100
- სურათი 39. ER დადებითი, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X200
- სურათი 40. H&E, X400
- სურათი 41. HER2 დადებითი კლასტერები, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X400
- სურათი 42. Cyclin E ექსპრესია ბაზალოიდური კიბოს მალიგნიზაციის ხარისხის მიხედვით
- სურათი 43. EGFR. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X200
- სურათი 44. EGFR. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X400
- სურათი 45. HER2-new რეცეპტორული აქტივობა TNBC ტიპის ძუძუს კიბოს დროს, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X100
- სურათი 46. EGFR ექსპრესია ძუძუს TNBC, სიმსივნეში, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X100

შესავალი

გლობალურად, ავთვისებიან სიმსივნეთა შორის ქალებში ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებულია ძუძუს კიბო. ონკოლოგიური დაავადებების სტრუქტურაში ძუძუს კიბოს პირველი ადგილი უჭირავს და მისი სიხშირე სტაბილურად მატულობს - 2017 წელს დარეგისტრირებულია 1652 პირველადი მომართვით.

ერთ-ერთ სერიოზულ პრობლემას, რომელსაც კლინიციისტები აწყდებიან ძუძუს კიბოს მკურნალობის დროს, არის სიმსივნის ჰორმონების მიმართ მგრძობელობის ფრიად ცვალებადი სპექტრი, ასევე სამკურნალო ზემოქმედებებზე არაერთგვაროვანი რეაქცია, რაც თერაპიის რაციონალური მეთოდის არჩევისათვის პარამეტრების რიცხვის შეზღუდვასა და მრავალ უკუჩვენებასაც განაპირობებს.

ბოლო წლებში მოლეკულურ ბიოლოგიაში, სახელდობრ, სიმსივნის მოლეკულურ პათოლოგიაში გამოკვლევათა ინტენსიურმა ხასიათმა საგრძნობლად გააფართოვა ონკოლოგთა მეთოდოლოგიური მიდგომები, რამაც შესაძლებლობა მოგვცა გენების დიდი ჯგუფის ექსპრესიას და ძუძუს კიბოს კლინიკურ მიმდინარეობათა თავისებურებების შორის კავშირის დადგენისა. ამ მიმართულებით მნიშვნელოვანი ნაბიჯი გადაიდგა კანონიკური სასიგნალო გზის Wnt ცილების დეტალური კვლევის შედეგებით, სადაც გამოიკვეთა ტრანსკრიპციული ფაქტორების, VE-კატჰერინის და β -კატენინის ექსპრესიისა კავშირი ციკლინ D1/D2, ღერძული უჯრედების CD აქტივატორთან [Andrews et al., 2012], ამ გზის გააქტივება დამახასიათებელია ავთვისებიანი ზრდისთვის, ხელს უწყობს სიმსივნური უჯრედების ინვაზიას შემართებელ ქსოვილში ასუსტებს რა უჯრედშორის კავშირებს [Albergaria et al., 2011; Green, Getsios et al., 2010]. პროცესის საბოლოო ეტაპს წარმოადგენს კონტროლირებადი ეპითელურ-მეზენქიმური ტრანსფორმაცია, ეპითელური ადჰეზიის და პოლარობის უნარის დაკარგვა [Yang, Weinberg, 2008].

ჯერ კიდე 60-იან წლებში იყო მცდელობა შემოეტანათ ძუძუს კიბოს კლასიფიკაციაში არაფორმალური მიდგომა (მხოლოდ მორფოლოგიური თვისებების მიხედვით - სადინროვანი თუ წილაკოვანი და ა.შ.) არამედ ჰისტოგენეზის - სახელდობრ, სადინრების ნორმალური კომპონენტებისა და წილაკების

ტერმინალური სტრუქტურების მიხედვით. ამ მიდგომით წარმოიშვა ძუძუს კიბოს დაყოფა ეპითელიურ და მيوეპითელიურ კიბოდ [Sarcar K., Kallenbach E., 1966], მაგრამ მეთოდოლოგიური შეზღუდულობა არ იძლეოდა შესაძლებლობას აღნიშნული ქვესახეობებისთვის გამომუშავებული ყოფილიყო დამაჯერებელი მარკერები, რაც ყოველდღიურ კლინიკურ პრაქტიკაში პათოგენეზური მკურნალობის მიდგომის დანერგვას აბრკოლებდა. გასული საუკუნის 90-ანი წლების ბოლოს ჰიბრიდიზაციული „ჩიპების“ გამოყენებამ ხელი შეუწყო გენების ორი ჯგუფის ექსპრესიის დადგენას, რომლებიც მჭიდროდ უკავშირდება განსაზღვრული ტიპის ძუძუს სიმსივნეს. აღმოჩნდა ორი მთავარი ტიპი: 1) სადინროვან-წილაკოვანი სტრუქტურის სანათურის გარშემო და 2) ბაზალური - ლუმინალურის გარეთ ეპითელიუმიდან გამომდინარე [Weigelt et al., 2005]. ამგვარი დაყოფა ადვილი გასაგები იყო და, ამის გარდა, კორელაციაში აღმოჩნდა ამ ორი ჯგუფის სიმსივნეების მთელ რიგ თვისებებთან და, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, მახასიათებლების დადგენა შესაძლებელი გახდა იმუნოლოგიური შედეგების მეთოდებით, სახელდობრ, სხვადასხვა ჯგუფის კერატინისადმი ანტისხეულების გამოყენებით [Allred et al., 1998; Perou et al., 2000].

საკითხის შემდგომმა შესწავლამ უფრო საინტერესო შედეგებამდე მიგვიყვანა. აღმოჩნდა, რომ ე.წ. მოლეკულური პროფილი კორელაციაშია როგორც მთელ რიგ კლინიკო-ლაბორატორიულ პარამეტრებთან, ასევე სხვადასხვა სამკურნალო თერაპიის რეჟიმების მიმართ მგრძობელობასთან [Peto, Collins et al., 1999; San Jose de Silva et al., 2003; Palmieri, Patten et al., 2014]. შესაძლებელი გახდა ქვეჯგუფების გამოყოფა და ქვეჯგუფების იდენტიფიკაცია იმ სიმსივნეთა ჯგუფში, რომლებშიც ესტროგენის და პროჟესტერონის რეცეპტორები და Her2/neu გენის ამპლიფიკაცია არ ვლინდება, ე.წ. „სამმაგი ნეგატიური“ ძუძუს კიბო, როგორც ჰისტოლოგიური ტიპი, რაც ახალი ნაბიჯი გახდა ძუძუს კიბოს კლინიკურ პათოლოგიაში [Alba E., Chacon JI et al., 2012; Shah SP, Roth A et al., 2012].

„სამმაგი ნეგატიური“ (Triple negative) TNBC - არის სიმსივნე, რომლის უჯრედები ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორებს არ ექსპრესირებენ და აგრეთვე არ გააჩნიათ Her2 ცილის ზეექსპრესია ან გენის ამპლიფიკაცია, ე.წ. The “Triple negative paradoxes” [Carey et al., 2007]. სხვადასხვა ავტორების მონაცემებით,

ამ ტიპის სიმსივნეები ყველა ინვაზიურ ძუძუს კიბოს ვარიანტების დაახლოებით 10-20% შეადგენენ (O'Toole SA, Beith JM, Millar EK, West R, McLean A, et al. Therapeutic targets in triple negative breast cancer. J Clin Pathol. 2013), აღწევენ დიდ ზომებსა და მთლიანობაში ხასიათდებიან არაკეთილსაიმედო პროგნოზით და მიმდინარეობით. აგრეთვე დადგენილია საინტერესო კანონზომიერება, რომ TNBC მკაფიოდაა ასოცირებული გენ BRCA1 მუტაციასთან [Robson M., Im S-A, Sencus et al., 2017]. არსებული მონაცემების მიხედვით, არ არსებობს გაიდლაინი რომელის შემოგვათავაზებს ოპტიმალურ ადიუვანურ თერაპიას სამმაგ ნეგატიური კიბოს შემთხვევაში [Marzia A. Locatellia Giuseppe Curiglianoa Alexandru Eniub].

ცალკეული კვლევები „სამმაგი ნეგატიური“ კიბოთი პაციენტებისთვის სწორი პროგნოზის მიზნით არანაკლებ მნიშვნელობას ანიჭებს არა მარტო ესტროგენის/პროექტერონის რეცეპტორების და Her2 რეცეპტორების მდგომარეობის გათვალისწინებას, არამედ ანდროგენ რეცეპტორის მდგომარეობასაც, რაც საშუალებას იძლევა გამოყენებულ იქნას ანტიანდროგენული თერაპია [William, Miller, 2010]. თუმცა დღესდღეობით არ არის სტანდარტიზებული ანდროგენ რეცეპტორის შეფასების კრიტერიუმები, პაციენტთა შერჩევის ზოგიერთი საკითხიც საკამათოა (PloS One. 2018 Jun 8; 136):e0197827/ doi: 10.1371/ journal.pone. 0197827. Collection 2018. Androgen receptor positive triple negative breast cancer: Clinicopathologic, prognostic, and predictive features. Astvatsaturyan K1, Yue Y2, Walts AE1, Bose S1.).

კლინიკურ პრაქტიკაში „სამმაგი ნეგატიური“ კიბოს ცნების პრაქტიკული დანერგვა უფრო რთულია, რადგან ამ ჯგუფში მოხდა ჰისტომორფოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური მაჩვენებლებით განსხვავებული დაბალ დიფერენცირებული კიბოს ტიპები, სადაც მნიშვნელოვან ჯგუფს შეადგენს ე.წ. „ბაზალიდურის მსგავსი“ კიბო. სამი უარყოფითი პარამეტრის და ძუძუს კიბოს ჰისტომორფოლოგიის ურთიერთშეთავსება TNBC ჯგუფში რთულ სურათს იძლევა [Carey et Dees., 2007]. აღმოჩენილია საინტერესო კანონზომიერება, რომ TNBC ასოცირებული გენ BRCA1 მუტაციასთან [Robson M., Im S-A, Sencus et al., 2017].

ბოლო წლების გამოკვლევებში არის ცნობები, რომ სამმაგი ნეგატიური იმუნოფენომენის გამოკვლევა შეიძლება გამოდგეს საიმედო პროგნოზულ

მარკერად, როდესაც ლიმფური კვანძების დაზიანების ნიშნები ჯერ კიდევ არ არსებობს.

„სამმაგი ნეგატიური“ კიბოთი პაციენტებისათვის სწორი პროგნოზის დადგენის მიზნით არანაკლებ მნიშვნელოვანია არა მარტო ესტროგენის და პროჟესტერონის მდგომარეობის გათვალისწინება, არამედ ანდროგენებისაც, პრაქტიკაში დაინერგა არომეტაზას ინჰიბიტორთა გამოყენება ნეოადიუვანტური თერაპიის რეჟიმში [William, Miller, 2010]. მიუხედავად ამისა, კლინიკურ პრაქტიკაში „სამმაგი ნეგატიური“ კიბოს ცნების პრაქტიკულად დანერგვა გართულდა, აქედან ამ ჯგუფში მოხდა მორფოლოგიით და იმუნოფენოტიპით განსხვავებული, დაბალ დიფერენცირებული კიბოს ტიპები, სადაც მნიშვნელოვან ჯგუფს შეადგენს ე.წ. „ბაზალიდურის მსგავსი“ კიბო.

კვლევის მიზანი

სამმაგნეგატიური ძუძუს კიბოს კლინიკო-მორფოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური თავისებურებების იდენტიფიკაცია და აღწერა ქართულ პოპულაციაში.

კვლევის ამოცანები

1. დაზუსტდეს და განისაზღვროს შესწავლილი კონტიგენტის ძუძუს ნეოპლაზიაში სამმაგნეგატიური კიბოს ჰისტოქიმიური კრიტერიუმები, გამოვლინდეს „ბაზალიდურის მსგავსი“ კიბოს საინდეფიკაციო მარკერები.
2. გამოვლინდეს ძუძუს კიბოს სიმსივნურ ნიმუშებში სამმაგნეგატიური კიბოს უჯრედი სხვადასხვა იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის მეთოდების გამოყენებით.
3. გამოიყოს ბაზალიდური კიბოს ქვეტიპი იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის მეთოდების საფუძველზე.
4. ძუძუს კიბოს უჯრედულ პოპულაციაში დადგინდეს ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGFR) კვლევის აქტუალობა და შესაძლო პროგნოზული კორელაცია.
5. ბაზალურ ციტოკერატინთა და Cyclin E აქტივობის და ძუძუს კიბოს Grade-ს და კლინიკურ მიმდინარეობათა თავისებურებების შორის კორელაციის დადასტურება.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

1. პირველად ქართულ პოპულაციაში სამმაგნეგატიური ძუძუს კიბოს დეტალური ჰისტომორფოლოგიური და მოლეკულურ-ბიოლოგიური დახასიათება.
2. ნაჩვენებია, რომ სამმაგნეგატიური ძუძუს კიბოს ფენოტიპი განაპირობებს დაავადების კლინიკურ მიმდინარეობის თავისებურებებს, თუმცა არ არის ერთგვაროვანი და შეიცავს ე.წ. ბაზალოიდური ტიპის მაგვარ ქვეტიპს.
3. სამმაგნეგატიური ძუძუს კიბოს ბაზალოიდური ტიპის მაგვარი სიმსივნეები დამოუკიდებლად დაავადების სტადიურობისა და სიმსივნის დიფერენცირების ხარისხისა სტაბილურად ექსპრესირებენ ციტოკერატინ 5/6 და 17.
4. ნაჩვენებია ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGFR) როლი სამმაგნეგატიური ძუძუს კიბოს უჯრედულ პოპულაციაში.

ნაშრომის პრაქტიკული მნიშვნელობა

ავტორის მიერ მიღებული მონაცემები წარმოადგენს მნიშვნელოვან პროგრესს ძუძუს კიბოს სწორი დიაგნოზის ვერიფიკაციის და იდენტიფიცირებული ფენოტიპის კლასიფიკაციის თვალსაზრისით, რომელიც განსაზღვრავს დამიზნებითი („ტარგეტული“) თერაპიის სწორი ტაქტიკის შერჩევას, გამოყენებას და პროგნოზირებას. ოჯახურ-მემკვიდრეობითი ტიპის სიმსევნების აღმოცენების ტენდენცია თუმცა არ არის ბოლომდე დადასტურებული, მაგრამ შეიძლება გამოყენებულ იქნას სამედიცინო-გენეტიკური კონსულტაციების პრაქტიკაში უფრო ღრმა კვლევის დადგენის მიზნით, ამ პოპულაციაში სხვადასვა დაავადებების ადრეული დიაგნოსტიკისთვის.

თავი პირველი

ლიტერატურული მიმოხილვა

ძუძუს კიბოს ბაზალურუჯრედოვანი ვარიანტი, როგორც სამმაგნეგატიური კიბოს კერძო ჰისტო- და იმუნოჰისტოქიმიური ტიპი

ცნების “TNBC” ფორმირების პროცესი თანდათანობით მიმდინარეობდა, იგი გასული საუკუნის ოთხმოციანი წლების ბოლოს დაიწყო Perou, Sotiriou და სხვა მკვლევართა შრომებში. ძუძუს “სამმაგი ნეგატიური“ ტიპი (TNBC) - არის სიმსივნეთა კლასი, რომელშიც სტეროიდული სასქესო ჰორმონები (ესტროგენი და პროგესტერონი) არ განიცდიან ექსპრესიას და გენ Her2/neu ამპლიფიკაცია არ არსებობს [Perou et al., 2000; Sotiriou et al., 2003; Palmieri C. et al., 2014]. ამ ნოზოლოგიური ჯგუფის გამოყოფა, რომელიც ბოლო წლებში განხორციელდა, ძირითადად განპირობებული იყო ჰერცეპტინის (Trastuzumab) და რეცეპტორ Her2/neu ექსტრაცელულური სეგმენტის მონოკლონური ანტისხეულის (იწვევს უჯრედული ციკლის შეჩერებას G1 ფაზაში და პროლიფერაციის შემცირებას) კლინიკაში ფართო გამოყენებით.

ძუძუს კიბოს ამ ჰისტოტიპის თავისებურებამ, ხელი შეუწყო ძუძუს კიბოს ინტენსიურ გამოკვლევას [Bauer K. R., Brown M. et al., 2007; E. Korsching, S. S. Jeffrey et al. 2008; C. A. Livasy, G. Karaca et al., 2006] რამაც, თავის მხრივ, რიგი პრინციპულად მნიშვნელოვანი საკითხების გადახედვა და კიბოს გენეზის ახალი ასპექტების გამოკვლევა განაპირობა.

სხვადასხვა ავტორთა მონაცემებით, TNBC ძუძუს კიბო ყველა ჰისტოლოგიური ვარიანტის 11% -დან 22%-მდე შეადგენს [Banerjee et al., 2006; Gianni et al., 2012]. მართალია, TNBC სიხშირე ბევრად არის დამოკიდებული იმაზე, თუ ესტროგენების რეცეპტორების ექსპრესიის რომელ ზღურბლოვან მნიშვნელობას ეთანხმება მკვლევარი [Kranick-Strobel et al., 2008]. ამასთან, არ არსებობს ერთიანი აზრი, ჩაითვალოს თუ არა ესტროგენ დადებით სიმსივნედ ახალწარმონაქმნები, რომლებიც იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის დროს იძლევიან ბირთვების დადებით შედეგს 10% მეტ უჯრედებში [Bauer et al., 2007], თუ 1% [Kang, 2008; Lobo-Cardosa et al., 2017]. ჩანს, რომ რამდენადმე რაციონალური დასაბუთების არ არსებობის გამო უჯრედების სიხშირის

ზღურბლოვანი მნიშვნელობები, რომლებიც ესტროგენის რეცეპტორებში იძლევიან დადებით იმუნოჰისტოქიმიურ რეაქციას, არ გვაქვს [Domagala et al., 2015; Robson et al., 2017]. შეადარეს რა TNBC სიხშირე აფროამერიკელებსა და კავკასიური რასის პირებში, სიხშირე შესაბამისად აღმოაჩნდა 20,8% და 10,4% [Moris et al., 2007]. ჩინელ ავტორთა მონაცემებით, სამხრეთ ჩინეთში ამ ქვეყნის მთელი TNBC 25% შეადგენენ პაციენტები დაავადების ოჯახური ისტორიით [Perou et al., 2000] და ცუდი პროგნოზით, ამავე დროს, Yin W. და თანავ. (2009) შეისწავლეს რა TNBC პაციენტთა პოპულაცია ჩინეთის სხვა ნაწილში (შანხაი), აღნიშნეს დაავადების უფრო კეთილსაიმედო პროგნოზი, ვიდრე პაციენტებში დასავლეთის ქვეყნებიდან [Parikh et al., 2008].

არის მცდელობა TNBC სიხშირის სხვადასხვა ვარიანტების, მათ შორის “Bazal - like” კარცინომის ეკოლოგიურ პარამეტრებთან დაკავშირებისა, სახელდობრ, მაღალი სიხშირე აღინიშნება ინდუსტრიულად განვითარებული დიდი აგლომერაციების ადგილებიდან და ქალაქებიდან, თუმცა ეს ცნობები არ არის ყოველმხრივ გადამოწმებული, რაც მათ ნაკლებად სარწმუნოს ხდის [M. Kaufmann, G. van Minckuitz et al., 2003].

ასევე უშედეგო აღმოჩნდა მცდელობა TNBC და მისი ბაზალიდურის მსგავსი ტიპის განვითარება დაეკავშირებინათ რომელიმე ანტროპომეტრიულ ფაქტორთან. ასე მაგალითად, Phippe და თანავ. (2008) ჩაატარეს პაციენტთა გამოკვლევის ორი სერია, და გამოავლინეს სუსტი კორელაცია მხოლოდ ჭარბ წონასა და TNBC სიხშირეს შორის.

ძუძუს კიბოს, როგორც ჰეტეროგენულ პათოლოგიას, სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპები აქვს, მათ შორის, ყველაზე ხშირი – ინვაზიური სადინროვანი (luminal) კარცინომა, სხვადასხვა მონაცემით, იგი შეადგენს ძუძუს კიბოს საერთო რაოდენობიდან 40-75%. ძუძუს კიბოს მკურნალობისა და პროგნოზის საკითხები გამომდინარეობს ატიპიზმის მოლეკულურ-ბიოლოგიური თავისებურებიდან, ასევე ჰისტოლოგიური და კლინიკური კლასიფიკაციიდან. სახელდობრ, M. Kaufmann et al. (2003); Arriagada et al. (2006) გენთა ექსპრესიის მონაცემებით გამოყოფენ ძუძუს კიბოს რამდენიმე განსხვავებულ ქვეტიპს, მათ შორის, ესტროგენ (ER) ნეგატიურ და პოზიტიურ ჯგუფებს, რომლებშიც, თავის მხრივ, განირჩევა Luminal A და Luminal B ქვეტიპები Her 2neu – პოზიტიურ ჯგუფს და ე.წ. “ნორმული” ძუძუს მაგვარ (normal breast like) ქვეტიპს, როგორც პროგნოზული, ასევე დამიზნებითი ქიმიოთერაპიის თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი განსხვავებით [Bellacosa, Larue, 2010].

განსაკუთრებით უნდა განხილულ იქნას ER/PR და EGFR ნეგატიურ კარცინომათა ჯგუფი – ე.წ. Triple-negative (TNBC), რომელიც, სხვადასხვა მონაცემებით, შეადგენს ძუძუს კიბოს 2-18%.

ER/PR და Her 2/neu უარყოფითი სიმსივნეების ჯგუფის, როგორც მკურნალობის და დიაგნოზის, ასევე პროგნოზის საკითხები, მნიშვნელოვან სირთულეებთან არის დაკავშირებული. სხვა ჯგუფის ძუძუს სიმსივნეებთან შედარებით იგი მოითხოვს მრავალკომბინაციურ თერაპიას, ხშირად მოიხსენიება სუროგატული სახელით “basal-like” კარცინომა, ეს უკანასკნელი ხასიათდება ბაზალური ტიპის ციტოკერატინების აქტივობით [A.Mariamidze, 2017, 2018a,b]. არის მოსაზრება, რომ უფრო დეტალურმა კლასიფიკაციამ შეიძლება ხელი შეუწყოს ამ ტიპის ნეოპლაზიათა მკურნალობისა და პროგნოზის ოპტიმიზაციას.

Nottingham-ის პროგნოზული ინდექსის თანახმად, ერთი და იგივე ასაკობრივ ჯგუფში TNBC ტიპის ნეოპლაზიას სჭირდება უფრო “აგრესიული” თერაპიული მიდგომა [Stacey, Fedewa et al., 2015].

“Basal-like” კარცინომის დიაგნოსტიკაში მნიშვნელოვანია Cyclin E კინეტიკის კვლევა, რომელიც წარმოაჩენს მის სარეგულაციო ფუნქციის დარღვევას, ეს ფაქტორი ჩართულია უჯრედული ციკლის საკვანძო წერტილებში ციკლინდამოკიდებულ კინაზას თანმიმდევრულ ინტენსიურ ექსპრესიაში ტრასკრიფციული ფაქტორის სწრაფი ცვლის პარალელურად [Cheang et al., 2008; Plat et al., 2010].

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი (Human Epidermal Growth factor receptor 2 oncogen – ERBB2, HER2, ან HER/2⁺neu) არის თიროზინკინაზას ერთ-ერთი საკვანძო მაკოდირებული რეცეპტორი, რომლის გენის ამპლიფიკაციის დარღვევა წარმოადგენს პროტეინის ჰიპერექსპრესიის ძირითად მიზეზს, თუმცა კლინიკურ პრაქტიკაში ტრანსტუზუმაბის და მისგან წარმოებულ პრეპარატების დანერგვამ დრამატულად შეცვალა HER2⁺ პაციენტების მკურნალობა და პროგნოზი [Basu, Chen et al., 2008; Li DM, Feng, 2011].

“ბაზალურის მსგავსი” ტიპის კარცინომის დადგენა CK5/6 შეფასებით ხდება, მიუხედავად ამისა, 75% “basal-type” კარცინომებისა მიეკუთვნება სამმაგნეგატიურ სიმსივნეთა ჯგუფს. უნდა აღინიშნოს, რომ არა მარტო ძუძუს TNBC, არამედ საკვერცხის, პანკრეასის და პროსტატის მსგავს კარცინომებშიც გამოვლინდა MDM₄ გენის მუტაცია, ასოცირებული სამმაგ-ნეგატიურ კარცინომასთან, რაც ამ ტიპის ნეოპლაზიის ზუსტი დიაგნოსტიკის საფუძველს ქმნის.

ErbB ამლიფიკაციის თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია, რომ ანტი- EGFR აგენტების მიმართ მგრძობელობა შეიძლება დამოკიდებული იყოს სიმსივნურ უჯრედებში ErbB რეცეპტორების და მათი ლიგანდების ექსპრესიის საერთო დონეზე [Bouchalova r., Cizkova M., 2009], ყოველივე ზემოთქმულის გამო EGFR და მისი ანტირეცეპტორული სისტემა შეფასებულია როგორც თავ-კისრის, საკვერცხის, საშვილოსნოს ყელის, შარდის ბუშტისა და საყლაპავის კარცინომების შემთხვევაში ძლიერი პროგნოზული ინდიკატორი. მოკლე ურეციდივო პერიოდს და საერთო გადარჩენადობის დაბალ მაჩვენებელს (70%) [Chao, Acqualondata et al., 2012] განსაზღვრავს.

TNBC სიმსივნეების სიხშირე 40 წლამდე ავადმყოფებში სჭარბობს, თუმცა ჩვენს მასალაზე გამოვლინდა ყველა ასაკობრივ ჯგუფში [A.Mariamidze et al., 2018], გამოირჩევა დიდი ზომის სიმსივნური კვანძები და პროლიფერაციული აქტივობის მაღალი ინდექსი. ასე, Ki67 საშუალო ინდექსი - 47% (გაფანტვა 10-90%) [C.O. Leong, N. Vidnovic et al., 2007]. TNBC პაციენტების გადარჩენადობა, როგორც საერთო, ასევე 5-წლიანი, უფრო დაბალია, ვიდრე ER/PR დადებითი რეცეპტორებისა და Her2/neu ამპლიფიკაციის მქონე პაციენტებში [Z.Y.Yuan, S.S.Wang et al., 2008]. პროცესის I სტადია იშვიათია [R. Gerson, F. Alban et al., 2008]. თავის ტვინში მეტასტაზებით პაციენტთა საერთო გადარჩენადობამ შეადგინა 26 თვე 49 თვესთან შედარებით სხვა ჯგუფებში [S.L.Hines, L.A. Vallow et al., 2008]. ანალოგიური მონაცემები სხვა ავტორებსაც აქვთ მიღებული. მიმდინარეობს მსჯელობა TNBC დროს რეგიონული მეტასტაზების სიხშირის შესახებ. Van Calster et al. [B. van Calster et al., 2009] თვლიან, რომ ილიის ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზების არსებობას უფრო ხშირია TNBC დროს (56,2%), ვიდრე ER/PR დადებითი ექსპრესიის პარამეტრებითა და გენ Her2/neu ამპლიფიკაციით პაციენტებში (35,7%). მსგავსი შედეგები აღნიშნულია სხვა მკვლევარების მიერ [Z.Y.Yuan, S.S.Wang et al., 2008].

დისტანციური მეტასტაზების შეფასების დროს გამოიკვეთა შემდეგ სპეციფიკა, სახელდობრ, ფილტვებსა და ღვიძლში მეტასტაზების განვითარების რისკი TNBC დროს უფრო მაღალია ძუძუს კიბოს სხვა ვარიანტებთან შედარებით - 4,41 და 2,13, შესაბამისად, განსაკუთრებით, პირველ ხუთწლიან მონაკვეთში [Z.Y.Yuan, S.S.Wang et al., 2008]. ძვლოვან ქსოვილებში მეტასტაზების სიხშირე ორივე შესადარებელ ჯგუფში არ განსხვავდება - რისკის მაჩვენებელი შეადგენს 0,8 [R. Dent, W.M. Hanna

et al., 2009]. განსაკუთრებულ ინტერესს იწვევს მეტასტაზების განვითარების დინამიკა დაკვირვების განსაზღვრული დროის ინტერვალში. ასე, მაგალითად, TNBC პაციენტებში დისტანციური მეტასტაზების განვითარებისა და სავარაუდო დიაგნოზის დასმის შემდეგ პირველ 5 წელიწადში ლეტალობის ალბათობა ოთხჯერ არის მომატებული [R. Dent, W.M. Hanna et al., 2009; Y. Jin, J.L., 2008], ამასთან, TNBC პაციენტები ლოკალურ-რეგიონული რეციდივების სიხშირით არ განსხვავდებიან სხვა პაციენტებისგან [B.G.Haffty, Q.Yang et al., 2006].

არსებობს მონაცემები TNBC პათოგნომურ ნიშანთვისებათა სადიაგნოსტიკო ინსტრუმენტული მეთოდების გამოყენების შესახებ. ასე, Yang W და თანაავ. [W.T.Yang, M.Dryden et al., 2007] 1999-2005 წლების 198 პრემენოპაუზიანი პაციენტის მამოგრამაზე: სიმსივნეთა ყველა ვარიანტისთვის მამოგრაფიული სიმკრივე იყო ერთნაირი; TNBC 38 პაციენტის მასალაზე კალციფიკატები უფრო იშვიათად აღინიშნა; ასევე არაინვაზიური დუქტური კიბოს in situ ნიშნები TNBC სიმსივნურ ველში უფრო იშვიათად ვლინდება. მეცნიერები ბოლო ფაქტს აფასებენ როგორც კანცეროგენეზის სწრაფ ტემპს TNBC დროს ნეოპლაზიური ტრანსფორმაციის მინიმალური გამოხატულების ინტერპრეტაციის დროს.

Chen და თანაავ. [J.H.Chen, G.Agrawal et al., 2007a; J.H.Chen et al., 2007] ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიის ეფექტის მონიტორინგისთვის ძუძუს კიბოს დროს გამოიყენეს MPT, პარალელურად შეისწავლეს წამლის ზემოქმედებით გამოწვეული პათომორფოზის ხარისხი 29 პაციენტის ოპერაციის შემდგომ პრეპარატებში: ავტორთა მონაცემებით, MPT დინამიკური გამოკვლევების დროს დიდი ალბათობით შეიძლება შეფასდეს TNBC სიმსივნური უჯრედის პასუხის ხასიათი მკურნალობაზე, რათაც რეკომენდაციას აძლევენ MPT გამოყენებას ქიმიოთერაპიის შედეგების კონტროლისთვის.

TNBC ჯგუფის ძუძუს კიბოს მორფოლოგიური სურათი არაერთგვარია. მიკროსკოპული ჰისტოსტრუქტურის შესწავლამ აჩვენა, რომ მათ უმეტესობას დაახლოებით მსგავსი შენება აქვთ. სახელდობრ, თითქმის ყველა TNBC - არის დაბალდიფერენცირებული კიბო, სიმსივნური უჯრედების გამოხატული ბირთვული პოლიმორფიზმით (დიფერენცირების დაბალი ხარისხი), სიმსივნური კვანძის ცენტრალურ უბნებში ვლინდება სტრომის ნაწიბუროვანი ცლილებები, ფართო „გეოგრაფიული“ ნეკროზებით და ლიმფოიდური რიგის უჯრედების

მკვეთრად გამოხატული ინფილტრატებით. ლიმფოიდური ინფილტრაციის გამოხატულების ხარისხს შესაძლებელია ჰქონდეს პროგნოზული მნიშვნელობა [C.Colpaert, P.Vermeulen et al., 2001; H.Tsuda, T.Takarabe et al., 1999].

TNBC თითქმის სინონიმურ მნიშვნელობას ატარებს როგორც ბაზალურ-უჯრედოვანი ძუძუს კიბო (ბაზალოიდური კიბო). უფრო მეტიც, როგორც ზემოთ ავღნიშნეთ, 1988 წელს Dairkkee და თანაავ. [Dairkkee S.H., Puett L. et al., 1988] აღწერეს ძუძუს კიბოს ჰისტოტიპი, რომელსაც ჰისტომორფოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური პარამეტრები საერთო ჰქონდა ნორმული სარძევე ჯირკვლის სადინარების ბაზალური შრის უჯრედებთან.

ამ დროს დამახასიათებელია დაბალმოლეკულური ციტოკერატინების (CK8, CK18), ექსპრესია და ანდროგენ რეცეპორის დაბალ ექსპრესია ან მისი არაარსებობა და ახასიათებთ მაღალმოლეკულური ციტოკერატინების CK-H, CK5 და CK14 და p63 ექსპრესია [Peehl, Sellers, McNeal, 1996]. როგორც *in vivo*, ასევე *in vitro* ვლინდება უჯრედები შუალედური ბაზალური და სეკრეტორული ფენოტიპი. სავარაუდო უჯრედების ეს ორი ტიპი არ არის ერთმანეთთან იერარქიულად დაკავშირებული და ბაზალური უჯრედები წარმოადგენენ სეკრეტორულ უჯრედთა პროგენიტორებს.

მაგალითად, არსებობენ უჯრედები, რომელნიც არ ექსპრესირებენ CK 14, მაგრამ ექსპრესირებენ CK 5 და 8. აღწერილი თავისებურება განსაკუთრებით, აღსანიშნავია პროსტატის კიბოს დროს [De Marso et al., 1998].

Hudson et al., (2001) აღნიშნავენ CK 19, ექსპრესიას უჯრედთა სუბპოპულაციაში როგორც ბაზალურ, ასევე ლუმინარულ დომენებში.

ნაჩვენებია, რომ p63 ასრულებს კრიტიკულ როლს ეპითელიური ჯირკვლების ორგანოგენეზში (ფარისებრი ჯირკვალი, ძუძუ, პროსტატა), არის ცდები [Signoretti et al., 2000], სადაც ნაჩვენებია, რომ p63 ნოკაუტირებული თაგვების შესაბამისი უჯრედები (p63^{-/-}) არ განიცდიან შემდგომ სტადიაზე ტრანსფორმაციას p63 პოზიტიური ღერძული უჯრედების არარსებობის გამო (იხ. თავი IV).

ბაზალოიდური ტიპის კიბოს, როგორც დამოუკიდებელ ფენოტიპის სიმსივნის კლასს, მხარს უჭერს ასევე 2013 წლის აშშ T. Stoyanova-ს და თანაავტ (2013) კვლევის შედეგები, საიდანაც ჩანს, რომ საერთო უჯრედი-წინამორბედი აქვს სხვადასხვა ფენოტიპის კარცინომას ერთი სიმსივნის ფარგლებში, აღნიშნული SAK და ბრტყელუჯრედოვანი დიფერენციაციის უბნები.

TNBC სტრუქტურის შემდგომმა ანალიზმა აჩვენა, რომ მათგან ყველას არა აქვს ბაზალური ფენოტიპი, ჯგუფში გვხვდება დაბალდიფერენცირებული სადინროვანი, და წილაკოვანი კიბო, ე.წ. ატიპური მედულური სტრუქტურებით და ძუძუს კიბოს მთელი რიგი იშვიათი ქვეტიპები. ბაზალურ კიბოს ზოგადად ახასიათებს ტიპური იმუნოპროფილი: ექსპრესია არის დადებითი ციტოკერატინებზე CK 5/6, CK 14, CK 17, ვიმენტინზე და Her-1 [Пучинская М.В., 2015].

ბაზალური კიბოს სუფთა კლასიკური ვარიანტის უჯრედები არ ექსპრესირებს S-100 და აქტინს, და ჩვეულებრივად, შერწყმულია in situ კიბოსთან და pBad ჰიპერექსპრესიასთან, ხოლო ე.წ. „მიოეპითელური“ ვარიანტის უჯრედები დადებითად რეაგირებენ S-100 ცილასა და აქტინზე, შეიცავენ ნეკროზის უფრო გამოხატულ კერებს, ექსპრესირებენ ვიმენტინს, CD 117 და გააქტივებულ კასპაზა -3c [L.C.O.Leong, N.Vidnovicc, 2007].

სწორედ ამ გარემოების გამო TNBC და ბაზალოიდურ კიბოს სრული იდენტურობა ეჭვს ქვეშ იყო დაყენებული, მაგრამ ეს უნდა მომხდარიყო არა მარტო ტრადიციული ჰისტოლოგიური პარამეტრების გამოკვლევით, არამედ მთელი რიგი რთული ტექნოლოგიების, მათ შორის, მოლეკულური ბიოლოგიის და გენეტიკის ჩართვით.

პირველ რიგში, საჭირო გახდა ნორმული ორგანოს – ძუძუს ღრმა კვლევა, განსაკუთრებით, ორგანოს ემბრიოგენეზის ეტაპიდან.

ადამიანის ძუძუს ემბრიონული და ადრეული პოსტემბრიონული განვითარება დიდი ხანია შეისწავლება, წარმოდგენილია რამდენიმე მორფოგენეზული ეტაპით [7]: ემბრიონული პერიოდის მეექვსე კვირის ბოლოს ექტოდერმა სქელდება ლილვაკების ფორმირებით, რომლებსაც „რძის ხაზები“ დაარქვეს. ეპითელური უჯრედები თანდათანობით იძირებიან ქვეშმდებარე მეზენქიმაში, იტოტებიან და სადინრების სისტემას ფორმირებენ. თანდათანობით წვრილი ყალიბის სადინრების სისტემის ირგვლივ მეზენქიმის გარდაქმნა მიდის წილაკების ფორმირებამდე, რომლებშიც შემდგომში დიფერენცირდება ჯირკვლის სეკრეტორული ერთეულები, სადაც ჯირკვლოვანი სტრუქტურების ტერმინალური უბნები შედგება უჯრედების ორი ფენისგან: უჯრედების შიდა ფენას ეწოდება 1) ჯირკვლოვანი, ლუმინალური (სადინრების ამომფენი), 2) გარეთა ფენა კი წარმოდგენილია მიოეპითელური უჯრედებით. სარძევე ჯირკვლის უჯრედთა დაყოფა ეპითელური და მიოეპითელური ტიპის უჯრედებად გასული საუკუნის 70-იან წლებში იყო ძალიან პოპულარული,

მაგრამ თანდათანობით მკლევარების ყურადღებას იპყობდნენ ღეროვანი უჯრედები, რომლებსაც შეუძლიათ განვითარდნენ როგორც მიოეპითელიუმის, ასევე ლუმინარული (ჯირკვლოვანი) უჯრედების მიმართულებით. ამგვარი უჯრედები შემდგომში იდენტიფიცირებული იყო, ისინი ახდენენ ბაზალური ტიპის კერატინების ექსპრესიას [C. Pechoux, T. Gudjonson, L.Ronnov-Jessen, 2000] და არ ექსპრესირებენ ესტროგენის რეცეპტორებს, Her2/neu მიმართ უარყოფითი და EGFR მიმართ დადებითი არიან [M.Shackleton, F.Vaillant et al., 2006]. ღეროვანი უჯრედების შემდგომ დიფერენციაციას ჯირკვლოვანებისკენს თანსდევს ფენოტიპის შეცვლა CK5+, CK 8/18 და ER- დან CK5- CK 8/18+ და ER+ მხარეს. მორფოგენეზის პრინციპულად მნიშვნელოვნად, მაგრამ არა გადამწყვეტ საკითხად რჩება ნორმული სარძევე ჯირკვალში ღეროვანი უჯრედის სხვადასხვა მწიფე უჯრედულ სტრუქტურებად დიფერენციაციის უცნობი მექანიზმი და ამ პროცესის სხვადასხვა ფაზებზე სტეროიდული სასქესო ჰორმონების და მათი რეცეპტორების როლი. თანამედროვე მოლეკულური გენეტიკის და ბიოქიმიის წარმატებებმა მეტნაკლები სიზუსტით გააშუქა აღნიშნული მორფოგენეზური პროცესების ცალკეული მხარე, თუმცა ეს ჯერ კუდეც სისტემურად არ არის გადაწყვეტილი.

თანამედროვე მკლევარების განსაკუთრებულ ყურადღებას იქცევს სადინრების დატოტვის საკითხიც. Sternlicht [Sternlicht M.D., 2006] თვლის რა, რომ სტეროიდები არიან საკვანძო ჰორმონები, რომლებიც არეგულირებენ სადინრების მასის ზრდას, მათ მაინც არ ანიჭებს ამ ჰორმონების ფუნქციის დამოუკიდებლად შესრულების შესაძლებლობას. ამაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ჰიპოფიზის ზრდის ჰორმონი სომატოტროპინი, მით უმეტეს, რომ იგი ჯერ სტრომულ უჯრედებს ააქტიურებს, უკანასკნელები კი მონაწილეობენ ქსოვილის გარემოს ფორმაციაში, რომელიც სადინარ-წილაკოვანი ერთეულებისთვის აუცილებელია. Sternlicht აზრით, პროგესტერონი (PR) სადინრების სისტემის განვითარებაზე არ მოქმედებს, მაგრამ მნიშვნელოვანია წილაკოვან-ალვეოლური თანაგანვითარებისთვის და ზემოქმედებას ახორციელებს ეპითელიურ და არა სტრომულ უჯრედებზე [Sternlicht M.D., 2006].

H. La Marco და J. Rosen (2000) სწავლობდნენ სარძევე ჯირკვალში სტეროიდული სასქესო ჰორმონების რეცეპტორებს, შეადარეს მათი ექსპრესია სარძევე ჯირკვლის უჯრედების მიკროსკოპულ სტრუქტურასთან და მივიდნენ დასკვნამდე, რომ ორი ტიპის უჯრედიდან, რომლებიც ამ ორგანოს სადინროვან სტრუქტურებს ამოფენს,

მაღალი ცილინდრული უჯრედები მიეკუთვნებიან არამოპროლიფერაციე და რეცეპტორუარყოფით ელემენტებს, ხოლო დაბალი კუბური კი – ინტენსიურად გამყოფი უჯრედია ან შეიცავს ესტროგენების რეცეპტორებს.

ზოგიერთი ავტორი [L.Melchor, M.J.Smalley, 2008] დიდ მნიშვნელობას ანიჭებს რიგ ტრანსკრიფციულ ფაქტორს. სახელდობრ, სამი ფაქტორია ცილები Bmi 1 (ონკოგენი, უჯრედული ციკლის ინჰიბიტორის პროდუქტი), Notch 3 და Notch 4, რომლებიც წარმართავენ ღეროვანი უჯრედების დიფერენციაციის პროცესს ორსულობის დროს. როგორც ცნობილია, დასახელებული ცილები ბევრი თვისებით ანალოგიურები არიან ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGFR) ცილების ოჯახისა და მონაწილეობენ დიფერენციაციის პროცესში. აღნიშნული ფაქტორებიდან ერთ-ერთის საჭიროების დროს ღეროვანი უჯრედები შეიძლება განვითარდეს მიოეპითელიუმის ან ლუმინარული ეპითელიუმის ფენოტიპის მიმართულებით.

განსაზღვრული ანალოგია შესაძლებელია სარძევე ჯირკვლის სიმსივნური ზრდის დროსაც. სამი მნიშვნელოვანი ფაქტორი - ისეთი, როგორიცაა „დაკარგვა“ ქრომოსომა 16 გრძელ მხარზე [K.Wennmalm, C. Wahlestenndt, O.Larson, 2005], გენ EGFR ამპლიფიკაცია და გენ BRCA 1 დაკარგვა, რომლებიც განსაზღვრავენ სიმსივნის მომავალ ჰისტოგენეზურ ტიპს [N.Tumer, N.Tutt, A.Ashworth, 2004], მაგალითად, ქრომოსომა 16-ის ანომალიები იწვევენ ძუძუს კიბოს ფორმირებას ლუმინალური ანტისხედულების ექსპრესიით, ასევე EGFR და BRCA 1 ფუნქციურ დარღვევებს ბაზალური ტიპის კიბოს გენეტიკური პროგრამის ჩართვის მიმართულებით.

აღნიშნულმა თავისებურებებმა საფუძველი მისცეს ისეთი გენეტიკური მოდელების შექმნას, რომლებიც ადგენდნენ კავშირს ინვაზიურ ძუძუს კიბოს ქვეჯგუფებს და წინამორბედ ღეროვან უჯრედებს შორის [B.Kreike, M. van Kouwenhove et al., 4007; Perou et al., 2000]. მაგალითად, ერთ-ერთი მოდელი გენეტიკური ტიპის დარღვევებზე დამოკიდებულებით გამოყოფს ღეროვან უჯრედების დიფერენციაციის სამ მიმართულებას:

ამპლიფიკაცია EGFR, BRCA 1-მუტაცია და p53 ცილის ბაზალურ-ღეროვანი პროგრამა, მიოეპითელიური კიბოს, მეტაპლაზური კიბოს, მედულური კიბოს განვითარების მიმართულებით, რომელიც ასოცირებულია BRCA 1 გენის მუტაციასთან.

1. ამპლიფიკაცია Her2/neu უწყობს ბაზალური ტიპის სადინროვანი კიბოს, ბაზალურ-ლუმინარული და ავთვისიანობის III ხარისხის სადინროვან კიბოს წარმოშობას.

2. ქრომოსომა 16 გრძელ მხარზე დეფექტები განსაზღვრავენ სადინროვანი კიბოს 1-2 ხარისხის ავთვისიანობის, ტუბულური და წილაკოვანი კიბოს ფორმირებას.

ფონური პროცესების მიკროსკოპული და იმუნოჰისტოქიმიური თავისებურებების შესწავლისას სარძევე ჯირკვლის ქსოვილებში D. J. Dabbs, M. Chivukula et al., (2006) მონაცემებით, სარძევე ჯირკვლის ბაზალიდურ კიბოს აქვს ინტრადუქტური არაინვაზიური კომპონენტი, რომლის იმუნოპროფილი ინვაზიური კიბოს იდენტურია სამმაგნეგატიური ფენომენით, თუმცა ამავე დროს მოსაზღვრე ქსოვილში ატიპიური სადინროვანი ჰიპერპლაზიის სტრუქტურები არ არსებობენ, რაც ავტორებმა შეაფასეს როგორც ამ ჯგუფის პაციენტებში მტკიცებულება ეპითელიუმის მალიგნიზაციის მაღალი ტემპისა. ასეთივე დასკვნას აკეთებენ Bryan და თანაავ. [B.B.Bryan, S.J.Schnnitt, L.C.Collins, 2006], მაგრამ სხვა მასალაზე. მათ შეისწავლეს არაინვაზიური სადინარშიდა კიბო დამასში აღნიშნეს 6%-ში არაინვაზიური ბაზალური ტიპის TNBC სტრუქტურული და იმუნოფენოტიპური სურათი. უფრო მეტიც, Schneider და თანაავ. [J.Scheider, A.TeJerina et al., 2007] გაანალიზეს პრეკარცინოზული სტრუქტურების მიკროსკოპული და იმუნოჰისტოქიმიური თავისებურებები ძუძუს მიკროკარცინომის pT1 ირგვლივ მოსაზღვრე ქსოვილში და აღნიშნეს ამ სტრუქტურების იმუნოპროფილის რამდენიმე ნაირსახეობა, რამაც საფუძველი მისცა ევარაუდათ სპეციფიკური კიბოს წინა პროცესის არსებობა კიბოს ყოველი ვარიანტისთვის, მათ შორის, TNBC-თვისაც, გამოავლინეს რა შემდეგი ფენოტიპების მჭიდრო შერწყმა ER+, PR+, Her2/neu - ლუ-მინალური ტიპი A; ER+, PR+, Her2/neu - ლუმინალური ტიპი B; ER-, PR-, Her2/neu-, ციტოკერატინები 5/6+, Her 1 + - ბაზალური ტიპის; დამატებითი ქვეტიპით, რომელშიც Her2/neu + და ბოლოს, არაკლასიფიცირებადი ტიპი, რომელშიც ყველა დასახელებული მარკერი უარყოფითია.

სიმსივნური TNBC უჯრედების ფუნქციური მორფოლოგიის კვლევის პროცესში მკვლევარების ყურადღება ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორებთან ერთად, ანდროგენ რეცეპტორებმაც მიიპყრეს, გამოირკვა, რომ ერთ და იმავე ავადმყოფს ძუძუს კიბოს არაინვაზიური, შიდასადინროვანი და ინვაზიური კარცინომის კომპონენტების უჯრედები განსხვავდებიან ანდროგენ რეცეპტორების ექსპრესიის

ხარისხით. სახელდობრ, ანდროგენრეცეპტორებზე დადებითი ბირთვების რაოდენობა თითქმის ორჯერ მეტი იყო არაინვაზიურ სტრუქტურებში, ვიდრე ინვაზიურში (93% და 55%, შესაბამისად). ამ მონაცემების საფუძველზე ავტორებმა შემოიტანეს წინადადება იმის შესახებ, რომ ინვაზიური კიბოს დროს ანდროგენები სიმსივნური კერების *in situ* ტრანსფორმაციას ეწინააღმდეგებიან. ეს მონაცემები მიღებულია ავთვისიანობის მაღალი ხარისხის მქონე კიბოს *in situ* კერების შესწავლისას, რომლებიც ესაზღვრებიან ბაზალური ტიპის TNBC უჯრედებს [K. Hanley, J. Wang et al., 2008].

ახლახანს Novelli et al. შრომებში, ძუძუს კიბოს უჯრედებში ესტროგენის β -რეცეპტორების შემცველობით ივარაუდეს დადებითი რეაქციის პროგნოზული მნიშვნელობა - რაც ნიშნავს, რომ TNBC ავადმყოფების ჯგუფში, რეგიონული ლიმფური კვანძების დაზიანებით, ER- β ექსპრესია შესაძლებელია აღნიშნავდეს აგრესიულ ქცევას, რაც ნიშნავს, რომ ასევე ლოგიკური იყო ვარაუდი ზრდის ეპიდერმული ფაქტორის Her1, (Her2 ერთად არის EGFR ოჯახის წევრი) TNBC პათოგენეზური როლის შესახებ.

ზრდის ეპიდერმული ფაქტორის რეცეპტორი (epidermal growth factor receptor, EGFR; ErbB-1; HER1 ადამიანში) არის უჯრედული ზედაპირული რეცეპტორი არაუჯრედული ცილის ლიგანდებისთვის. ცილების ეს ჯგუფი EGFR (ErbB-1), Her2/c-neu (ErbB2), Her 3 (ErbB3) და Her 4 (ErbB-4) მჭიდროდ უკავშირდება 4- კინაზას, იმყოფება უჯრედის ზედაპირზე და აქტივირდება სპეციფიკურ ლიგანდებთან ურთიერთობისას ზრდის ეპიდერმული ფაქტორისა და მატრანსფორმაცირებელი ზრდის ფაქტორის α შერწყმის დროს.

გააქტივირების შემდეგ EGFR ინაქტიური მონომერული ფორმიდან აქტიურ ფორმაში ტრანსფორმირდება, თუმცა ფიქრობენ, რომ დიმერული, მაგრამ არააქტიური ფორმაც შეიძლება არსებობდეს სანამ ლიგანდთან დაკავშირება მოხდება EGFR -ის HER2/c-neu (ErbB-2) -თან შეერთების გზით აქტიური ჰეტეროდიმერის ფორმირებით.

EGFR დიმერიზაცია ასტიმულირებს მის უჯრედშიდა პროტოკინაზურ აქტივიზაციას. შემდეგში ადგილი აქვს თიროზინის რამდენიმე ნაშთის აუტოფოსფორილირებას EGFR-ს ბოლო დომენში, რაც რეალიზდება რთული უჯრედშიდა სასიგნალო გზების გააქტივებით.

ავტორების უმრავლესობა თანხმდება, რომ ძუძუს კიბოს სხვადასხვა პაციენტებში EGFR ექსპრესია სხვადასხვანაირია [4]. Bhargava და თანაავ. გამოარკვიეს როგორც გენ EGFR-ის, ისე მისი პროდუქტის მდგომარეობა ძუძუს კიბოს 175 პაციენტის სიმსივნის უჯრედში იმუნოჰისტოქიმიის საშუალებით. გენის ამპლიფიკაცია და პროდუქტის ჰიპერექსპრესია გამოვლინდა 6 და 7%, შესაბამისად. ამასთან ავტორებმა აღნიშნეს, რომ მათ ვერ დაადგინეს მუტაციები 19 და 21 ქრომოსომის ექზონში, რომლებიც ხშირად განსხვავდება ხოლმე ფილტვის კიბოს უჯრედებში [R.Bhargava, W.L.Gerald et al., 2005].

Kersting C. და თანაავ. შეადარეს EGFR გენის ასლების რიცხვის სხვადასხვა შერწყმა მისი პროდუქტის ჰიპერექსპრესიასთან და აჩვენეს, რომ ძუძუს კიბოში გენ EGFR უბნების მთლიანი ამპლიფიკაცია არ ხდება, ხოლო გარკვეული უბნების ამპლიფიკაცია კი ყოველთვის არ იწვევს ამ გენის მოქმედების შედეგთა ზრდას. ასე, მაგალითად, ავტორების მონაცემებით, შემთხვევების 18,7% ჰიპერექსპრესია ასოცირებულია პირველი CA განმეორებების რიცხვის გადიდებასთან ამ გენის პირველ ექზონში. მათი აზრით, პროდუქტის ჰიპერექსპრესიის მიზეზის ასახსნელად იმ შემთხვევებში, როდესაც ეს პროცესი მიმდინარეობს გენ EGFR ასლების რიცხვის გადიდების გარეშე, საჭიროა მოიძებნოს სხვა, ამპლიფიკაციისგან განსხვავებული, მექანიზმები [C.Kersting, N.Tidov et al., 2004].

ძუძუს სადინროვან კიბოში მომწიფების მაღალი ხარისხის მიოეპითელური დიფერენციაციით Shien T. და თანაავ. აღმოაჩინეს EGFR ჰიპერაქტივობა, რომელიც უფრო სარწმუნოთ იყო გამოხატული სადინროვანი ინვაზიური კიბოს ტრადიციულ ვარიანტებთან შედარებით [T.Shien, T. Tashito et al., 2005].

ოთხმოცდაათიანი წლების დასაწყისში ითვლებოდა, რომ EGFR და ესტროგენის რეცეპტორები ერთმანეთის მიმართ უკუდამოკიდებულებაშია. Sharma AK და თანაავ., მეთოდურად გამართულ კვლევაში ორმაგი იმუნოჰისტოქიმიური ნიშნულის გამოყენებით, ვერ ნახეს ერთ და იმავე უჯრედში აღნიშნული პარამეტრების ერთდროული ექსპრესია [A.K.Sharma, K. Hordan et al., 1994]. თუმცა შემდგომ მეთოდოლოგიური შესაძლებლობების და მიდგომების გაფართოებისას ასეთი დასკვნები ეჭვის ქვეშ დადგა.

EGFR ექსპრესიის თავისებურებებს ბევრი ავტორი თვლის როგორც პროგნოზულ ტესტს. უფრო მეტიც, არსებობს შრომები, რომლის ავტორები გამოთქვამენ აზრს

იმის შესახებ, რომ EGFR -ის ექსპრესია, სხვა პარამეტრებთან ერთად, შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას ძუძუს კიბოს მიმართ განწყობის დასადგენად ან განსაზღვრულ ორგანოებში მეტასტაზების განვითარების პროგნოზისთვის. ასე მაგალითად, Tham YL და თანაავ. ნახეს კორელაცია ცნს -აში მეტასტაზების განვითარების რისკსა და EGFR ექსპრესიას შორის ახალგაზრდა პაციენტებში მენოპაუზის რეცეპტორუარყოფით ვარიანტებში [Tham Y.L., Sexton K. Et al., 2006].

მთლიანობაში, სხვადასხვა ქვეყნის ავტორთა საერთო აზრით, რომ EGFR ჰიპერექსპრესია - უარყოფითი პროგნოზული ფაქტორია სხვადასხვა ჯგუფებში, როგორც ინტაქტური ლიმფური კვანძებით [S.Nicholson, J.Richard et al., 1991], ასევე ლოკალური გავრცელებით ძუძუს კიბოს ჯგუფში, რომლებსაც ანტრაციკლინებით მკურნალობენ. დადებითი EGFR -ით პაციენტების გადარჩენის მაჩვენებელი თითქმის ორჯერ ნაკლებია, ვიდრე EGFR უარყოფით პაციენტებში [T.A.Buchholz, X.Tu et al., 2005].

EGFR ჰიპერაქტივობისა და ამ პარამეტრის უარყოფითი პროგნოზული მნიშვნელობის ფაქტი, მეცნიერების მიერ გამოყენებული იყო მიზნობრივი „ტარგეტული“ თერაპიის შემუშავებისა და კლინიკაში დანერგვის მიზნით [H.Nogi, T.Kobayashi et al., 2009; K.P.Siziopikou, M.Cobleigh, 2007; M.Tischkowitz, J.C.Brunet et al., 2007].

ბაზალურ-უჯრედოვანი კიბოს ჯგუფში აღინიშნება დადებითი იმუნოჰის-ტოქიმიური რეაქცია მთავარი სტრუქტურული ცილის, სფინგოლიპიდურ და ქოლესტერინით მდიდარ პლაზმურ მემბრანების ცილებზე - მის ინვაგინაციებზე, რომლებიც ახორციელებენ ვეზიკულურ ტრანსპორტს.

აქვე უნდა ითქვას, რომ ბაზალურ-უჯრედოვან კარცინომაში CD109 შემცველობა იყო მაღალი, იგი მიმაგრებულია გლიკოზილფოსფატიდილინო-ზიტთან უჯრედის ზედაპირზე და აღმოჩნდა როგორც მიოეპითელური ტიპის ძუძუს კიბოს ახალი მარკერი - იგი უარყოფით რეცეპტორულ სტატუსს აჩვენებს, ამასთან, სავარაუდოდ, CD109 შესაძლებელია სარძევე ჯირკვლის კიბოს უჯრედებში ცხიმოვანი ქსოვილის ინვაზიის დადგენა [M.Hasegava, S.Moritani et al., 20008].

ძუძუს კიბოსა და TNBC მორფო- და პათოგენეზის შესწავლის დამოუკიდებელ მიმართულებად ჩამოყალიბდა ამ სახის ნეოპლაზიების დროს გამოკვლევები როგორც ქრომოსომული დარღვევების, ასევე გენების ექსპრესიის საკითხებზე.

ასე, მაგალითად, Han W. et al. [Han W., Jung E.M. et al.,2008] პაციენტებს TNBC აღმოუჩინეს გენთა კლონების რაოდენობის ზრდა ქრომოსომების შემდეგ

ლოკუსებში: 9p24-q21, 10p15-p13, 12p13, 13q31-q34,18q12, 18q21-q23, 21q22. აღნიშნული უბნებიდან ქრომოსომა 9p24.1-ზე აღმოჩენილი იყო მნიშვნელოვანი გენი NFIB, რომლის ცვლილებები და მისი ექსპრესიის ფორმა შეფასდა როგორც სპეციფიკური TNBC კლასის კიბოს დროს.

Her2/neu გენი ლოკალიზებულია ქრომოსომა 17 დომენში, გვერდით კი მეორე მნიშვნელოვანი მარკერი EGFR – რეალურად - ანტისხეულია განლაგებული ტოპოიზომერაზის გენი II α . არსებობს სერიოზული თეორიული საფუძველი ვივარაუდოთ, რომ ამ α გენის სტრუქტურის ცვლილებას არ შეუძლია ურთიერთქმედება არ იქონიოს ფუნქციაზე. Durbecq და თანაავ. [V.Durbecw, A. Di Leo et al., 2003] მონაცემებით, ტოპოიზომერაზის გენის II α ძუძუს კიბოს 29 პაციენტში გამოკვლევა მოწმობს, რომ კარცინომის თითოეულ შემთხვევაში არსებობს ამ გენების სტატუსის სხვადასხვაგვარი შერწყმა, ხოლო, ძუძუს კიბოს მეტასტაზურ კერებში ადგილი აქვს topo-II α გენის მაღალ ამპლიფიკაციას, ორივე დასახელებული გენის მახასიათებლების დეტალური შესწავლა უფრო გამოავლენს სიმსივნის პროგრესიის მექანიზმს და ამდენად, ინდივიდუალური პროგნოზის საფუძველს მოგვცემს.

სადღეისოდ არის მცდელობა შეფასდეს TOP2 α გენის არეში დარღვევების მნიშვნელობა α გენ2მდგომარეობასთან კომპლექსში. Moelans C.B. და თანაავ. კიდევაც დაამუშავეს პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის ახალი ვარიანტი, რომელიც იძლევა საშუალებას ერთდროულად განისაზღვროს ორივე გენის მდგომარეობა [Moelans C. B., R.A. de Weger et al., 2010]. Arriola E. და თანაავ. გამოავლინეს ამპლიფიკაცია 17q12 არეში. ამ ამპლიკონის ფუნქციური მნიშვნელობა ჯერ კიდევ დასაზუსტებელია [E.Arriola, C. Marchio et al., 2008]. მაგრამ Usha L. და თანაავ. უკვე დაადგინეს, რომ გენ TOP2- α დელეცია უკავშირდება Her ამპლიფიკაციას და ცუდ პროგნოზს - ამ პაციენტთა ურეციდივო პერიოდი მკვეთრადაა შემოკლებული [L.Usha, B.Tabesh, 2008; C.B.Moelans, R.A. de Weger et al., 2010].

ძუძუს კიბოს მკურნლობის პოზიციიდან ძალიან მნიშვნელოვანია, რომ განსაზღვრული სტრუქტურის ქიმიოპრეპარატების, მაგალითად, ეპირუბიცინის თერაპიული ეფექტი ხორციელდება TOP2 α -თი დნმ ჯაჭვის გახლეჩით, სიმსივნეში BRCA1 მუტაციის დროს კი დნმ მოლეკულის რეპარაცია არ ხდება, რაც ქიმიოპრეპარატის ეფექტს აძლიერებს. პაციენტები TOP2 α ამპლიფიკაციით

და BRCA1 მუტაციით ბევრად უფრო მგრძობიარენი არიან ეპირუბინის მკურნალობის მიმართ. აქვე აღმოაჩნდა, რომ TOP2 α , როგორც პროგნოზული ფაქტორი, ბევრად უფრო გათვალისწინებელია ესტროგენ დადებით პაციენტებში, ვიდრე ესტროგენ უარყოფითებში [Wang J, et al. 2012].

საზოგადოდ, TNBC მკურნალობის შედეგები არადაამაკმაყოფილი აღმოჩნდა, ისევე როგორც სკრინინგიც – პოპულაციური შედეგები, რომლებმაც სხვადასხვა ეთნიკურ ჯგუფებსა და პოპულაციებში ჰეტეროგენული სურათი გამოავლინა. დადგინდა, რომ სიმსივნის ოჯახური ისტორია, მაგალითად, ესპანეთში [de San Jose et al., 2003], 136 პაციენტს მოიცავს 158 გამოკვლევიდან (86%), და აქედან მხოლოდ 6,6% დაფიქსირდა 1- BRCA1 და P- BRCA2 და 20 უარყოფითი BRCA გენის ამპლიფიკაციის ისტორია. 40 წლამდე TNBC დიაგნოსტიკა სულ მცირე 10% ნაკლებ ძუძუს კიბოს შემთხვევებში ავლენს BRCA1 და BRCA2 გენურ ექსპრესიას, რაც, თავის მხრივ, აჩვენებს, რომ ახალგაზრდა ქალებში დაუდგენელი გენური თვისებების შემთხვევებში გაცილებით ნაკლებია, და ქმნის „ტარგეტული“ თერაპიის შესაძლებლობას. გამოირკვა, რომ ფენოტიპი, როგორც კლასიკური ჰისტოტიპის ძუძუს კიბოს მიკროსკოპული თვისებურებების დონეზე, ასევე TNBC იმუნოფენოტიპი და მოლეკულური პროფილი, არის დიფერენციული და ოპტიმიზებული სამკურნალო მიდგომის ბაზისი.

საინტერესოა, რომ Carey et al. [L.A.Carey, E.C. Dees et al., 2007] გაანალიზეს TNBC 107 პაციენტს მკურნალობის შედეგები, რომელთაგან 34 ბაზალური ტიპი იყო. ისინი უფრო მგრძობიარენი აღმოჩნდნენ ანტიციკლური პრეპარატებით ქიმიოთერაპიის მიმართ, ვიდრე პაციენტები ძუძუს კიბოს ლუმინალური ტიპით, მაგრამ TNBC პაციენტების საერთო გადარჩენადობის პერიოდი აღმოჩნდა უარესი, ვიდრე ძუძუს კიბოს სხვა ჯგუფებში. შრომის ავტორებმა ამ ფენომენს დაარქვეს TNBC პარადოქსი. პარადოქსული ეფექტი გამოჩნდა ძუძუს კიბოს 147 პაციენტში (აქედან 47 TNBC). ისინი ღებულობდნენ ნეoadუვანტურ თერაპიას - დოცეტაქსელს და დოქსორუბინს ყოველ სამ კვირაში სამი ციკლის სახით. ოპერაციის შემდეგ - კიდევ ადუვანტური თერაპიის სამ მსგავს ციკლს. დაკვირვებების ამ ჯგუფში TNBC პაციენტებს ჰქონდათ უკეთესი უახლოესი ეფექტი ნეoadუვანტური თერაპიისგან (როგორც რენტგენოლო-გიურად, ასევე მიკროსკოპული პათომორფოზის დონეზე), მაგრამ მთლიანობაში უფრო მოკლე გადარჩენის პერიოდი.

ძუძუს კიბოს ფენო- და ჰისტოტიპური იდენტიფიკაციის საბოლოო მიზანი ქიმიოთერაპიის ახალი რეჟიმების, მათ შორის, პლატინის პრეპარატების უფრო აქტიური გამოყენების დასაბუთება. პაციენტები ძუძუს კიბოს სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ვარიანტებით გვიან სტადიებზე ღებულობდნენ ქიმიოთერაპიას პლატინის შემცველი პრეპარატებით ნეოადიუვანტური, ადიუვანტური და ასევე ინდუქციური თერაპიის რეჟიმში. პირველადი პასუხი (სამკურნალო პათომორფოზი) იყო მნიშვნელოვნად უფრო გამოხატული TNBC პაციენტებში, მაგრამ ზოგადად სიცოცხლის ხანგრძლიობა-წელი, მათი მონაცემებით, მნიშვნელოვნად უარესი ჰქონდათ [V. Durbecw, A. Di Leo et al., 2003]. ამავე აზრს გამოხატავენ Liedtke და თანაავ. თუმცა ქიმიოთერაპიის ამ სქემის გამოყენება კიბოს შორსწასულ სტადიებზე უკეთეს შედეგს აჩვენებს ისევ TNBC ჯგუფის პაციენტებში [B.Sirohi, M. Arnedos et al., 2008].

საკითხის შესწავლის მოცემულ ეტაპზე TNBC, სახელდობრ, ბაზალიდურის მსგავსი კიბოს შესახებ არსებული მონაცემების შეჯამება შეიძლება შემდეგნაირად. ტრადიციული წარმოდგენით, TNBC არის ჰეტეროგენულ სიმსივნეთა ჯგუფი, სიხშირით დომინირებს ბაზალიდური კიბო განსაზღვრული გენომური მუტაციებით.

ინვაზიური დუქტური კარცინომა წარმოადგენს ძუძუს კიბოს დომინირებულ ჰისტოლოგიურ ტიპს (ყველა შემთხვევის 40-75%) [Kumar, Agarucel, 2016], ჰისტოლოგიური და ბიოლოგიური მახასიათებლები მოიცავს ისეთ პარამეტრებს, როგორცაა გენური ექსპრესიის გამოვლენის შედეგად ინვაზიური კარცინომის იდენტიფიცირებული ქვესახეობები: (ER+), (ER-), ლუმინალური A და B ტიპი, ასევე HER2+ და ე.წ. “normuli” ძუძუს მსგავსი სიმსივნის ქვეტიპი.

სპეციალური ინტერესის საგანია სამმაგი ნეგატიური TNBC და მისი ყველაზე ხშირი “Basal like” კარცინომა ბაზალური ტიპის მარკერული ციტოკერატინების ექსპრესიის თვისებებით [Toft, Cryns, 2013]. აქტუალობას მატებს ასევე ოპტიმალური მიზანმიმართული თერაპიის საშუალებათა ნაკლებობა და უშედეგობა, რაც ამ ტიპის კარცინომების საკითხებში ინფორმაციისა და ფაქტობრივი მონაცემების ნაკლებობით შეიძლება აიხსნას.

ზემოთქმულთან დაკავშირებით, დასაბუთებულია ჩვენი კვლევის ინტერესი ფოკუსირებულ იქნას უჯრედის ციკლის სარეგულაციო მაინჰირებული და

მასტიმულელებელი ფაქტორების ურთიერთქმედების საკითხებზე, სახელდობრ, Cyclin-E ის მოლეკულური ბიოლოგიის თავისებურებების, Cyclin-E დამოკიდებული თიროზინკინაზების მოდულაციებზე, რაც პროტონკოგენების აქტივობაზე რეალურ ზემოქმედებას ახდენს [Bertucci et al., 2012; Mariamidze et al., 2017].

შესწავლილია ასევე "Basal like" კარცინომის ძირითადი იმუნომარკერები: ამიგედომი, CK5/6, CR14, CK/17, Vimentin-i და Her-1, მაგრამ კორელაცია ნეკროზული კერების განვითარებასა და CD 17 და Caspase-3-ს აქტივობის შორის საჭიროებს ახალ კლინიკურ ფაქტებს და მათ კომპლექსურ, ინტეგრაციულ ახსნას, განსაკუთრებით, ჰისტოლოგიური სურათის პათომორფოზის პირობებში, რაც 2 – 18% შემთხვევაში არის დადგენილი [Kristen S.N., Celine et al., 2013; Fedewa et al., 2015].

Nottingham პროგნოზული ინდექსის მიხედვით, ერთი და იგივე ასაკის პაციენტებში TNBC მოითხოვს უფრო "აგრესიულ" ხანგრძლივ ქიმიოთერაპიას, ვიდრე სხვა ტიპის ძუძუს კიბოს შემთხვევებში [Jiang et al., 2013].

ზემოთაღნიშნული ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი (EGFR) დამისირეცეპტორები - ERbB2, HER2 (HER/2neu) წარმოადგენენ საკვანძო მაკოდირებელ რეცეპტორთა ჯგუფს, რომელთა ჰიპერექსპრესია და Transtuzumab-ით მისი დათრგუნვა არის HER+ პაციენტების "დრამატულად" შეცვლილი პროგნოზული ღირებულების ფაქტი [Bazelga et al., 2017].

დადგენილია ErbB ამფლიფიკაციასთან დაკავშირებული ანტი-EGFR აგენტების როლი სიმსივნური უჯრედების ანტირეცეპტორულ აქტივობაში ბაზალურის მსგავსი ძუძუს კიბოს "ბიოლოგიური ქცევის" შეფასების თვალსაზრისით [Demidova et al., 2015].

თავი მეორე

კვლევის დიზაინი

გამოკვლევა მოიცავს 362 პაციენტის მონაცემებს 2007-2011 წლებში, რომელმაც მკურნალობის კურსი გაიარეს ონკოლოგიის ნაციონალურ ცენტრში (ქ. თბილისი).

როგორც ზემოთ ავლინებით, ძუძუს სამმაგი ნეგატიური კიბო (TNBC) არის ინვაზიური დუქტური სიმსივნის ჰისტოლოგიური ქვეტიპი, რომლის სიხშირე 15-20%-ით მეტია ამ ლოკალიზაციის სხვა პათოლოგიურ ვარიანტებთან შედარებით, იგი გავრცელებულია დასავლეთ ნახევარსფეროს ქვეყნებში (Staely A. Fedever et al., 2017), ბრაზილიაში [Simon et al., 2009; O'Brien et al., 2010; Robson et al., 2017].

აღნიშნული ქვეტიპი გამოირჩევა რიგითი თავისებურებებით, მათ შორის, უარყოფითი ER-PR რეცეპტორებით, ასევე უარყოფითი HER2 ექსპრესიის ამპლიფიკაციით. საყურადღებოა, რომ სწრაფი ზრდის და უფრო მოკლე ვადებში ადგილობრივი ცვლილებების განვითარების გამო მცირდება პაციენტთა რაოდენობა III სტადიის მდგომარეობით, რაც მსოფლიო სტატისტიკის მონაცემებით დასტურდება [Ferreira, O. Hetzger- Fiblo et al., 2018; A. Mariamidze et al., 2018].

სხვადასხვა წყაროდან მოძიებული ინფორმაციით, საქართველოში ყველა აღნიშნული სიმსივნის რაოდენობიდან TNBC მიეკუთვნება 10-30%, აქედან 25% - არის III სტადიის, ხოლო 47% - II სტადიის სიმსივნე [A. Mariamidze et al., 2017], რის გამოც პრაქტიკულ ღირებულებას იძენს ისეთი პარამეტრი, როგორცაა პათოლოგიაზე კომპლექსური პასუხი სავარაუდოდ – PCR (pathological complete response) რეაქცია სისტემურ პრეოპერაციულ თერაპიაზე.

ეთიკური თანხმობა

კვლევა ნებადართული იყო დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის და ონკოლოგიის ნაციონალური ცენტრის ეთიკური კომიტეტის მიერ. კვლევაში ჩართული ყველა პაციენტი აწერდა ხელს ინფორმირებული თანხმობის წერილობით ფორმას.

კვლევის მეთოდები

პოსტოპერაციული მასალა დამუშავებული იყო ძუძუს კიბოს აღიარებული პროტოკოლის მიხედვით, შესაბამისად მაკროსკოპულად გაიზომა ძუძუს ან ძუძუს სექტორის ზომები, შეფასდა ძუძუს სიმსივნური წარმონაქმნების მაქსიმალური ზომა კიბოს ძირითადი კვანძიდან აღებულ იქნა 3 – 7 ქსოვილოვანი ნიმუში მიმდებარე ქსოვილთან ერთად, დამატებით აგრეთვე აღებულ იქნა დვრილის ქსოვილი და ნორმული პარენქიმის ქსოვილოვანი ნიმუშები; რეგიონალური ლიმფური კოლექტორიდან გამოყოფილი იყო ყველა ლიმფური კვანძი.

მაკროსკოპულად დამუშავებული ქსოვილოვანი ნიმუშები 24 საათის განმავლობაში ფიქსირდებოდა 10% ნეიტრალური ფორმალინის ბუფერულ ხსნარში, ქსოვილების შემდგომი დამუშავებით სტანდარტული პროტოკოლით და ჩაყალიბებით პარაფინის ბლოკებში.

გამოკვლევისთვის რანდომულად შერჩეული იქნა ძუძუს დუქტური ინვაზიური კარცინომის მქონე 362 (267+130) პაციენტი, ასაკობრივი დიაპაზონით 30-89 წწ. ავთვისიანობის ხარისხი ფასდებოდა ბირთვების ატიპიის მიხედვით; ER, PR, HER-2, CK5/17 პოზიტიურობაზე - ბრმა მეთოდით, გამოიყო 5 ქვეტიპი: Luminal A, Luminal B, Her2 (+), Triple negative და Triple ნეგატიურობით + CK5-ის დადებითი რეაქციით. პაციენტთა ასაკის დიაპაზონი დაყოფილი იქნა 10 წლიანი ინტერვალით. შესაბამისად, პირველ ქვეტიპს შეადგენდა 30-39 წწ. II – 40-49 წწ, III – 50-59, IV – 60-69, V – 70-79, VI – 80-89 ასაკის ქვეჯგუფები.

რეტრო- და პროსპექტიულ შემთხვევათა იმუნოჰისტოქიმიური კვლევისათვის პარაფინის ბლოკებიდან აღებულ იქნა 3 მკმ სისქის ნიმუშები. იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა ჩატარდა ციტოკერატინი 5 (CK5) (clone XME 2; dilution 1:100; “Novocastra” Laboratories), ციტოკერატინ 17 (CK17) (clone E2; dilution 1:40; “Novocastra” Laboratories), Cyclin E (clone 13A; dilution 1:100; “Novocastra” Laboratories) გამოსაკვლევად. ანტიგენის აღდგენა მოხდა 0,01 M ციტრატულ ბუფერში pH 6,0 + Tween (Decloacking Chamber, Biocare Medical) ანტიგენ-ანტისხეულის კომპლექსისა კი პოლიმერული დეტექციის სისტემით (NovoLike Polymer Detection System; “Novocastra” Laboratories). ანათლებზე შედეგების შეფასება მოხდა ვიზუალურად (მანუალურად) 2 პათოლოგის მიერ,

ასევე გამოყენებულ იქნა ციფრული პროგრამა Immuno Ratio [Rodu et al.,2012; Helin et al., 2016], შემდგომი დამუშავებით SPSS-20-21 სისტემით და არაპარამეტრიული კრიტერიუმების გამოთვლით: ვითვლიდით 500 – 100 უჯრედს.

53 შემთხვევაში იმუნოჰისტოქიმიური კვლევით დადგინდა სიმსივნის სამმაგ-ნეგატიური (ER/PR/HER2ნეგატიური) ფენომენი, მათ შორის 2 – II სტადია, 24 – IIA სტადია, სტადია IIB - 0 შემთხვევა; 6 – IIIA სტადიის, IIIB და C – 0, და 3 შემთხვევა კი IV სტადიის მასალა.

სიმსივნე ითვლებოდა რეცეპტორ დადებითად, თუ იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევისას იღებებოდა ბირთვების 10% და მეტი, სიმსივნე ითვლებოდა HER2/neu უარყოფითად, თუ HER კრიტერიუმების შეფასებით ისინი ღებულობდნენ 0 ან 1+ ქულას.

დანარჩენი იმუნოჰისტოქიმიური რეაქციების შედეგები შეფასებული იყო შემდეგი შკალით:

- 0 – რეაქცია უარყოფითია ან იშვიათი – დადებითად მორეაგირე ერთეული უჯრედები
- 1+ - დადებითი რეაქცია უჯრედების 5 – 30%
- 2+ - დადებითი რეაქცია უჯრედების 31 - 60%
- 3+ - დადებითი რეაქცია უჯრედების 60% მეტი

ჩვენი ნაშრომის ძირითადი ამოცანებიდან გამომდინარე, ყველა შემთხვევაში განსაზღვრული იყო სასქესო ჰორმონების რეცეპტორები და გენ HER2/neu პროდუქტი. სხვა ანტიგენების იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევისთვის შერჩეული იყო 48 დაკვირვება 53-დან, სადაც H&E შესწავლისას სიმსივნურ ქსოვილში აღინიშნებოდა ბაზალოიდური ფენოტიპი.

ყველა სინჯის მომზადება და რეაქციის მსვლელობა განხორციელდა ფირმა მწარმოებელი პროტოკოლის მიხედვით.

დემოგრაფიული კლინიკო-პათოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის მონაცემების სტატისტიკური შეფასება ძირითადად ჩატარდა აღწერობითი მეთოდით, შემდგომი ტესტირება განხორციელდა პირველი მონაცემების (ვიზუალური, ნახევრადრაოდენობრივი) პროგრამული დამუშავებით SPSS-20-21 სისტემაში, გამოყენებული იყო ასევე არაპარამეტრიული კრიტერიუმები. სარწმუნო სხვაობის ათვლის კოეფიციენტი შეფასდა $P \leq 0,05$, შედეგები გამოიხატა ცხრილებსა და დიაგრამებში.

თავი მესამე

კვლევის შედეგები

3.1. სამმაგ ნეგატიური კიბოს კლინიკურ თავისებურებათა შეფასება

დაკვირვების ქვეშ მყოფი ყველა პაციენტის ასაკი მერყეობდა 30-დან 89-წლამდე, პაციენტების დემოგრაფიული მახასიათებლები და სიმსივნის კლინიკო-პათოლოგიური შეფასება გამოიხატა ცხრილებში.

კვლევის პროცესის სტანდარტიზაციის საბოლოო შედეგები ოპერაციული მასალის გამოკვლევის შემდეგ წარმოდგენილია ცხრილში 1.

ცხრილი 1. ძუძუს კიბოს ოპერაციული მასალა ასაკობრივი და ფენოტიპური განაწილება

	Basal like	Tripl neg	Luminal A	LuminalB	HER2+/ER-	Grand total
30-39	0.00%	0.00%	51.85%	7.41%	40.74%	
40-49	10.34%	2.30%	60.92%	5.75%	20.69%	
50-59	6.19%	4.12%	70.10%	3.09%	16.49%	
60-69	12.62%	7.77%	66.02%	6.80%	6.80%	
70-79	16.28%	9.30%	41.86%	9.30%	23.26%	
80-89	0.00%	0.00%	80.00%	0.00%	20.00%	
Grand total	9.80%	5.00%	62.15%	5.80%	17.40%	100.00%

მონაცემების განხილვამ გვიჩვენა, რომ სიმსივნის ქვეტიპის მიხედვით ყველაზე ხშირად 30-89 წლის ასაკობრივ დიაპაზონში აღინიშნება Luminal A ქვეტიპი (62,15%), სიხშირით მეორე ადგილზეა Her2 (+)/ER ქვეტიპი (17,4%), თუმცა იგი 3,4-ჯერ უფრო ნაკლებად გვხვდება ვიდრე Luminal A ტიპი. სიხშირით მესამე ადგილზეა Basal-like ძუძუს კიბო (9,8%), რომელიც 5,8-ჯერ ნაკლებია ვიდრე Luminal A ქვეტიპი, ხოლო Luminal B, და Triple ნეგატიური ქვეტიპის სიმსივნეები გვხვდება თითქმის ერთნაირი სიხშირით და თითქმის 9,8-ჯერ ნაკლები, ვიდრე Luminal B ქვეტიპის სიხშირეა.

საშუალო ასაკი უახლოვდება 49 წელს (28-89), პაციენტთა უმრავლესობის (65,4%) ძუძუს სიმსივნის ზომა, ფიზიკური დათვალიერებისას, შეადგენდა 2,8 – 5,5 სმ, საშუალოდ – 4, ხოლო 52,6% აღინიშნებოდა CT 3 – 4 სტადია, 78,5% -ში კი ლიმფური კვანძების ჩართვით.

I ასაკობრივ ჯგუფში (30-39 წწ) ძუძუს კიბოს ნახევარზე მეტი (51,9%) წარმოდგენილია Luminal A ქვეტიპით, ხოლო მესამედზე მეტი (40,7%) Her2(+)/ER – ჯგუფით. მცირე ჯგუფს წარმოადგენს Luminal ქვეტიპი (7,4%).

Triple ნეგატიური და Basal-like არ აღენიშნება. ამ ასაკობრივ ჯგუფში Luminal A 13-ჯერ მეტია, ვიდრე Her2(+)/ER –ქვეტიპი და 7-ჯერ მეტია, ვიდრე Luminal B ქვეტიპი.

II ასაკობრივ ჯგუფში (40-49 წწ) დომინანტური ქვეტიპია Luminal A (60,92%), შემდეგ მოდის Her2(+)/ER (20,7%), ასევე Basal-like (10,3%). Luminal B (5,8%) და Triple ნეგატიური (2,3%) ქვეტიპები. ამ ასაკობრივ ჯგუფში Luminal A ქვეტიპი თითქმის 3-ჯერ მეტია, Her2(+)/ER –ქვეტიპი 6-ჯერ მეტია, ვიდრე Basal-like ქვეტიპი, 10,5-ჯერ მეტია, ვიდრე Luminal B ტიპი და თითქმის 27-ჯერ მეტი, ვიდრე Triple ნეგატიური ქვეტიპი.

III ასაკობრივ ჯგუფში (50-59 წწ) დომინანტური ქვეტიპია Luminal A და შეადგენს შემთხვევათა 2/3 (70,1%), სიხშირით მეორეა Her2(+)/ER- ქვეტიპი (16,5%), 4,5-ჯერ ნაკლებია ვიდრე Luminal A ქვეტიპი.

გავრცელების მიხედვით მესამე ადგილზეა Basal-like ქვეტიპი (6,2%), რომელიც თითქმის 12-ჯერ ნაკლებია, ვიდრე Luminal A ქვეტიპი.

Triple ნეგატიური და Luminal B ქვეტიპები თითქმის თანაბარი რაოდენობითაა წარმოდგენილი და საშუალოდ 20-ჯერ ნაკლები სიხშირით გვხვდება, ვიდრე Luminal A ქვეტიპი.

IV ასაკობრივ ჯგუფში (60-69 წწ) დომინანტი ქვეტიპია ისევ Luminal A (66,02%).

სიხშირით მეორე და მესამე ადგილზე აღინიშნება Basal-like და Triple ნეგატიური (შესაბამისად 12,6% და 7,8%), რომლებიც 5-ჯერ და 7,5-ჯერ ნაკლები სიხშირითაა ვიდრე Luminal A ქვეტიპი. Her2(+)/ER და Luminal B ტიპი ერთნაირი სიხშირითაა (6,8%), Luminal A ქვეტიპი 8-ჯერ ნაკლებია.

V ასაკობრივ ჯგუფში (70-79 წწ) ყველაზე ხშირად ისევ Luminal A ტიპი გვხვდება (42%), თუმცა მკვეთრად შემცირებული რაოდენობით. Her2(+)/ER მეორეა სიხშირის მიხედვით და თითქმის 2-ჯერ ნაკლებია Luminal A –სთან შედარებით.

Basal-like ქვეტიპი მე-3 ადგილზეა და შეადგენს 16,3%, იგი 2,4-ჯერ ნაკლებია, ვიდრე Luminal A ქვეტიპი, ხოლო Triple ნეგატიური სიმსივნე და Luminal B თითქმის

ერთნაირი სიხშირით ვლინდება (9,3%) და 4-ჯერ ნაკლებია, ვიდრე Luminal A ქვეტიპი.

VI ასაკობრივ ჯგუფში (80-89 წწ) დომინანტურ სიმსივნეს წარმოადგენს Luminal A (80%), სიხშირით მეორეზე ვლინდება ქვეტიპი Her2(+)/ER (25%), რომელიც 5-ჯერ უფრო იშვიათია, ვიდრე Luminal A ქვეტიპი.

Basal-like ქვეტიპი, Triple ნეგატიური და Luminal B ქვეტიპი არ აღინიშნება.

ამრიგად, ძუძუს დუქტური ინვაზიური კარცინომის თითოეული ქვეტიპის გამოვლენის სიხშირის ანალიზმა ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით გვიჩვენა შემდეგი: Luminal A ქვეტიპი ვლინდება ყველა ასაკობრივ ჯგუფში როგორც დომინანტური ქვეტიპი, თუმცა სხვადასხვა ინტენსიობით: ორი პიკი III ჯგუფსა და IV ჯგუფში და, გარკვეული ზრდა შედარებით V-ჯგუფშიც.

საყურადღებოა, რომ Her2(+)/ER ქვეტიპი გამოვლენის სიხშირით მე-2 ადგილზეა თითქმის ყველა ასაკობრივ ჯგუფში, ასევე აღსანიშნავია, რომ პრე-და პოსტმენოპაუზასა და HER-2+ სტატუსს შორის პირდაპირი კორელაცია არ დაფიქსირდა გარდა IV ჯგუფისა (60-69 წწ), სადაც იგი თითქმის 2-ჯერ ნაკლები სიხშირით ვლინდებოდა, ვიდრე ბაზალიდურის მსგავსი ქვეტიპი.

Her2(+)/ER ქვეტიპის გამოვლენის სიხშირე იდენტურია Luminal A ქვეტიპის გამოვლენის სიხშირესი. I ასაკობრივ ჯგუფიდან (30-39 წწ) ყველა შემდგომში დაწყებული მისი გამოვლენის სიხშირე მკვეთრად მცირდება Luminal A ქვეტიპის გამოვლენის სიხშირის პარალელურად. თუ I ასაკობრივ ჯგუფში მათი გამოვლენის სიხშირე შეადგენდა 1,2; IV ასაკობრივ ჯგუფში შეადგენს 9,4, ანუ Her2(+)/ER ქვეტიპის გამოვლენა ასაკის მატებასთან ერთად კლებულობს V ასაკობრივ ჯგუფამდე (70 წლამდე), ხოლო შემდეგ ისევ მატულობს. V და VI ასაკობრივ ჯგუფში ქვეტიპის გამოვლენის სიხშირე შეფასებული არის 2.0 და 5.0, შესაბამისად.

Basal-like სიმსივნე არ ვლინდება I და VI ასაკობრივ ჯგუფში, ხოლო მისი გამოვლენის სიხშირე თანდათან (მცირედ) იზრდება, გარდა II ასაკობრივი ჯგუფისა სადაც სიხშირე დაახლოებით 1,5 –ჯერ ნაკლებია, ვიდრე სხვა დანარჩენ ასაკობრივ ჯგუფში.

Triple ნეგატიური ქვეტიპი არ ვლინდება I და VI ასაკობრივ ჯგუფებში, სხვა ასაკობრივ ჯგუფებში მისი გამოვლენის სიხშირე ასაკის ზრდასთან ერთად

მატულობს, V ასაკობრივ ჯგუფში სამმაგი ნეგატიური სიმსივნის სიხშირე 4,5-ჯერ უფრო მეტია, ვიდრე II ასაკობრივ ჯგუფში.

Luminal B ქვეტიპის სიმსივნის გამოვლენის სიხშირე თითქმის 2-ჯერ მცირდება III ასაკობრივ ჯგუფში, თითქმის 3-ჯერ იმატებს V ასაკობრივ ჯგუფში, არ ვლინდება VI ასაკობრივ ჯგუფში.

დუქტური ინვაზიური კარცინომის ქვეტიპის (ფენოტიპური ქვეჯგუფების), გამოვლენათა სიხშირის ანალიზმა გვიჩვენა, რომ დომინანტ ქვეტიპს წარმოადგენს Luminal A ქვეტიპი, რომლის სიხშირე იცვლება სხვადასხვა ასაკში, მაგრამ სტაბილურად ყველაზე ხშირ ქვეტიპს წარმოადგენს. Her2(+)/ER ქვეტიპის გამოვლენის სიხშირე, მნიშვნელოვნად მცირდება რა ასაკის მატებასთან ერთად (70 წელი), იზრდება განმეორებით 80 წლის ზევით.

Triple ნეგატიური და Basal-like ქვეტიპები არ დადგინდა 30-39 წწ და 80-89 წწ ასაკობრივ ჯგუფებში.

გამოკვლევულ პოპულაციაში სიმძიმის მიხედვით ყველა ასაკობრივ ჯგუფში დადგინდა III A და B სტადიები, სადაც სიმსივნის ზომები აღწევდა 2,8 – 4,7 მმ-მდე.

დუქტური ინვაზიური კარცინომის ქვეტიპის (ფენოტიპური ქვეჯგუფების) ასაკობრივი თავისებურებების გათვალისწინება მნიშვნელოვანია როგორც დიაგნოსტიკის და სამკურნალო ტაქტიკის შერჩევის, ასევე ძუძუს სკრინინგული პროგრამების ადექვატური დაგეგმარებისათვის.

უნდა ითქვას, რომ ჩვენს მასალაზე პირდაპირი კორელაციის არსებობა ძუძუს და საკვერცხის ან საშვილოსნოს კარცინომების ოჯახურ ისტორიასთან არ დაფიქსირდა, თუმცა ეს ფენომენი თავისთავად საინტერესოდ გვეჩვენება და იგი უნდა გახდეს სპეციალური კვლევის საგანი ინდივიდუალური მონაცემებისა და ანამნეზის უფრო მიზნობრივი შეფასებით.

3.2. ძუძუს სამმაგ ნეგატიური კიბოს ბაზალიდური ქვეტიპის ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური პროფილი

ოპერაციული მასალის მიკროსკოპული გამოკვლევა იყო მიზნობრივი, შესაბამისად, პირველადი დიაგნოზის ვერიფიკაციის და ქიმიოთერაპიის დაგეგმვის კეთდებოდა ე.წ. “core” - ბიოფსია. ამავე პაციენტებს უმრავლეს შემთხვევაში შემდგომ

ჩაუტარდათ რადიკალური ქირურგიული ჩარევა, რაც მასალის დეტალური შესწავლის შესაძლებლობას გვაძლევდა.

მაკროსკოპულად TNBC ჯგუფის სიმსივნეებს დამახასიათებელი ნიშანი არ დაუდგენიათ. პირველადი კერის ზომები მერყეობდა 0,5-დან 10-11 სმ-მდე, ძუძუმში სიმსივნური პროცესის ლოკალიზაცია კვადრანტების მიხედვით ასევე სცილდებოდა ძუძუს კიბოს ტიპური ვარიანტების იგივე პარამეტრებს.

ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციის (WHO) ჰისტოლოგიური კლასიფიკაციით ჩვენს მასალაზე სიმსივნეთა მიკროსკოპული სტრუქტურა შეიძლება მივაკუთვნოთ დიფერენციულ ინვაზიურ (ინფილტრაციულ) სადინროვან კიბოს, აქედან 70% დაფიქსირდა ავთვისიანობის III (Grade III) ხარისხის სიმსივნე, 29,4% - ავთვისიანობის II ხარისხი (Grade II).

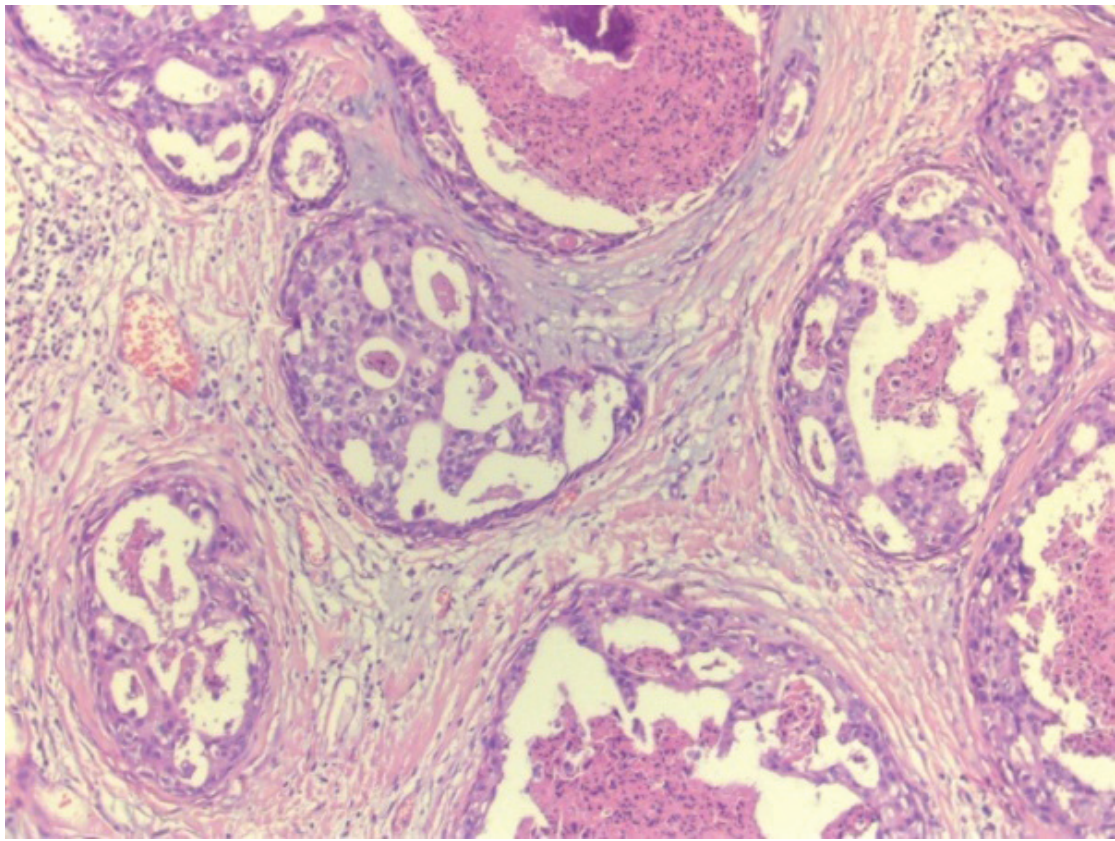
მაღალი ავთვისიანობის წილაკოვანი კიბოს დიაგნოზი სოლიდური სტრუქტურების უპირატესობით დაისვა ორ შემთხვევაში, ხოლო ერთ პაციენტს ჰქონდა შერეული სადინროვან-წილაკოვანი კარცინომა.

სიმსივნის გარშემო მოსაზღვრე ქსოვილში შედარებით იშვიათად ვლინდებოდა კიბოსწინა ცვლილებები. სადინროვან ინფილტრაციულ კიბოს დროს გამოვლინდა შიდასადინროვან in situ კიბოს 12 შემთხვევა და წილაკოვანი in situ კიბოს ერთი შემთხვევა ძირითადი კერის ირგვლივ, სადაც წარმოდგენილი იყო მედულური კიბოს მიკროსტრუქტურა ლიმფური სტრომით.

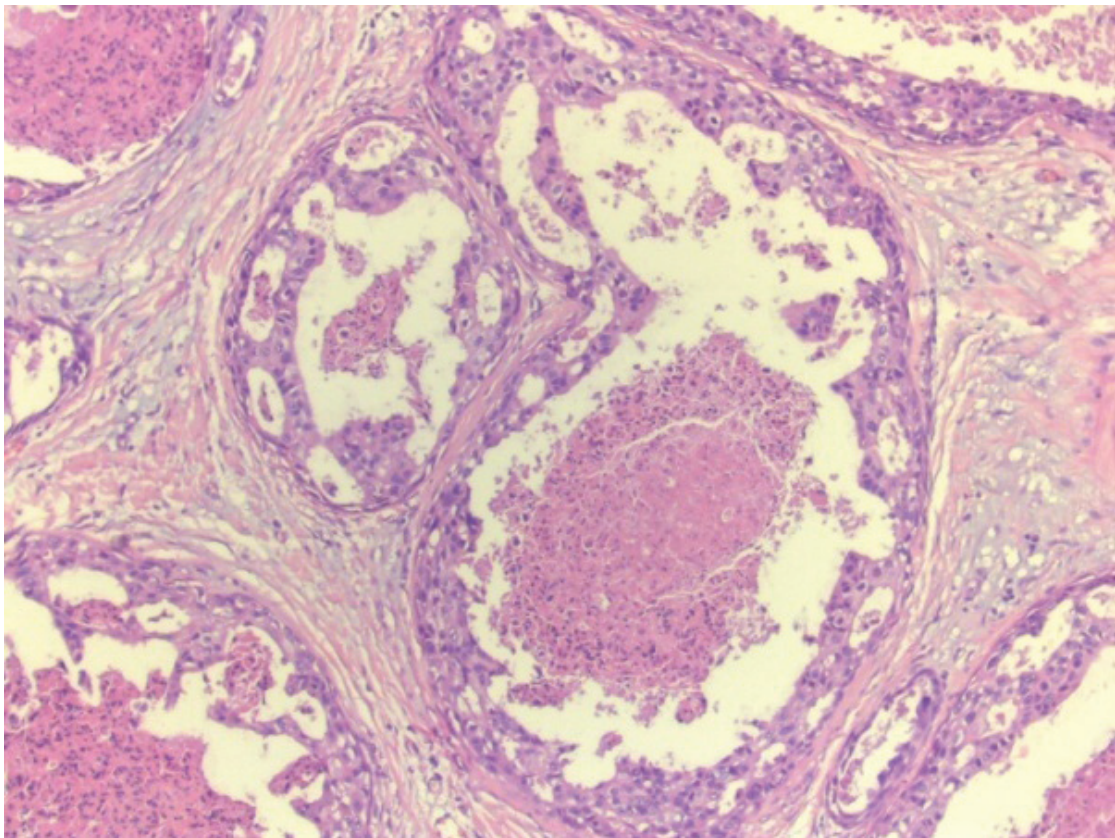
უფრო ხშირად, თითქმის შემთხვევათა 70% სადინროვანი კიბო იყო გარშემორტყმული ფიბროზულ-ცისტური დაავადების პროლიფერაციული ვარიანტის მსგავსი სტრუქტურებით, მოიცავდა სადინარში დისპლაზიურ ცვლილებებს, კრიბროზული ტრანსფორმაციით და ლობალური ნეკროზით, (სურათები 1, 2, 3, 4).

როგორც აღვნიშნეთ, 48 შემთხვევაში გამოყოფილ იქნა – “basal-like” – კარცინომა, რომელსაც ხასიათდება ბაზალური ციტოკერატინების მაღალი ექსპრესია, ინდუქციური ნეკროზის კერები და Cyclin E იმუნოპროფილი [A. Mariamidze et al., 2018].

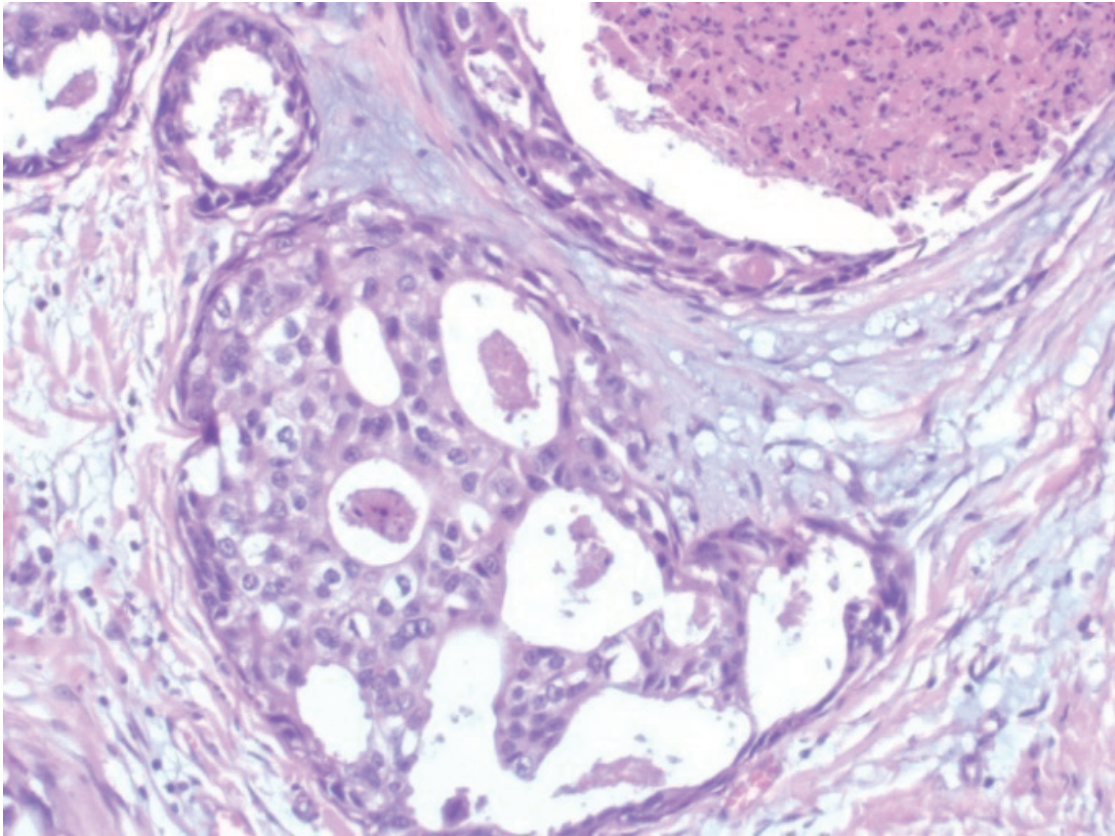
ამ მიმართულებით ჩატარებული კვლევის შედეგად ჩვენს მასალაზე გამოვლინდა შემდეგი სახის ჰისტოპათოლოგიური (H&E) და იმუნოჰისტო-ქიმიური სპექტრი (სურათები 5-8):



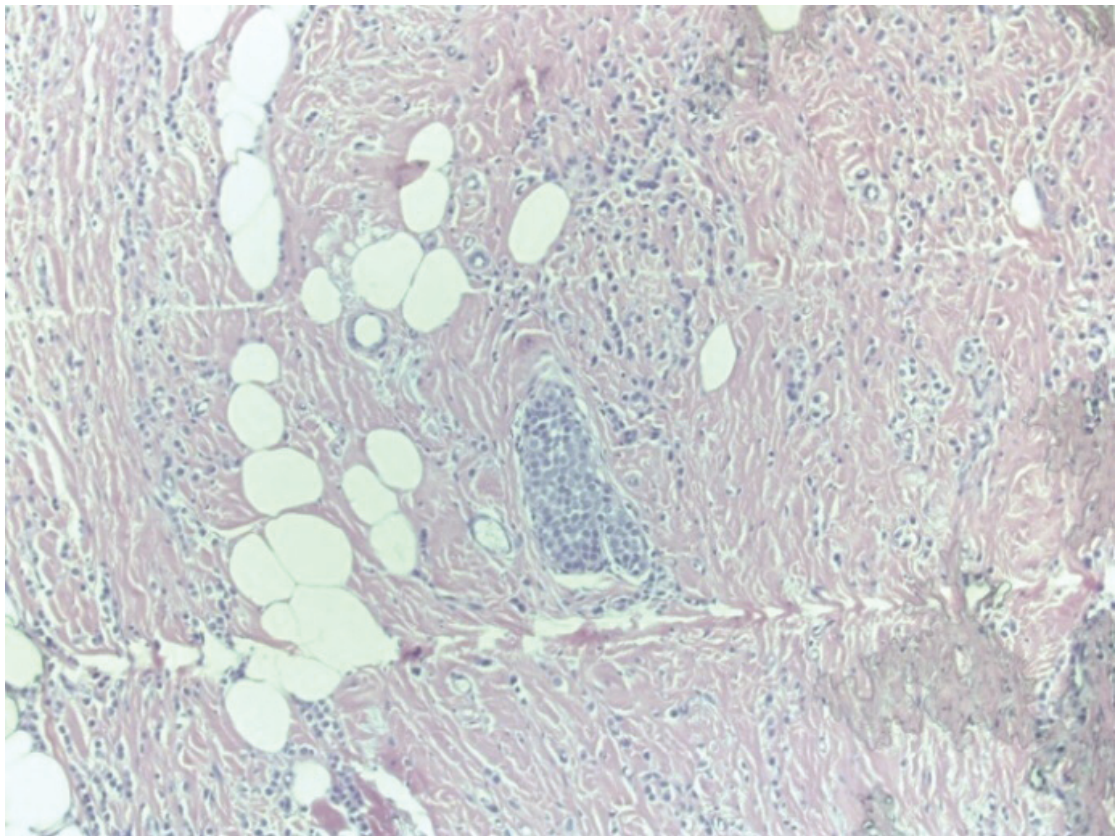
სურათი 1. დუქტური კარცინომა in situ, H&E, X200



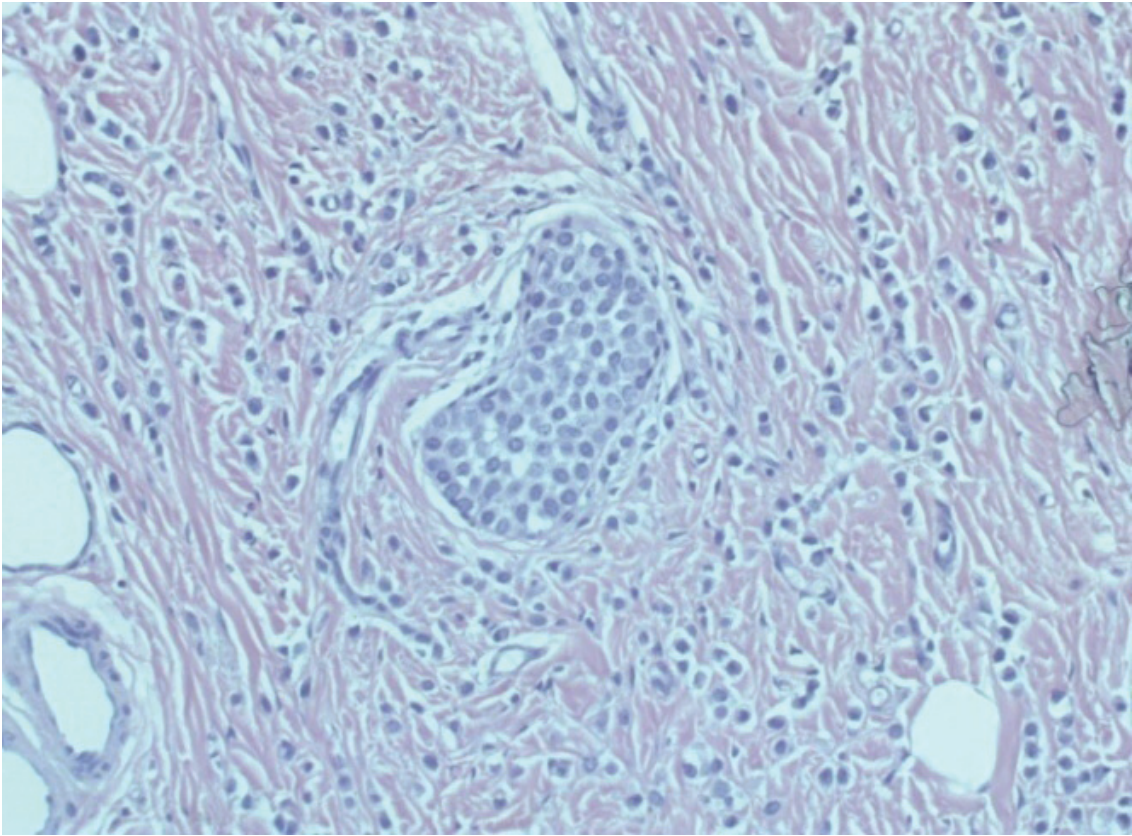
სურათი 2. დუქტური კარცინომა in situ, კომედო ნეკროზით H&E, X200



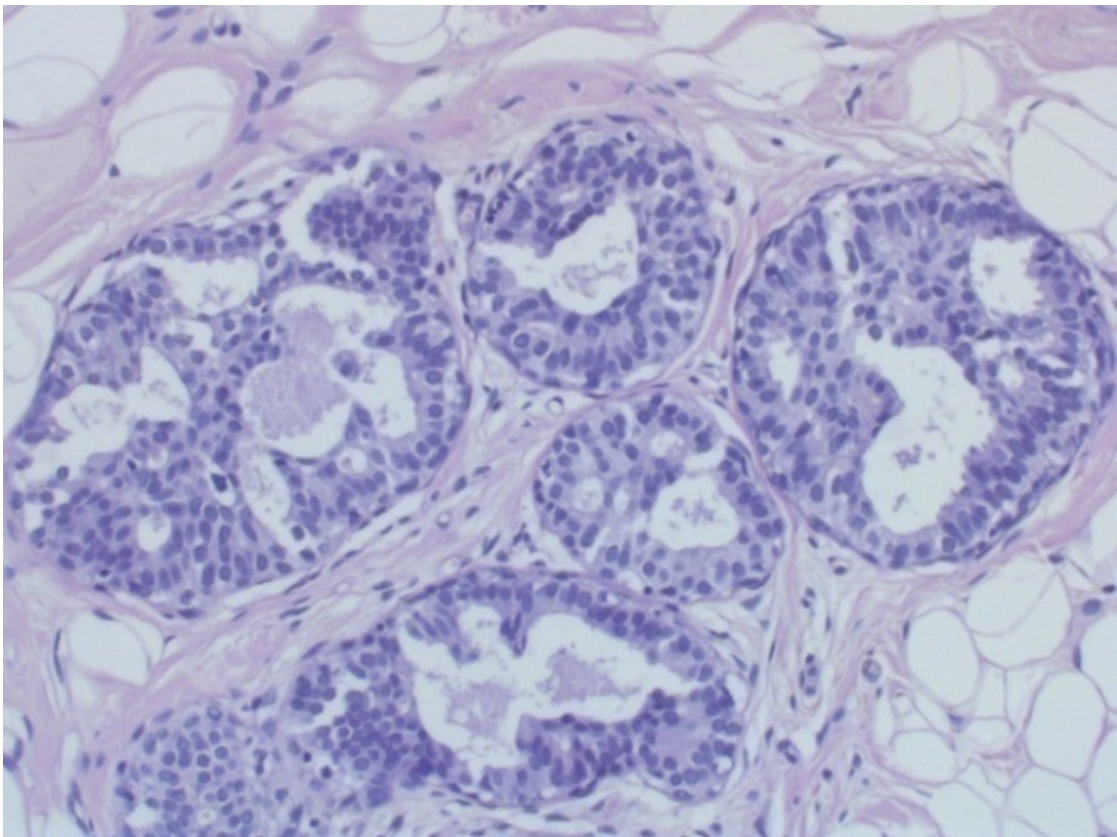
სურათი 3. დუქტური კარცინომა in situ, კრიბროზული სტრუქტურით, H&E, X100



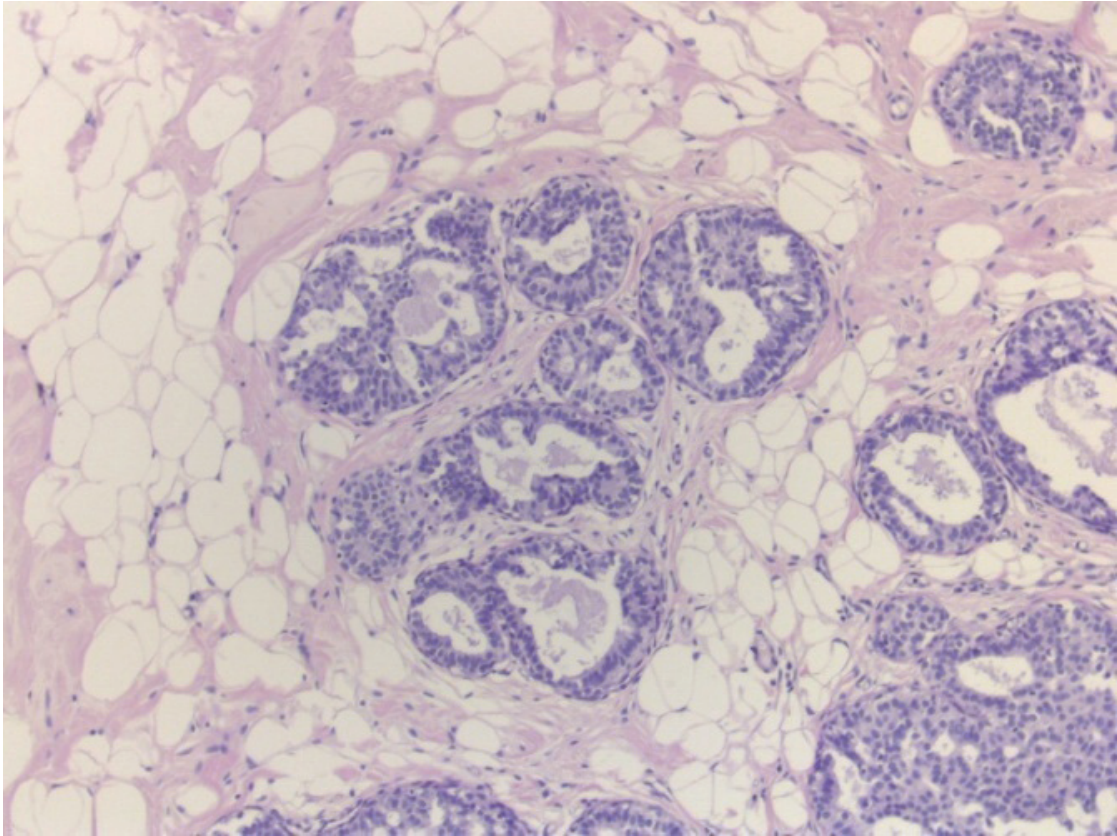
სურათი 4. ლობულური ნეოპლაზია, H&E, X100



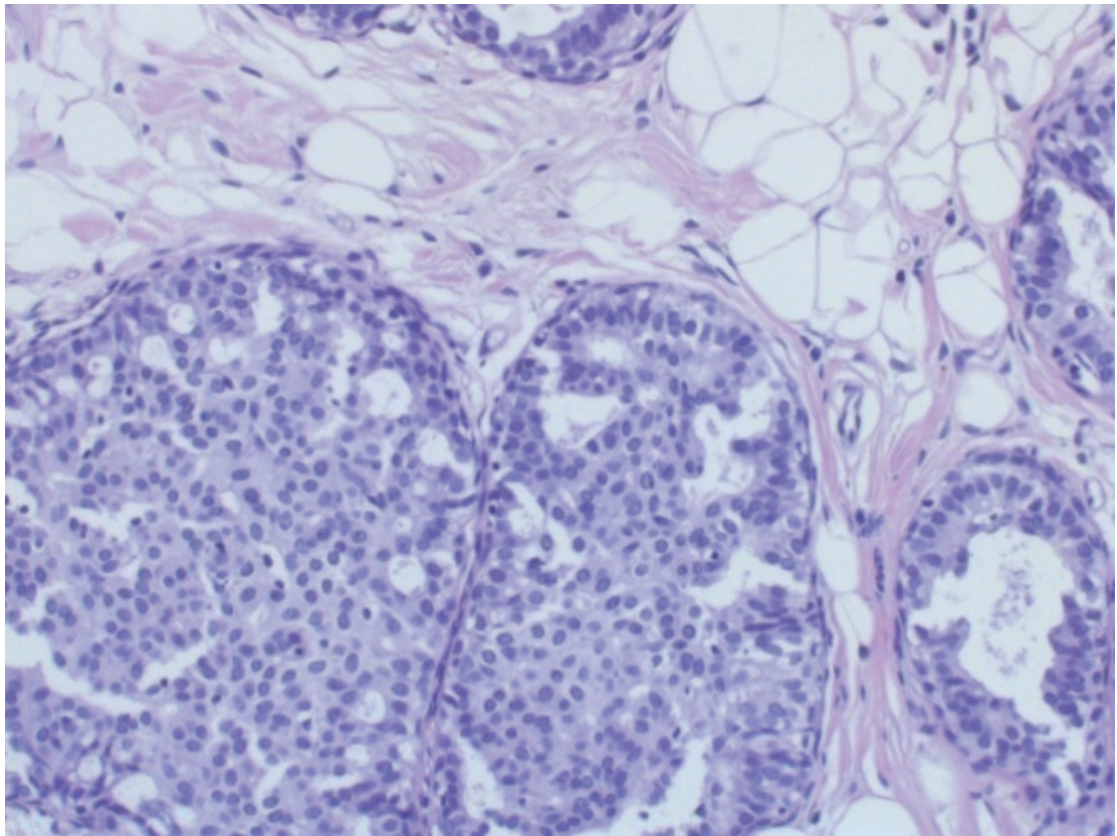
სურათი 5. ლობულური ნეოპლაზია, H&E, X600



სურათი 6. მარტივი სადინროვანი ჰიპერპლაზია, H&E, X400

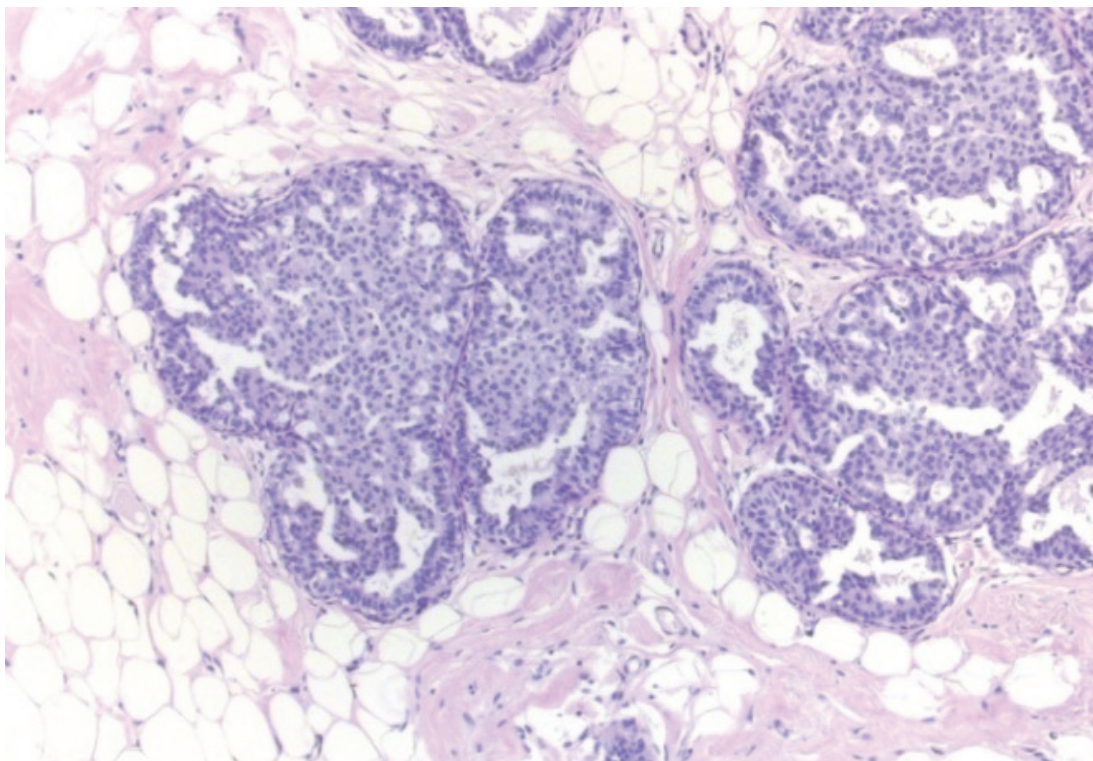


სურათი 7. მარტივი სადინროვანი ჰიპერპლაზია, H&E, X100

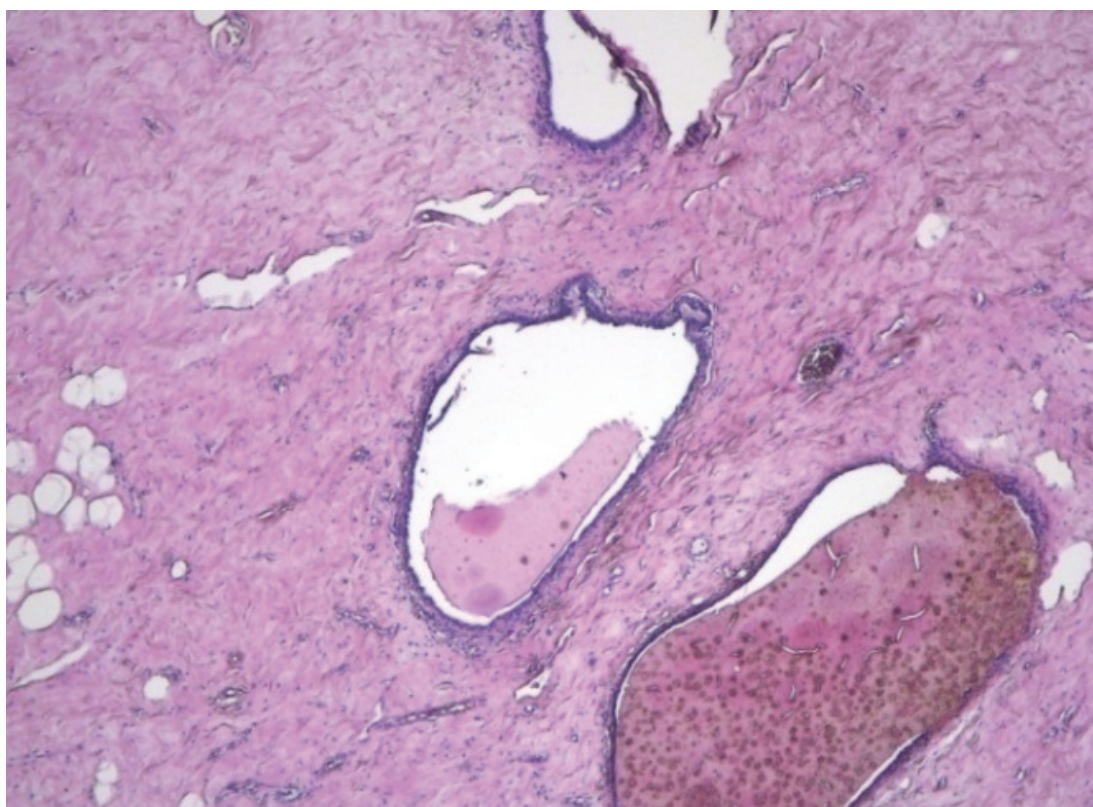


სურათი 8. მარტივი სადინროვანი ჰიპერპლაზია, H&E, X200

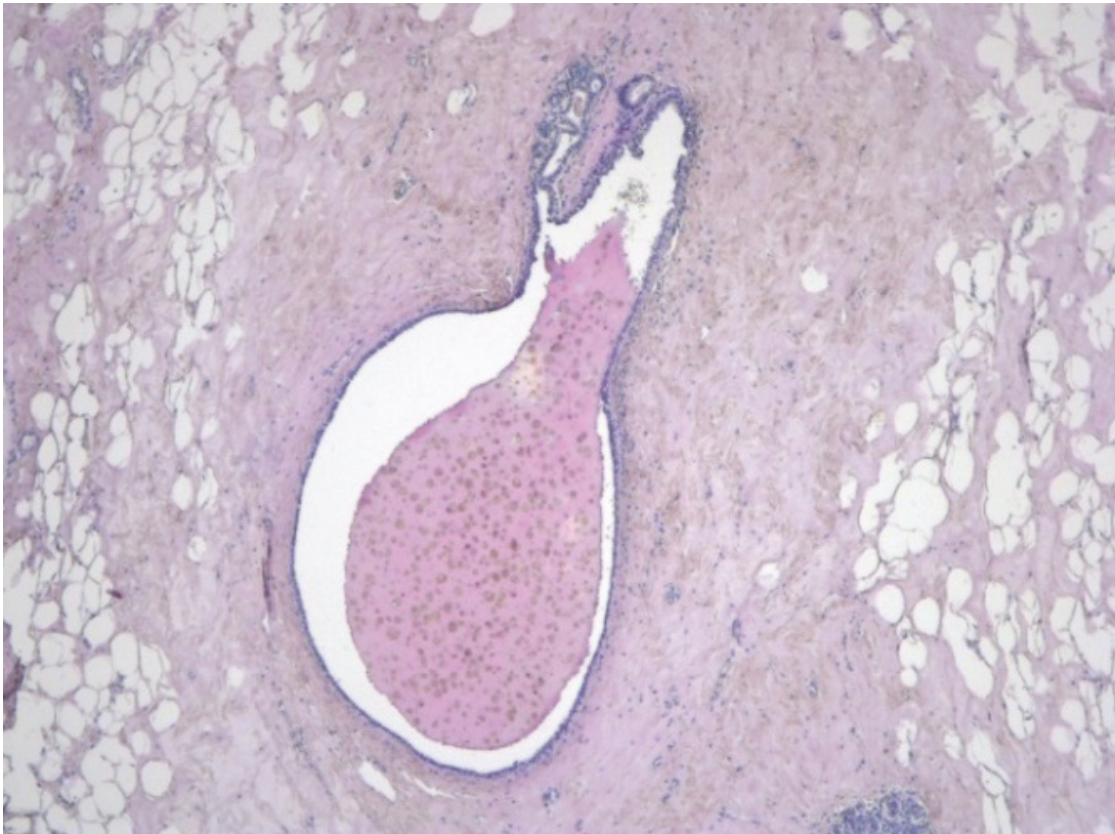
არაიშვიათად აღინიშნა სიმსივნის ცენტრალურ უბნებში ფიბროზულ-ცისტური და-
ზიანება სხვადასხვა ზომის და შიგთავსის ცისტების ჩამოყალიბებით (სურათები 9-12):



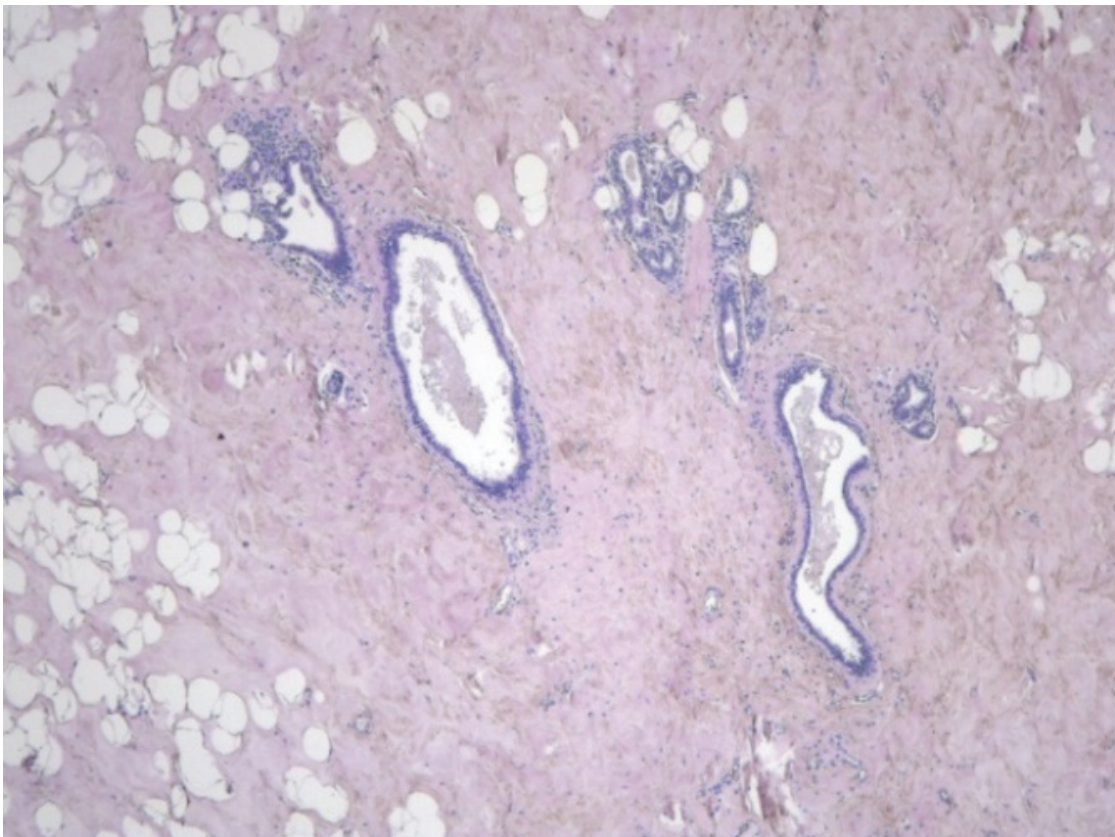
სურათი 9. მარტივი სადინროვანი ჰიპერპლაზია, H&E, X200



სურათი 10. ფიბროზულ-ცისტური დაზიანება, H&E, X40



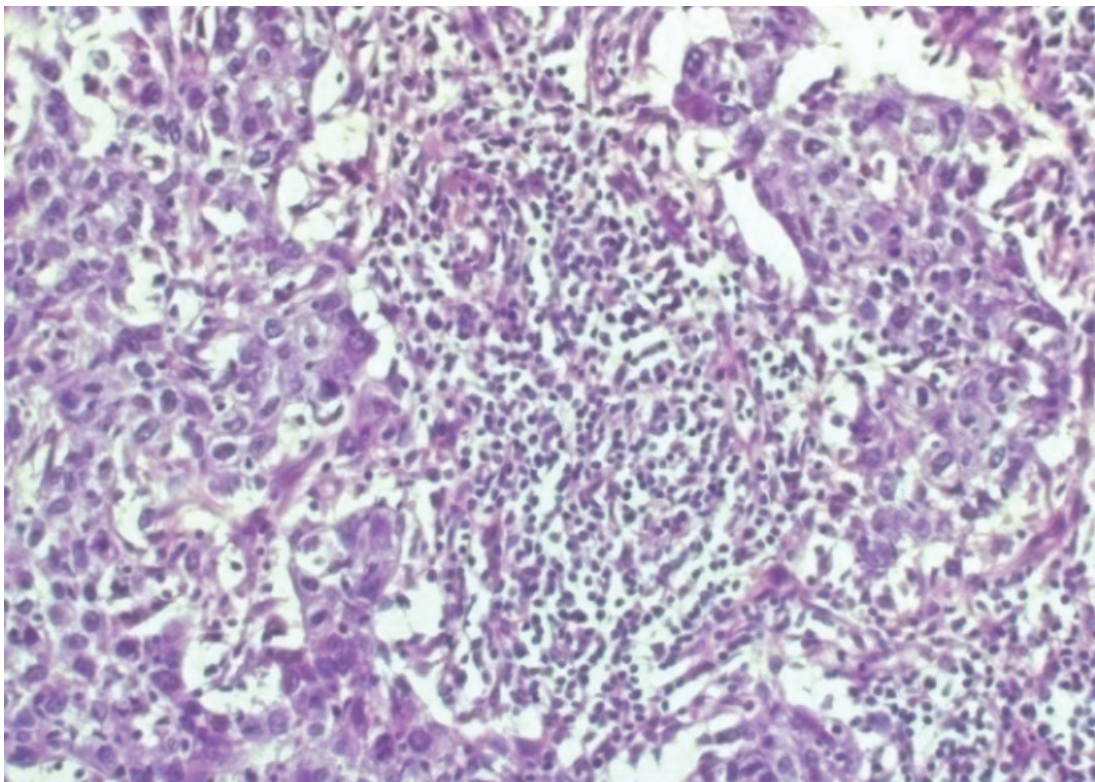
სურათი 11. ფიბროზულ-ცისტური დაზიანება, H&E, X40



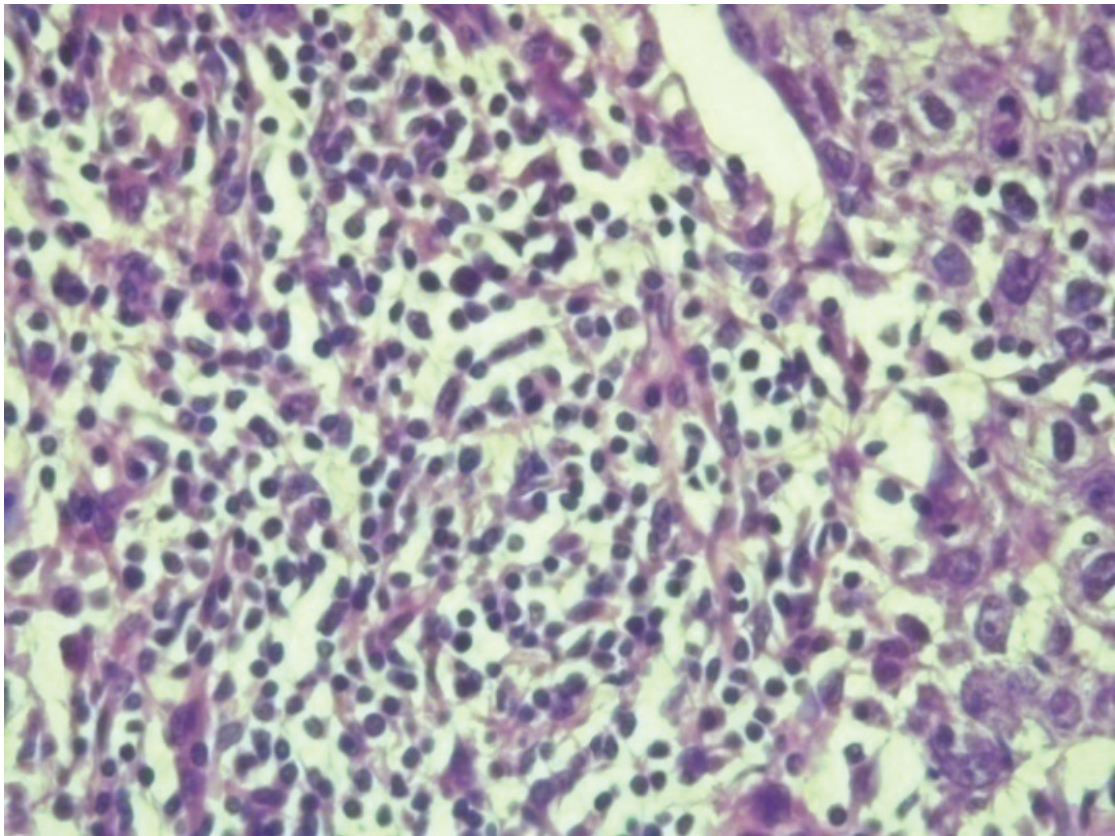
სურათი 12. ფიბროზულ-ცისტური დაზიანება, H&E, X40

სამმაგნეგატიური კიბოს პრაქტიკულად ყველა ჰისტოლოგიურ ვარიანტში, მაგრამ სადინროვანი კიბოს დომინირებით, არის ახალწარმონაქმნების არადიფერენცირებული ფორმები, რომლებიც თავის მიკროსკოპული სტრუქტურით შეესაბამებიან ე.წ. ბაზალიდურ კიბოს, სადაც ჩვენი შემდგომი იმუნოჰისტოქიმიური კლევით დადგინდა სპეციფიკური ფენოტიპი. ჩვენ მასალაზე (n=48) ბაზალიდური კიბო წარმოდგენილი იყო არადიფერენცირებული სტრუქტურებით დანეკროზის ვრცელი კერებით, რომლებიც ხშირად „გეოგრაფიული“ რუკის სახეს იძენდნენ. უმრავლეს შემთხვევაში სიმსივნის ცენტრალურ უბნებში წარმოდგენილი იყო ნაწიბუროვანი შემაერთებელი ქსოვილი, რომელიც გრძელდებოდა ერთ თხელ ფიბროზულ შუა შრეში და ჩაიზრდებოდა სიმსივნის პარენქიმაში სხვადასხვა მიმართულებით. ასეთი ვარიანტის დროს სიმსივნის უჯრედები შედარებით წვრილია, აქვთ ბუმბუტუკოვანი ბირთვები, მკვეთრად მოხაზული ნათელი ციტოპლაზმა და დიდი ბირთვაკები (სურათები 11, 12).

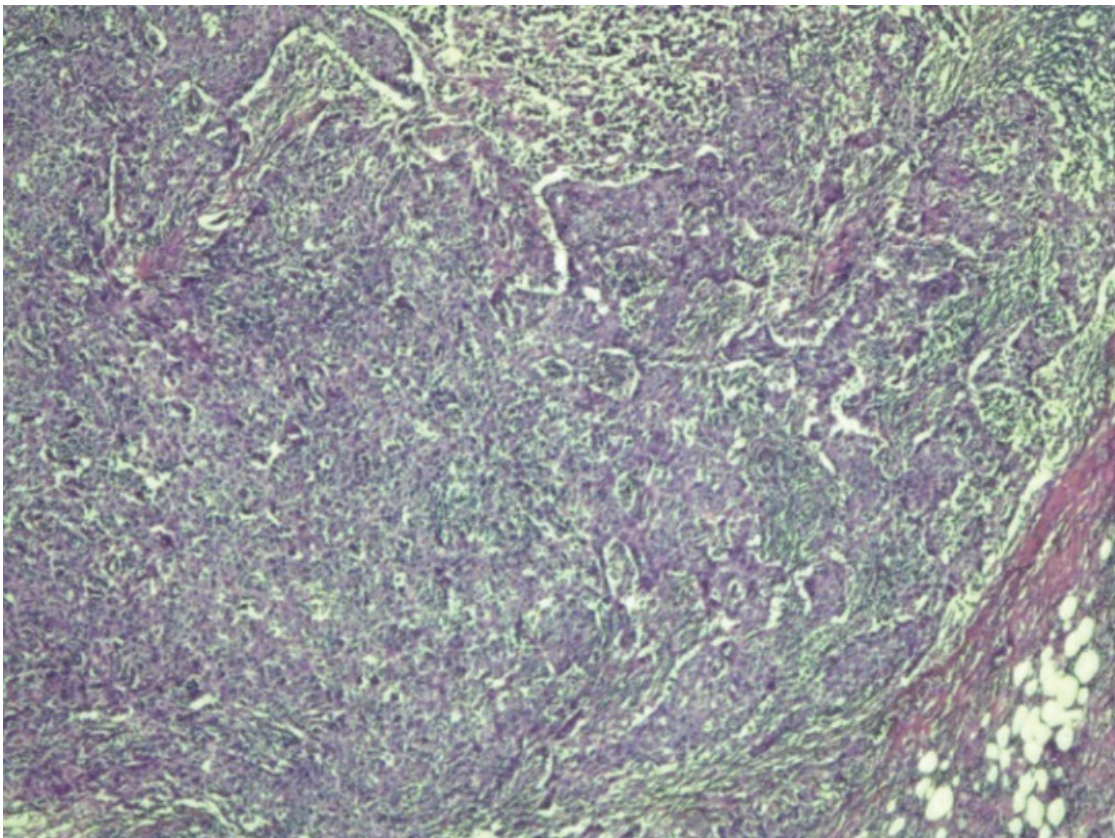
ასეთ ნეოპლაზიაში ბევრია მიტოზის ფიგურები, მხოლოდ ალაგ-ალაგ შეიძლება ვნახოთ დუქტური სტრუქტურების ფორმირება. ვრცელია ლიმფო-პლაზმაციტური ინფილტრატები (სურათები 13, 14), თუმცა სიმსივნის პარენქიმაში ისინი უფრო ნაკლებია, ვიდრე თვით ძუძუს ქსოვილში.



სურათი 13. ლიმფოპლაზმაციტური ინფილტრაცია, H&E, X400

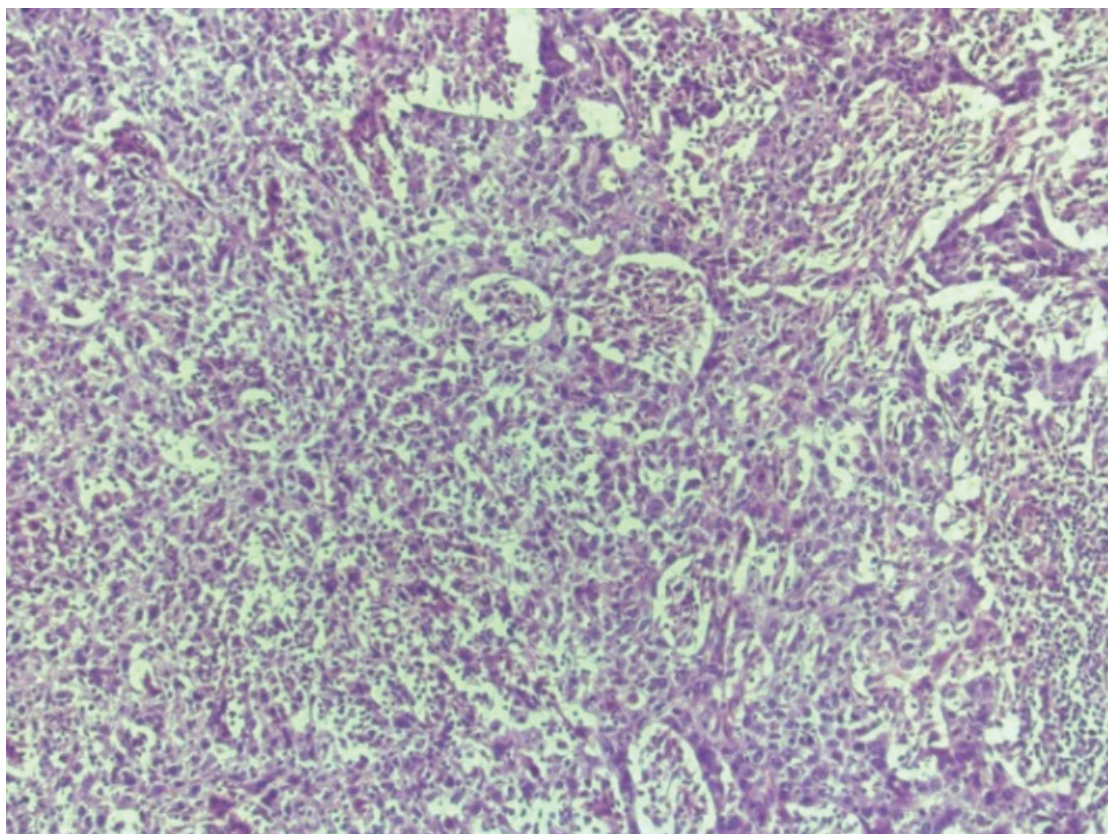


სურათი 14. ლიმფოპლაზმოციტური ინფილტრაცია, H&E, X200



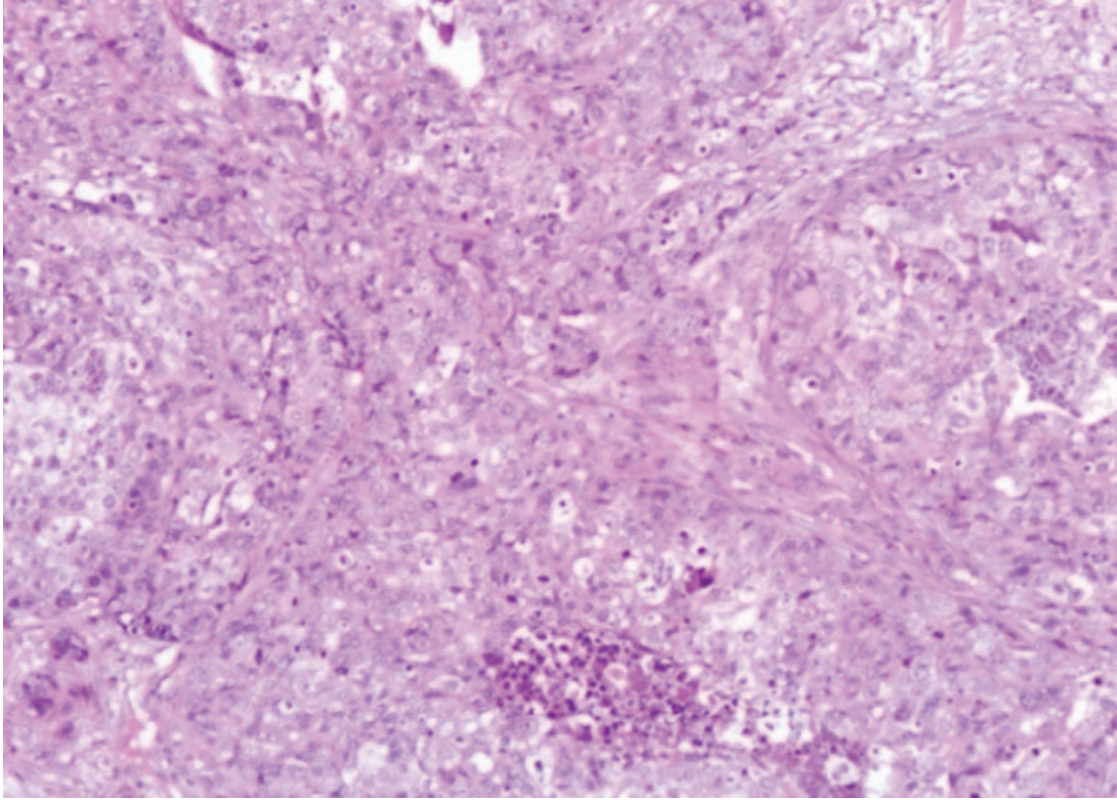
სურათი 15 ა. ლიმფოგუბითელიომის მსგავსი ჰისტოსტრუქტურა, H&E, X100

ჩვენს მასალაზე ტიპური ბაზალოიდური ფორმები გამოვლინდა სწორედ ბაზალოიდური იმუნოფენოტიპით შეღებვის შედეგებით: გამოიკვეთა სიმსივნეები, რომლებიც თითქოს შუალედურ ადგილს იჭერენ ბაზალოიდური და მედულური კიბოს ქვეტიპებს შორის თავისი ლიმფოიდური სტრომით, აგრეთვე ძუძუს ე.წ. „ლიმფოეპითელიომები“ (სურათები 15ა, ბ).

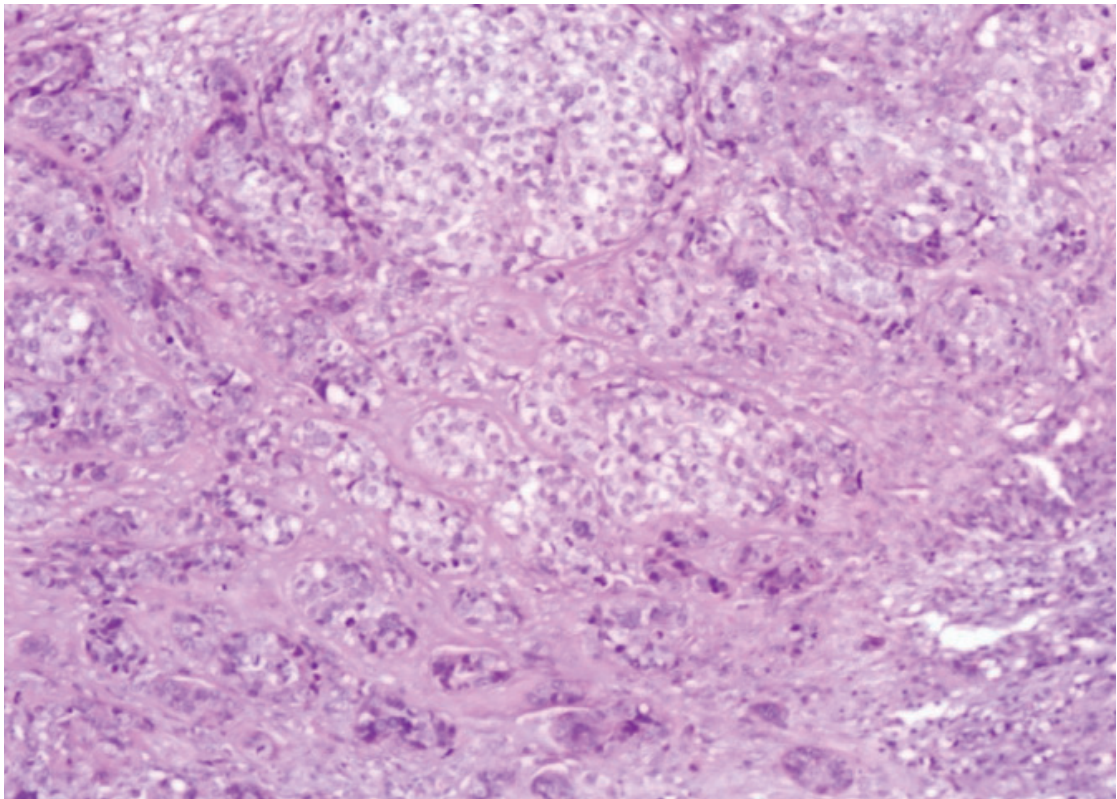


სურათი 15 ბ. ლიმფოეპითელიომის მსგავსი ჰისტოსტრუქტურა, H&E, X40

დასახელებულ ვარიანტში უჯრედული ელემენტები ალაგ-ალაგ უფრო მსხვილია, ვიდრე ტიპურ ბაზალოიდურ კიბოში. ცალკეულ უჯრედებს აქვთ მკვეთრად გამოხატული უჯრედული მემბრანა, მაგრამ თავმოყრის ადგილებში იღებენ სინციტიუმის სახეს. მიტოზური აქტივობა მაღალია - 10 მხედველობის ველში 10-ზე მეტი მიტოზის ფიგურა ობიექტივის 40X გადიდების დროს. ასეთ ფორმებში ნეკროზის კერებიც ხშირია. სიმსივნური უჯრედები შერეულია ლიმფოიდურ- და პლაზმურ უჯრედოვან ელემენტებთან, ხშირად აღინიშნება (მეორდება) თავისებური სივრცითი თანაფარდობა სიმსივნურ უჯრედებს და ლიმფოპლაზმურ ელემენტებს შორის. ჯირკვლოვანი სტრუქტურების მსგავსი სტრუქტურა შედარებით ან ძალიან ცოტაა.



სურათი 16ა. სოლიდურ-ალვეოლური პროლიფერატები, H&E, X400

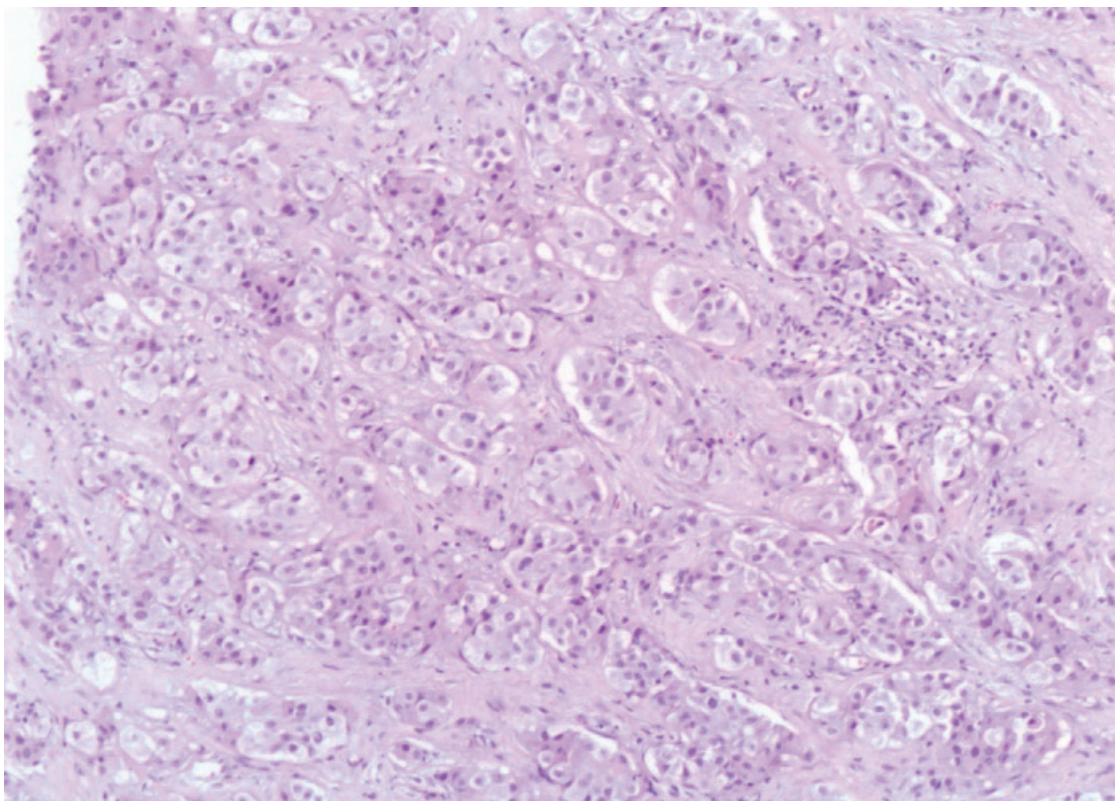


სურათი 16 ბ. სოლიდურ პროლიფერატები კომდო ნეკროზით, H&E, X400

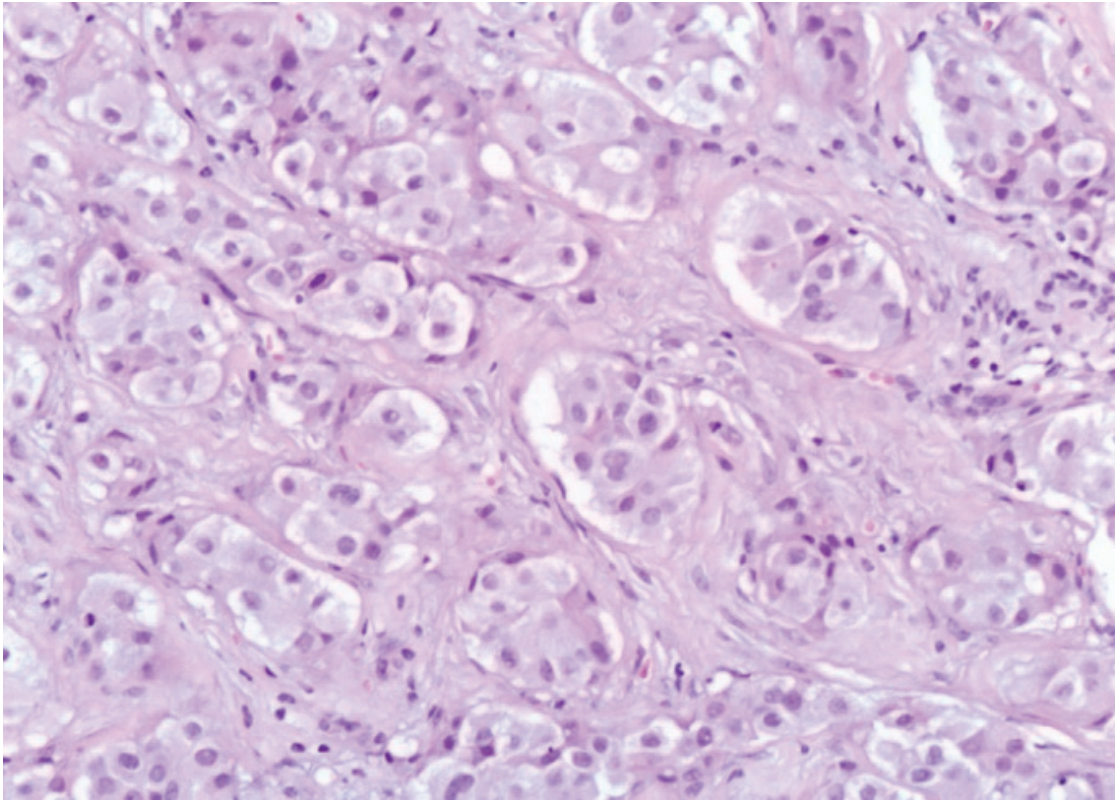
TNBC სტრუქტურაში სხვადასხვა ჰისტოლოგიური სტრუქტურის გამოსავლენად მივმართეთ მასალის ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური თავისებურებების ერთობლივი განხილვას. მთლიანობაში, ისინი მოწმობენ ბაზალური დიფერენციაციის მარკერების უფრო ფართე გავრცელებაზე, მათ დომინირებაზე ძუძუს კიბოს სხვა ქვეტიპის ჯგუფებთან შედარებით (სურათები 16 ა,ბ).

ახასიათებთ მაღალი მიტოზური აქტივობა, ალვეოლური პროლიფერატების თანაარსებობა (სურათები 17, 18) და მილაკოვან-ალვეოლური პროლიფერატები, რომლებიც ინვაზიის ე.წ. “გამწევი” მოდელია (სურათები 19, 20, 21).

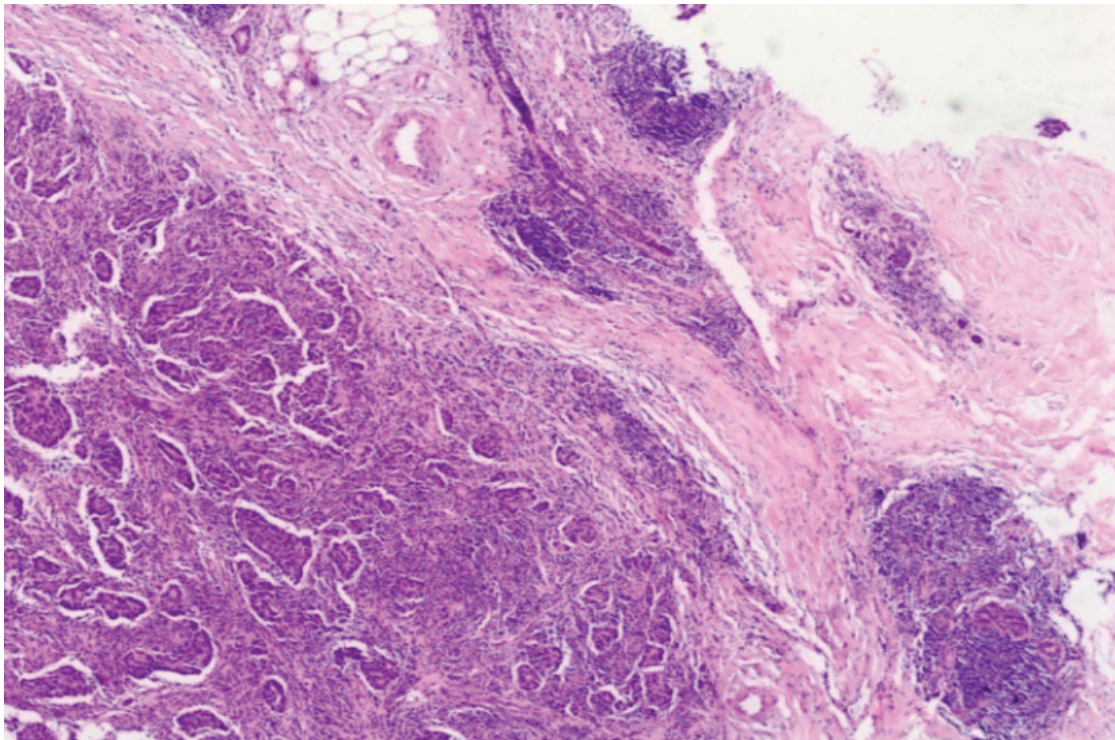
ჩვენს მასალაზე ყურადღებას ვამახვილებდით სწორედ სხვადასხვა მიკროსკოპული სტრუქტურების შერწყმაზე ფენოტიპურად ბაზალიოდურ კიბოში, სადაც აღინიშნებოდა სოლიდური უბნები უჯრედების მკვეთრად გამოკვეთილი კონტურებით, ასევე უბნები სიმსივნური ქსოვილის დეზინტეგრაციით, სინტიციური სტრუქტურების ფორმირების დაწყებით და დიფუზური ლიმფოიდური ინფილტრაციით (სურათები 22, 23, 24).



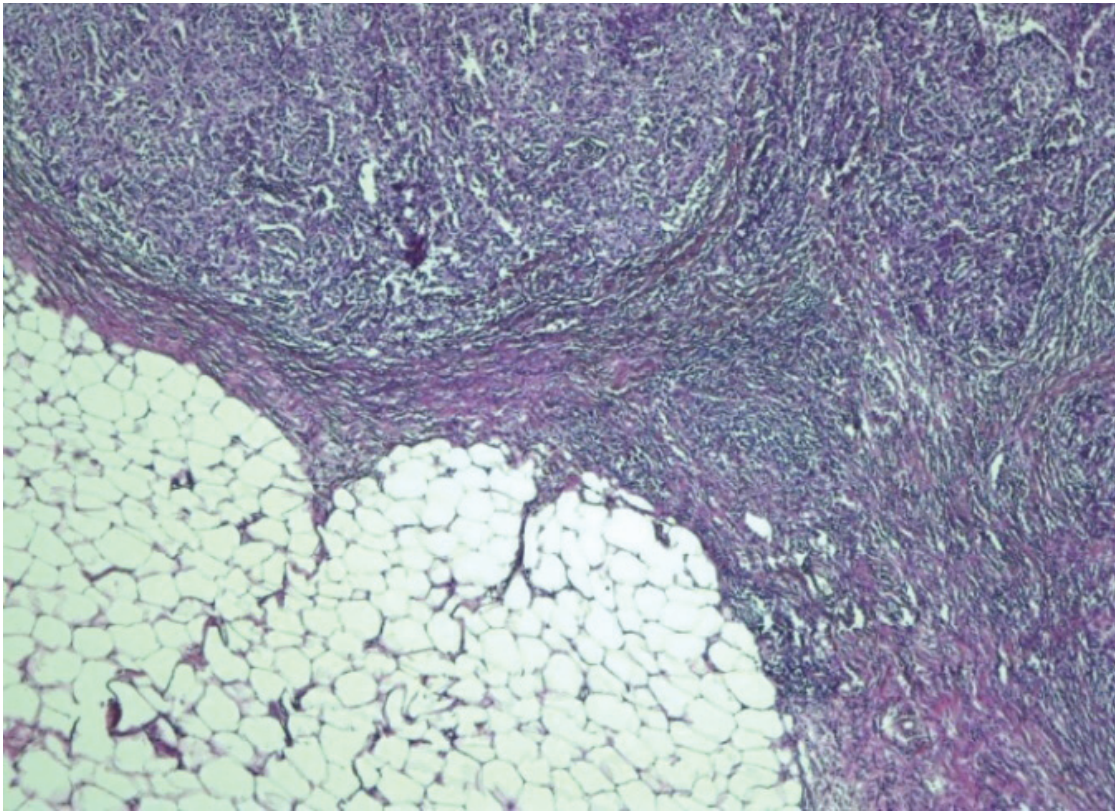
სურათი 17. ალვეოლური პროლიფერატები, H&E, X400



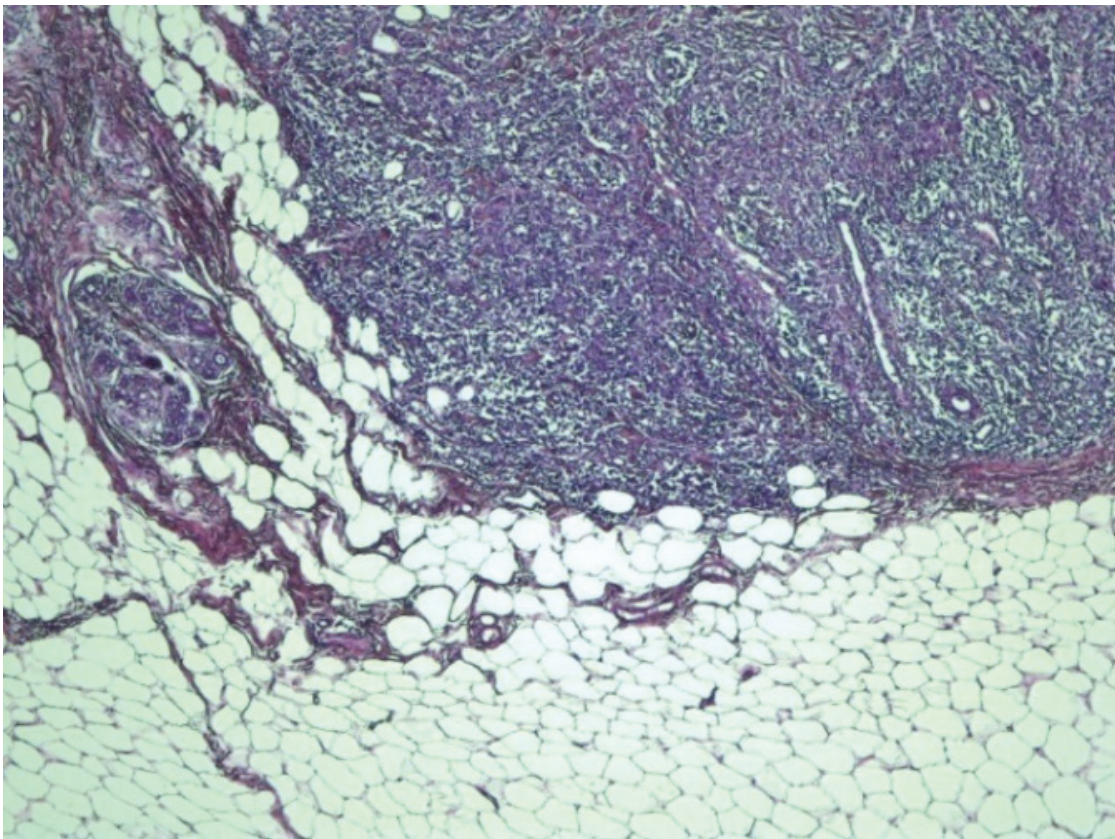
სურათი 18. ალვეოლური პროლიფერატები, H&E, X400



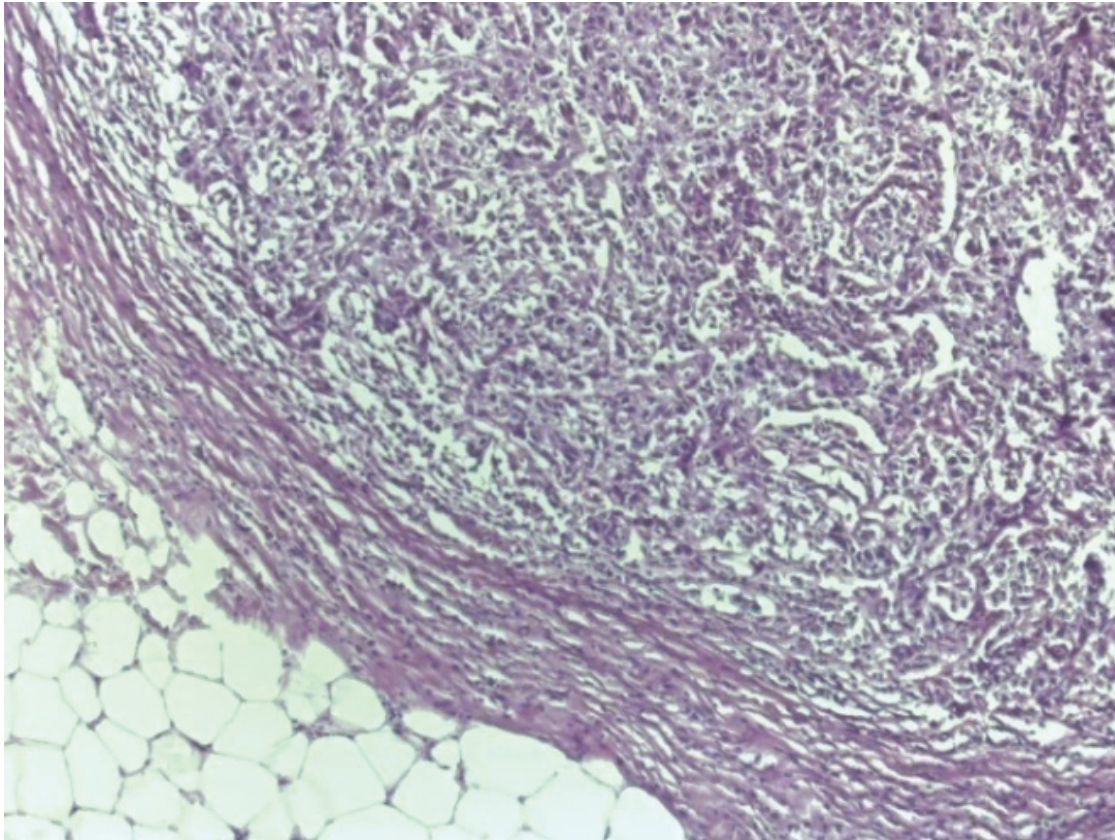
სურათი 19. ალვეოლური და მილაკოვანი პროლიფერატები. ინვაზიის გამწევი მოდელი, H&E, X400



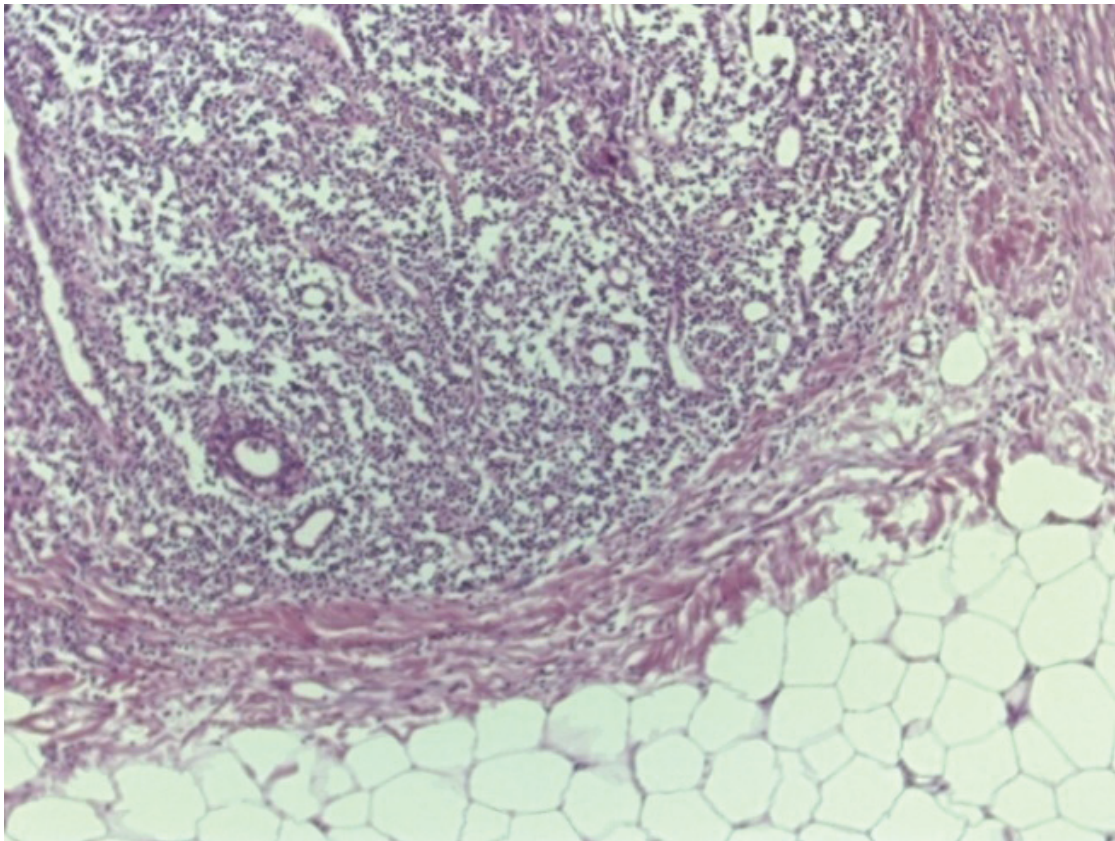
სურათი 20. სოლიდური უბნები, „ინვაზიის გამწევი მოდელი“, H&E, X40.



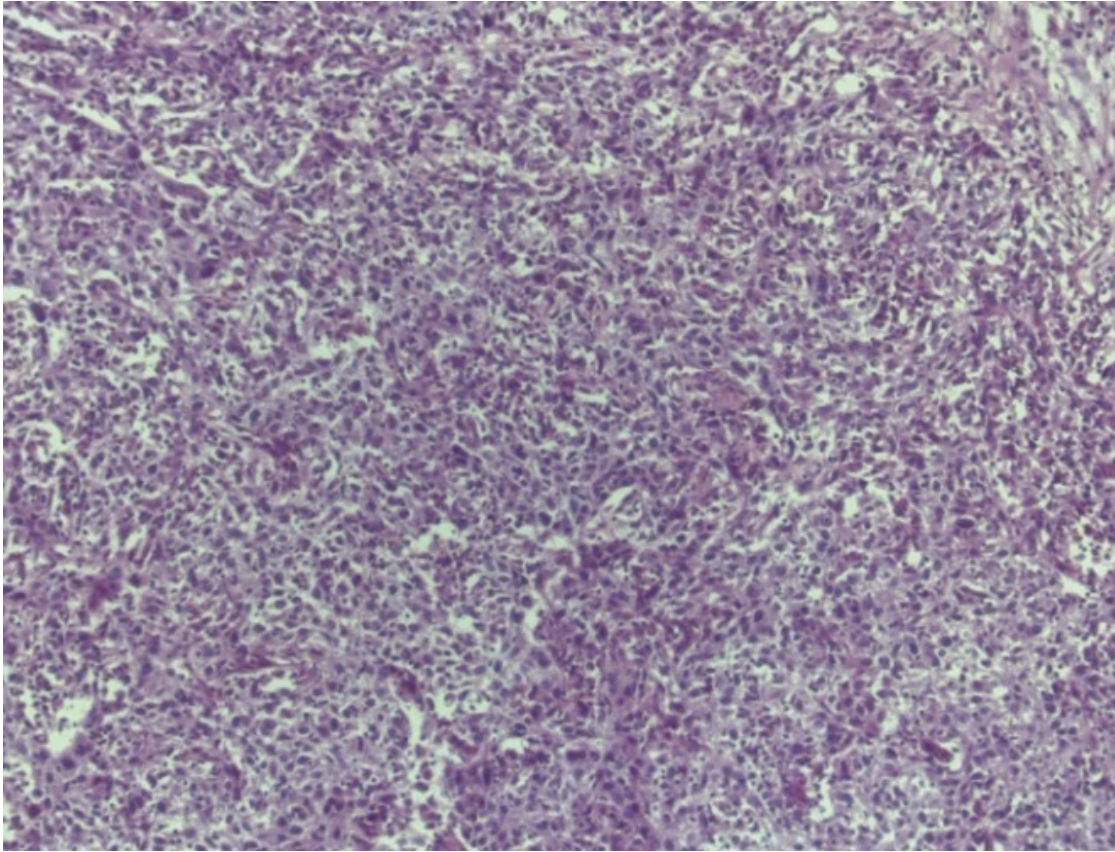
სურათი 21. სოლიდური უბნები, „ინვაზიის გამწევი მოდელი“, H&E, X40



სურ. 22. სოლიდური უბნები, „ინვაზიის გამწევი მოდელი“, H&E, X100



სურათი 23. სოლიდური უბნები, „ინვაზიის გამწევი მოდელი“ ალვეოლური, H&E, X100



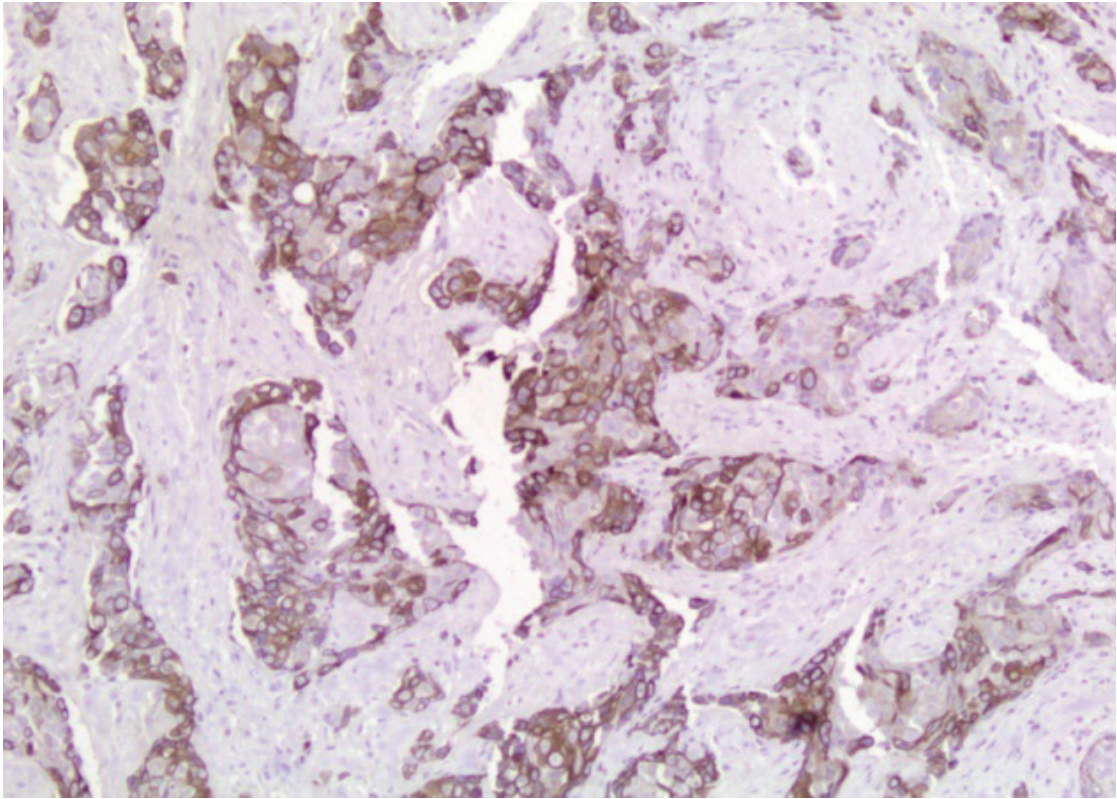
სურათი 24. სინციტიური სტრუქტურები და ლიმფოციტური ინფილტრაცია. H&E, X40

როგორც ზემოთ ავღნიშნეთ, ბაზალოიდური ტიპის ციტოკერატინებიდან, რაც მისი სახესპეციფიკურობის ბაზისს ქმნის, უფრო ხშირად ვლინდება ციტოკერატინი 5/17. აქვე უნდა ითქვას, რომ ამ სახეობის კერატინები ვიზუალიზდება ექსპრესიის ხარისხისა და რაოდენობის ვრცელ დიაპაზონში. მთლიანობაში კი დადებითი რეაქცია CK5/17 აღინიშნა 44 პაციენტის სიმსივნურ უჯრედებში (სურათები 25-28).

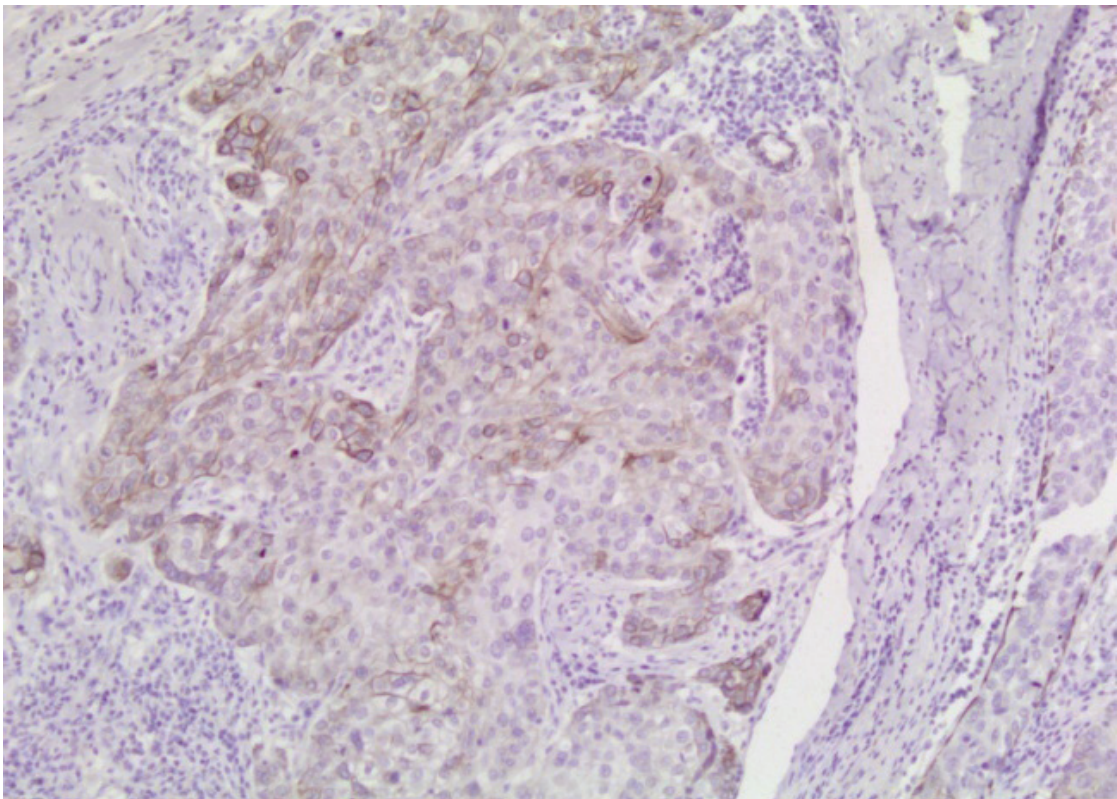
CK17 და CK5/17 -ზე შედეგის ინტენსიობა, როგორც წესი მაღალია. საინტერესოა აღინიშნოს, რომ CK17 უარყოფითი სიმსივნეები ჩვეულებრივად მაღალი მალიგნური თვისებით გამოირჩევიან.

ხშირად გვხვდებოდა სიმსივნეები, რომლის უჯრედები ექსპრესირებდნენ ბაზალური დიფერენციაციისათვის დამახასიათებელ სხვა კერატინების - CK 5/6 ტიპს. ჩვენ მასალაზე CK5/6 ექსპრესიის სტატისტიკური შედეგები წარმოდგენილია დიაგრამაზე (სურათი 29).

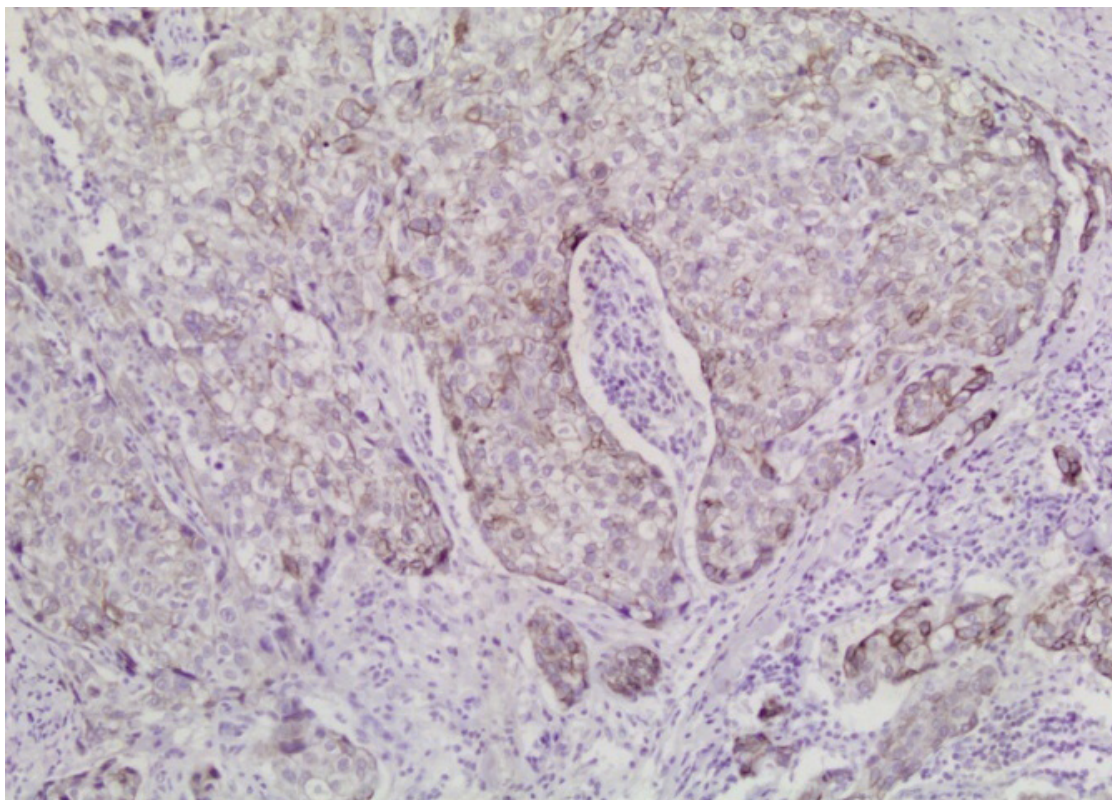
ზოგადად, CK5/6 ექსპრესიას აქვს ინტენსიური ხასიათი და ბუდობრივი განაწილება.



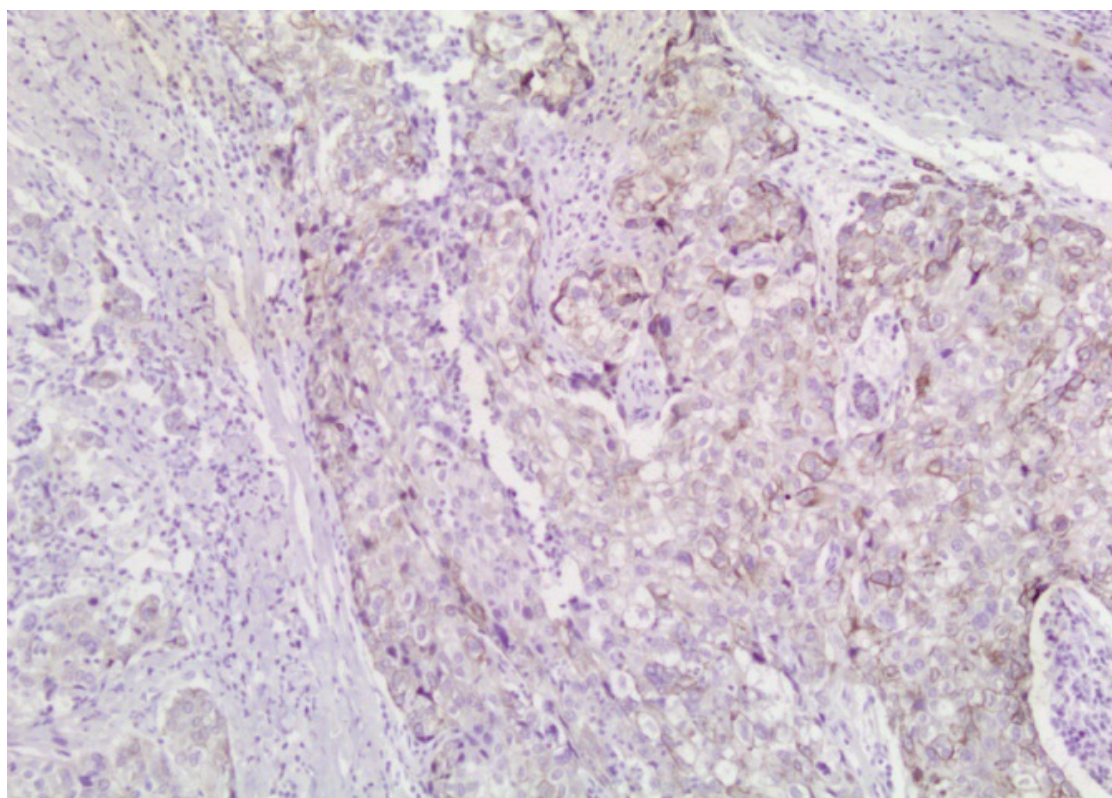
სურათი 25. CK5/17. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X200



სურათი 26. CK5/17. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X200



სურათი 27. CK5/17. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X200

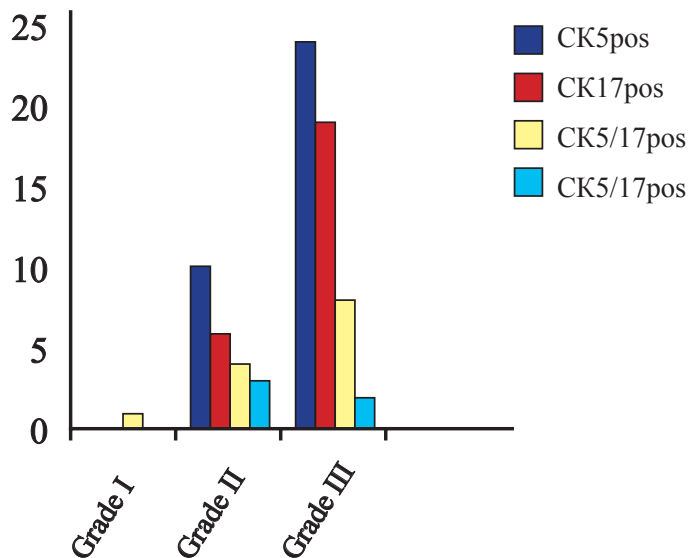


სურათი 28. CK5/17. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X200

კვლევის შედეგები აჩვენებენ დადებით იმუნოჰისტოქიმიურ პასუხს CK5/6-ზე და ასევე შეიძლება შეფასდნენ დიფერენციაციის დაბალი ხარისხის (Grade 3) სიმსივნეებად, მხოლოდ ორ შემთხვევაში ვნახეთ არამკვეთრი დადებითი რეაქცია სიმსივნეებში ზომიერი ავთვისიანობით (Grade 2), ეს იყო სადინროვანი კიბოს ჰისტოლოგიური ვარიანტი.

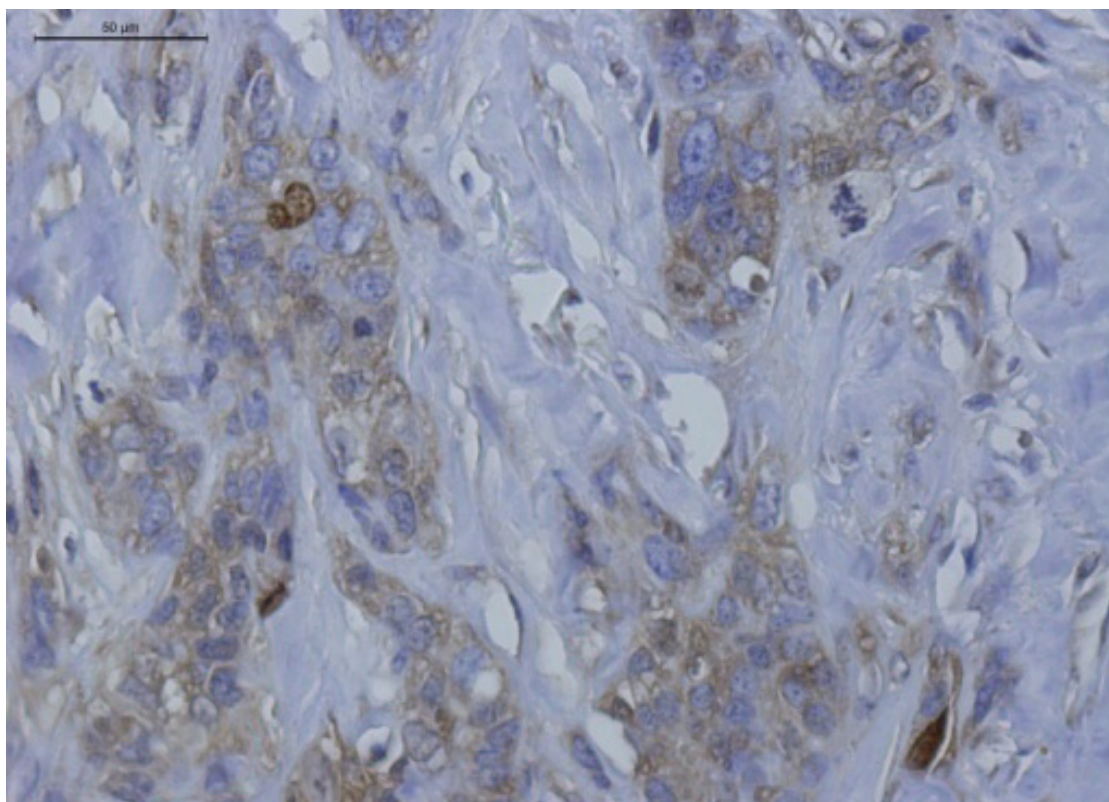
CK17 ჯგუფის ციტოკერატინებმა გამოავლინეს პრაქტიკულად CK5 იდენტური განაწილება. მხოლოდ ერთეულ დაკვირვებებში ჩვენ ავლნიშნეთ ამ კერატინების განსხვავებული გავრცელება.

ბაზალური ტიპის მარკერების ექსპრესიის შეფაებამ TNBC კარცინომების დროს მოგვცა შემდეგი შედეგები:

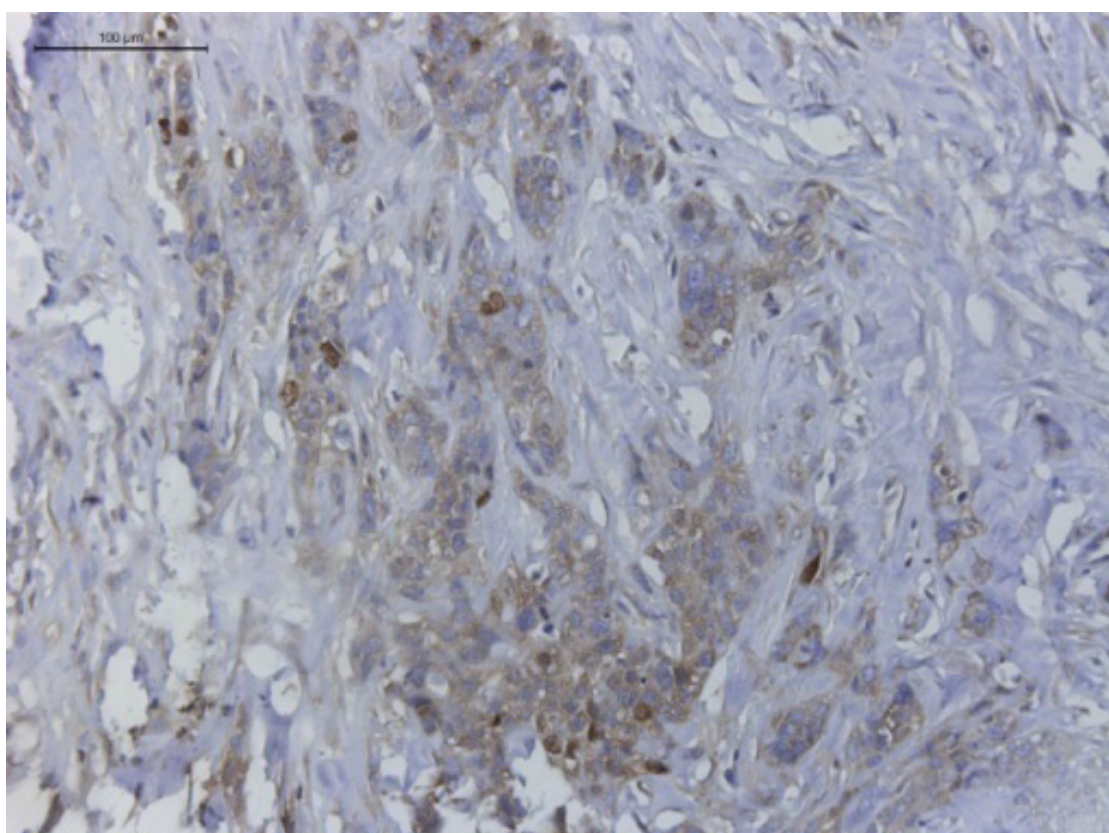


სურათი 29. კორელაცია ბაზალური ციტოკერატინების ექსპრესიასა და ავთვისიანობის ხარისხის შორის "ბაზალოიდური" კიბოს დროს

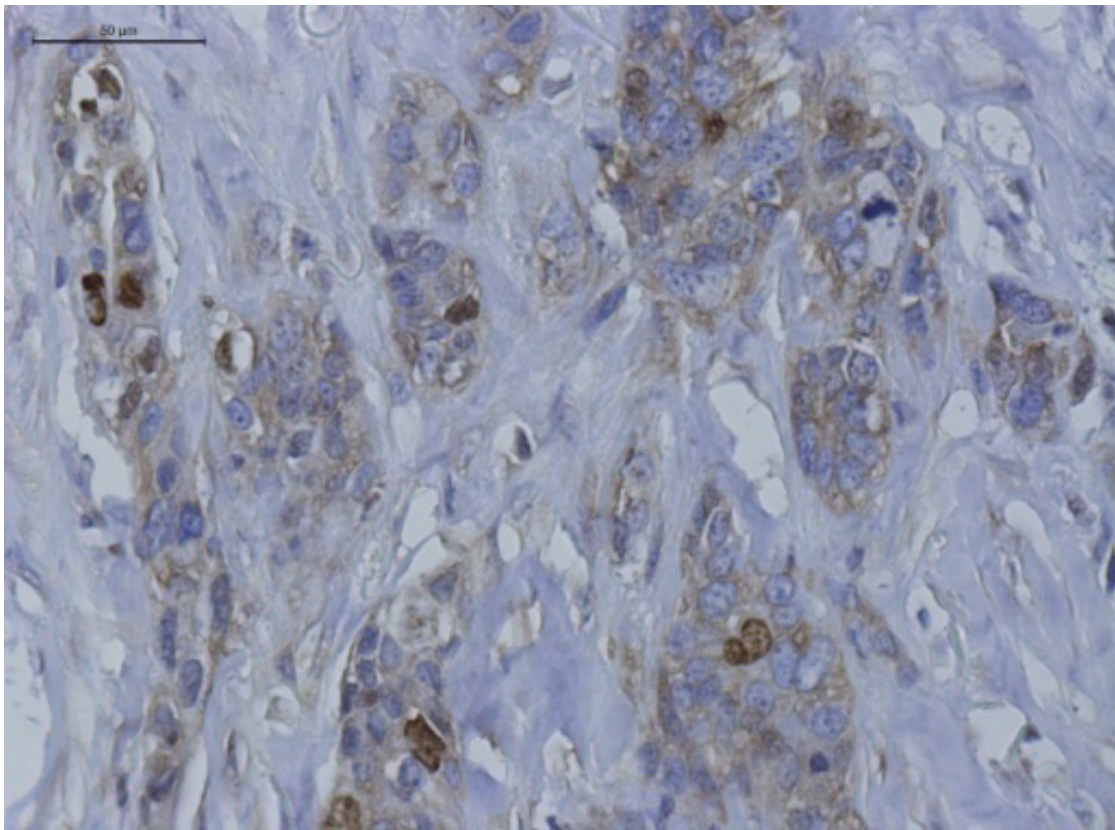
ფენოტიპი CK5/6+ და CK17 აღმოაჩნდა ყველა პაციენტის სიმსივნის ნიმუშებში, ფენოტიპი CK5/6 და CK5/17 ექსპრესია და სიმსივნეების მიკროსკოპული სტრუქტურა ყველაზე მეტად შეესაბამებოდა TNBC ტიპის ძუძუს კიბოს ბაზალოიდური ფენოტიპს. ამასთან, საჭიროა ავლნიშნოთ, რომ თვით რეაქციის ინტენსიობა და მისი გავრცელება ხშირად არ სცდებოდა საზღვარს 2+ და შერწყმული იყო Cyclin E-ფოკალურად დადებით რეაქციასთან (სურათები 30-33).



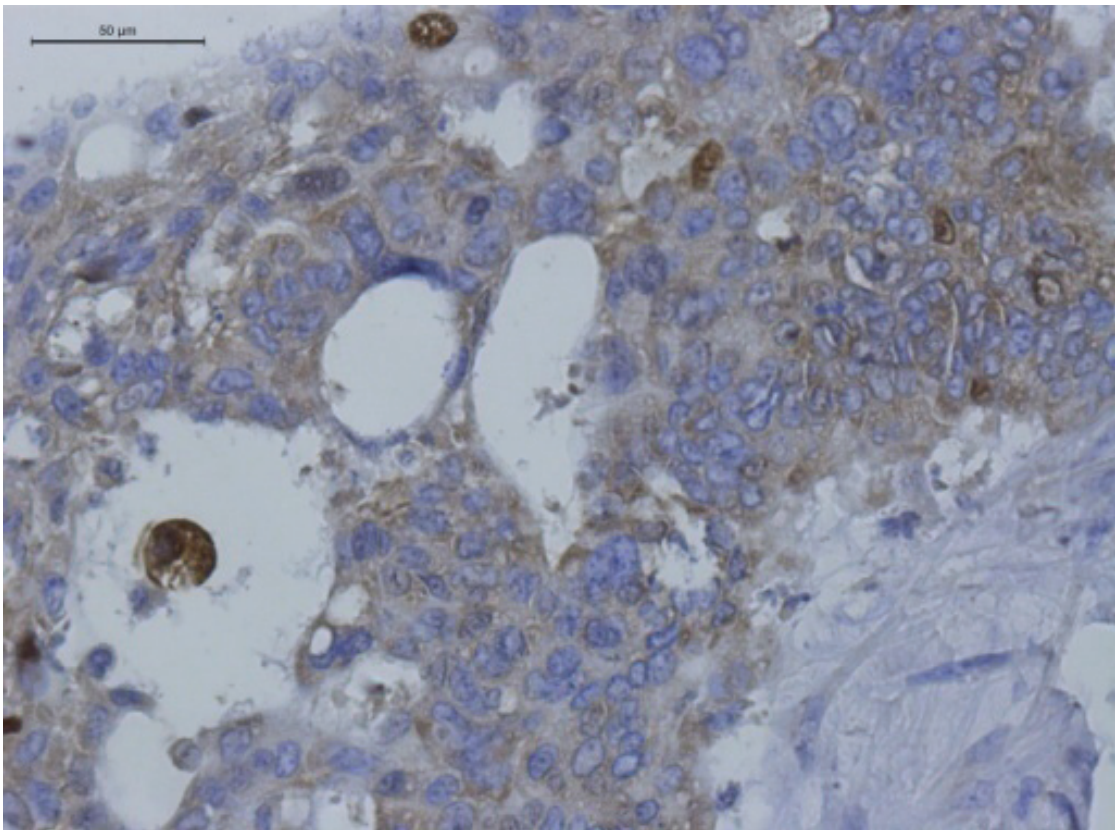
სურათი 30. Cyclin E ექსპრესია, ბაზალოიდური კიბო, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X400



სურათი 31. Cyclin E ექსპრესია ბაზალოიდური კიბო, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X400



სურათი 32. Cyclin E, ბაზალოიდური კიბო, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X400



სურათი 33. Cyclin E, ბაზალოიდური კიბო, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X400

ამ ჯგუფის სიმსივნეების მიკროსკოპული შენება შეესაბამებოდა სადინროვან კიბოს ავთვისიანობის II–III ხარისხით. მხოლოდ ერთ ავადმყოფს ასეთი პროფილი გამოუვლინდა კომბინირებული შენების სიმსივნის სადინროვან-წილაკოვან კიბოს უჯრედებში.

როგორც ცნობილია, უჯრედული ციკლი რეგულირდება სხვადასხვა ციკლინების თანმიმდევრული ფორმირებით და დეგრადაციით. ციკლინები ადამიანის ორგანიზმში გააქტივდებიან რამდენიმე ციკლინდამოკიდებულ კინაზას სამუალებით, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ უჯრედული ციკლის საკვანძო ფაზებზე.

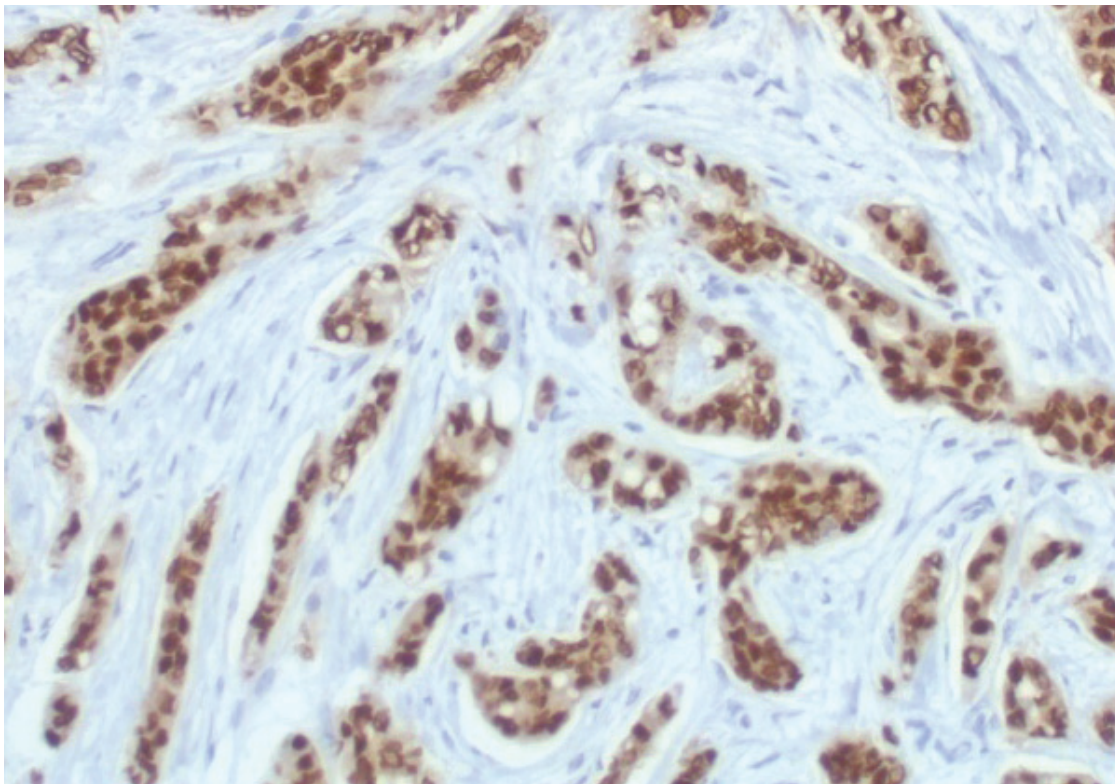
ცხრილი 2. Cyclin E ექსპრესია ძუძუს "ბაზალიდური" კიბოს სხვადასხვა სტადიის დროს ასაკთან მიმართებაში.

	n	Cyclin E - პოზიტიური	Cyclin E - ნეგატიური	PValue
Tumour size	362	75	287	0.047
T1	147	20	127	
T2	193	50	143	
T3	15	3	12	
T4	7	2	5	
ავთვისიანობის ხარისხი	362	75	287	0.000
Grade I	42	2	40	
Grade II	159	17	142	
Grade III	161	56	105	
CK5	362	75	287	0.000
Positive	40	19	21	
Negative	322	56	266	
LN	362	75	287	0,025
Positive	81	24	57	
Negative	281	51	230	
EGFR	362	75	287	0,483
Positive	58	14	44	
Negative	304	61	243	
Age	362	75	287	0,049
30-39	27	5	22	
40-49	87	17	70	
50-59	97	12	85	
60-69	103	27	76	
70-79	43	14	29	
80-89	5		5	

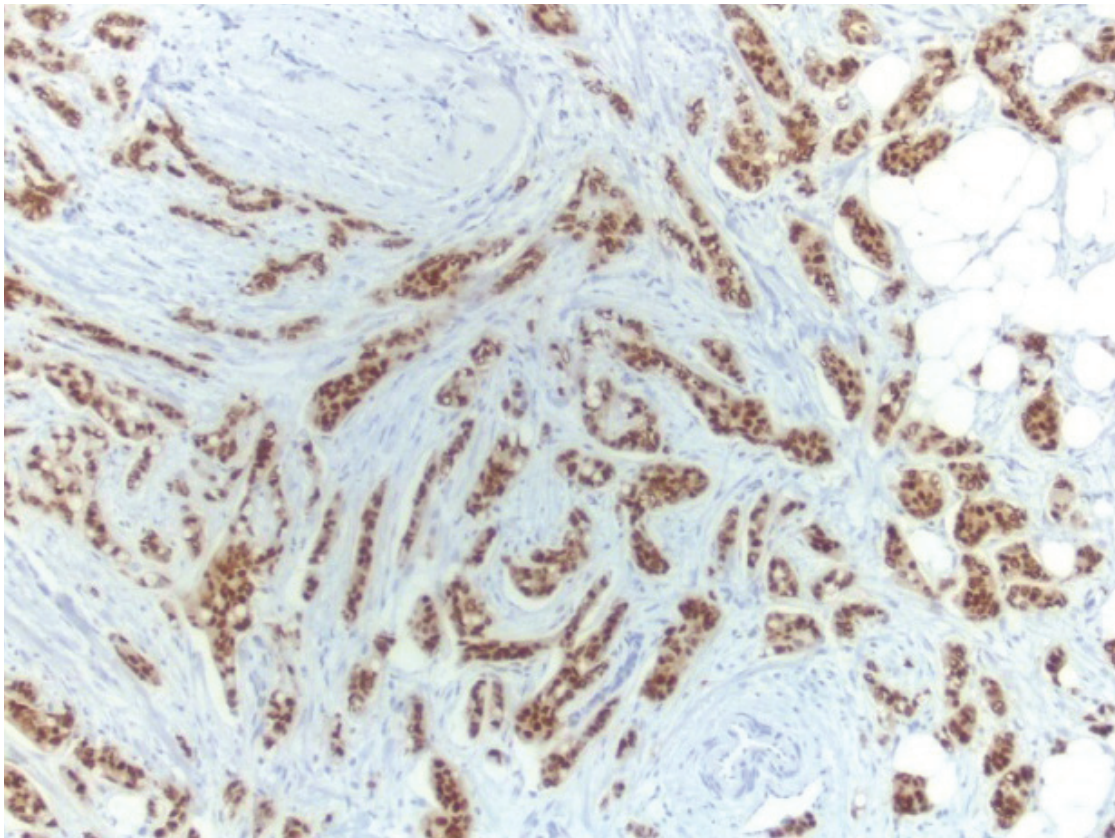
შეუთავსებელი ციკლინების ექსპრესიის აღმოჩენის შემდგომ ვარაუდობენ, რომ ზოგიერთი ციკლინი ჩართულია ონკოგენეზში და მოქმედებს როგორც პროტონკოგენი. ამ მხრივ საინტერესოა Cyclin E შესწავლა ბაზალიდურის მსგავსი ტიპის კარცინომებში, მისი იმუნოჰისტოქიმიური ექსპრესიის დონე და პროგნოზული მნიშვნელობა, რამდენადაც, ზოგადად, ცნობილია Cyclin E გადაწყობის მნიშვნელობა კარცინოგენეზში [Livasy et al., 2006]. ვთლით, რომ Cyclin E ექსპრესია კორელაციაშია სიმსივნის სტადიის და ავთვისიანობის ზრდასთან (ცხრილი 2).

დადგენილია, რომ ძუძუს კიბოს ბაზალიდურის მსგავსი ტიპის ვარიანტი ხასიათდება ტიპური იმუნოპროფილით: სახელდობრ, ციტოკერატინ CK5/6, CR14, CK/17, ვიმენტინის და Her-1 ექსპრესიით. მაგრამ, ნეკროზის ფენომენი უფრო ინტენსიურად არის გამოხატული, ხოლო CD117 და კასპაზა - 3 ექსპრესია ერთმნიშვნელოვნად მაღალია კიბოს ამ ჰისტოლოგიური ვარიანტის დროს [Alba, Chacon et al., 2012].

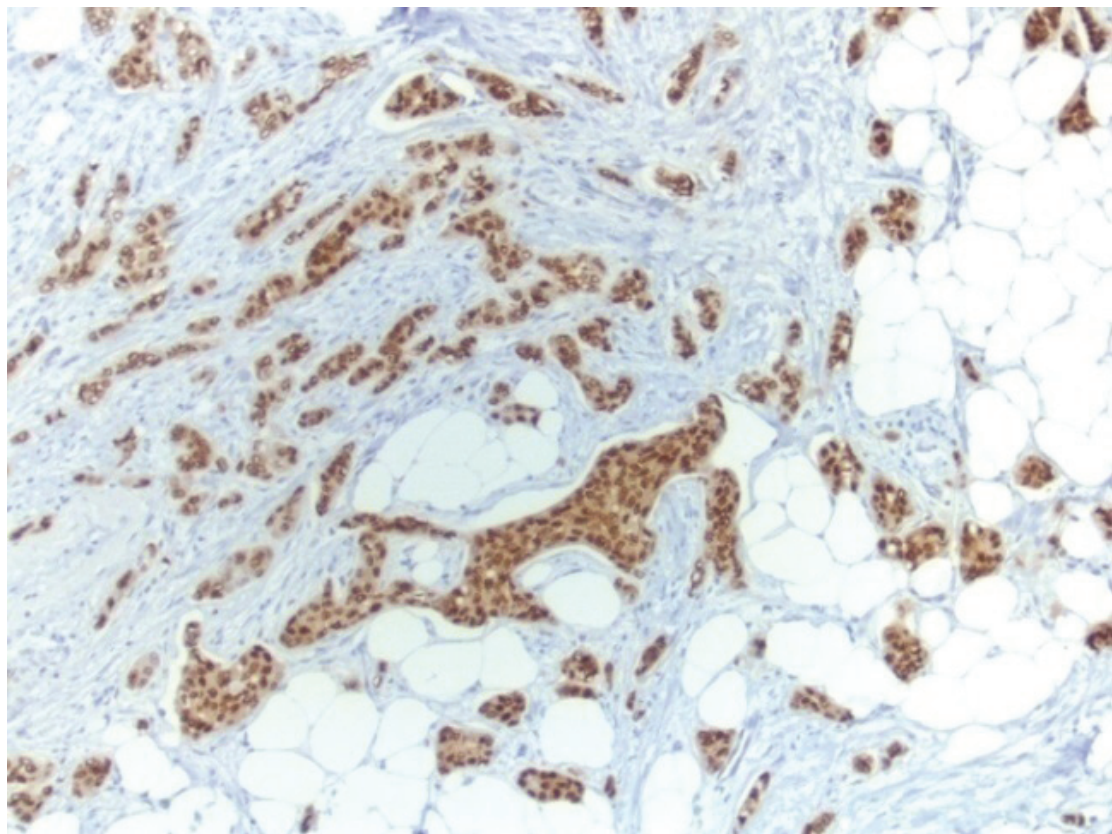
ჩვენს მასალაზე გამოვლინდა ER, PR და HER 2/new დაბალი ექსპრესია და უარყოფითი რეაქცია, რაც ბაზალიდური კიბოს განსაზღვრის არსს წარმოადგენს (სურათები 34-37), HER 2/new⁺ აქტივობის ვარიანტები წარმოდგენილია (სურათები 40, 41).



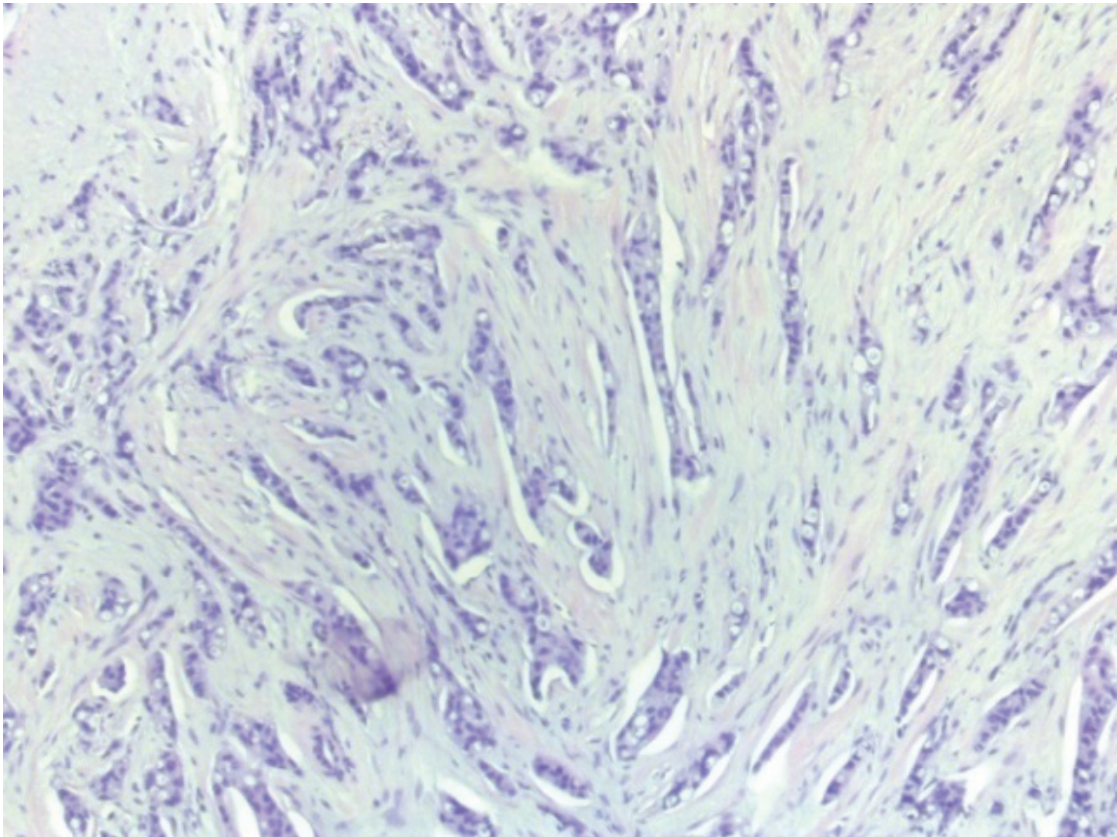
სურათი 34. ER დადებითი, იმუნოპროქსიდაზული რეაქცია, X100



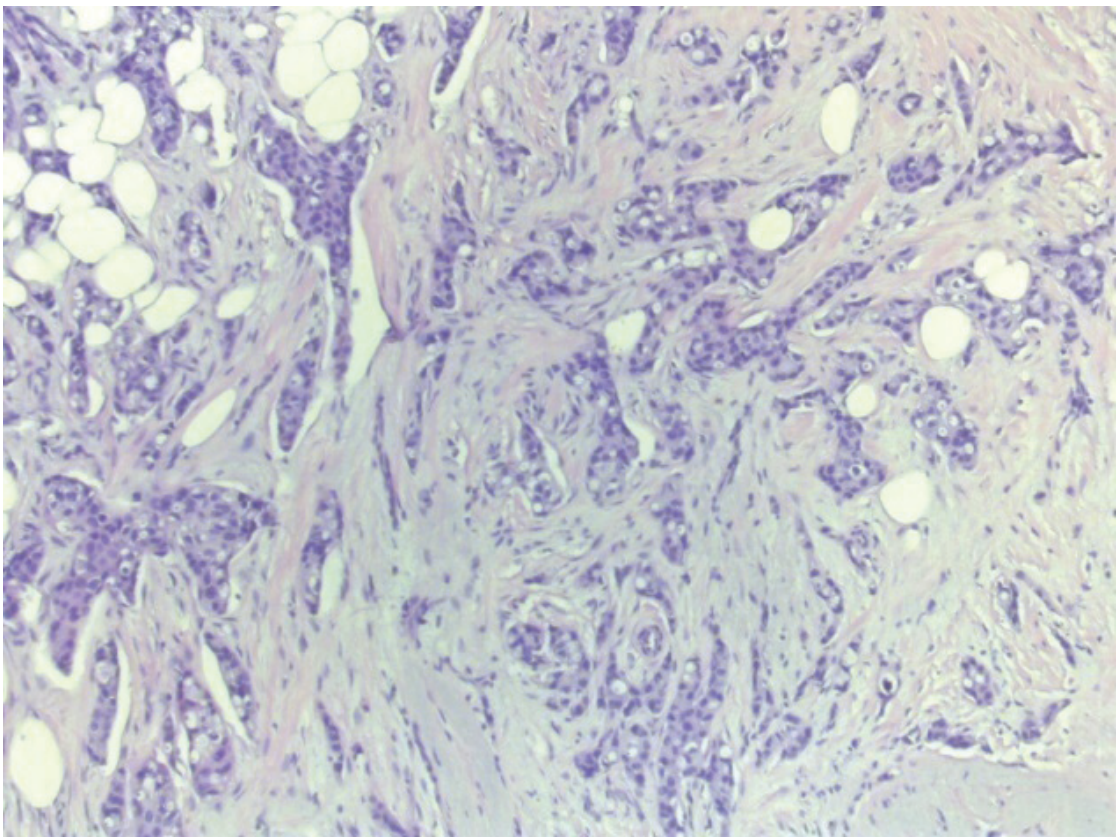
სურათი 35. ER დადებითი, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X100



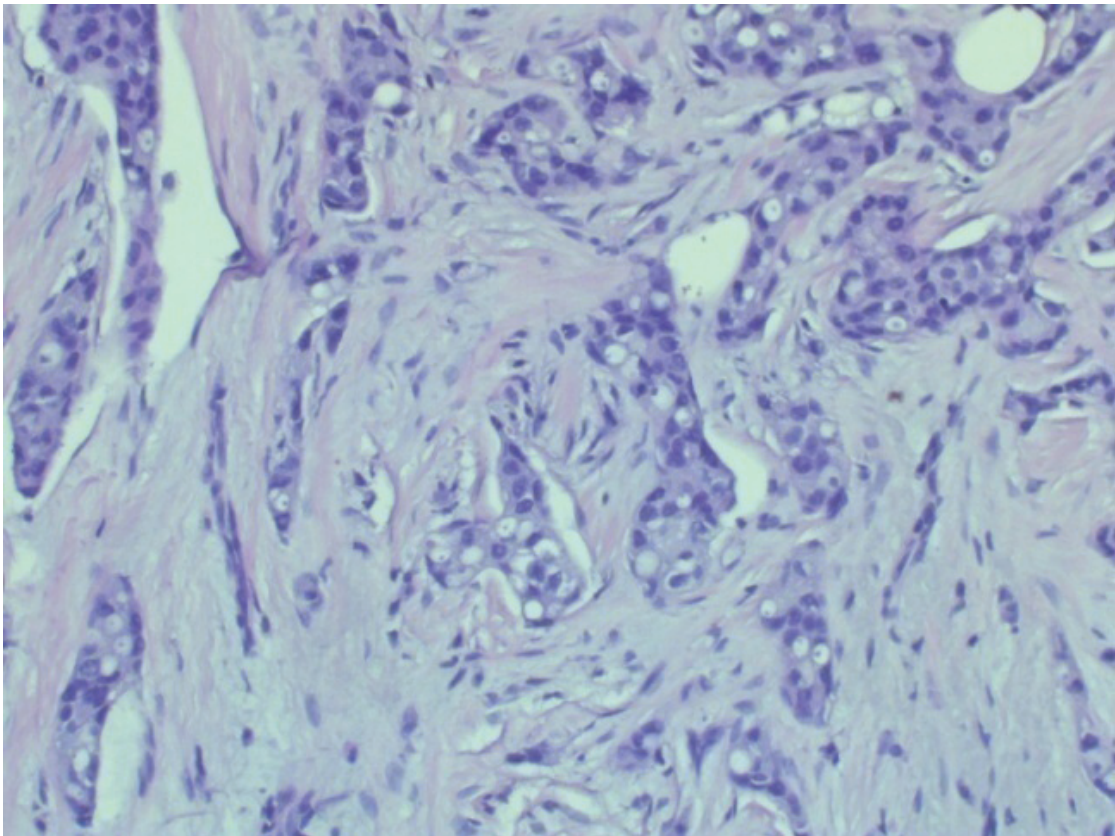
სურათი 36. ER დადებითი, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X200



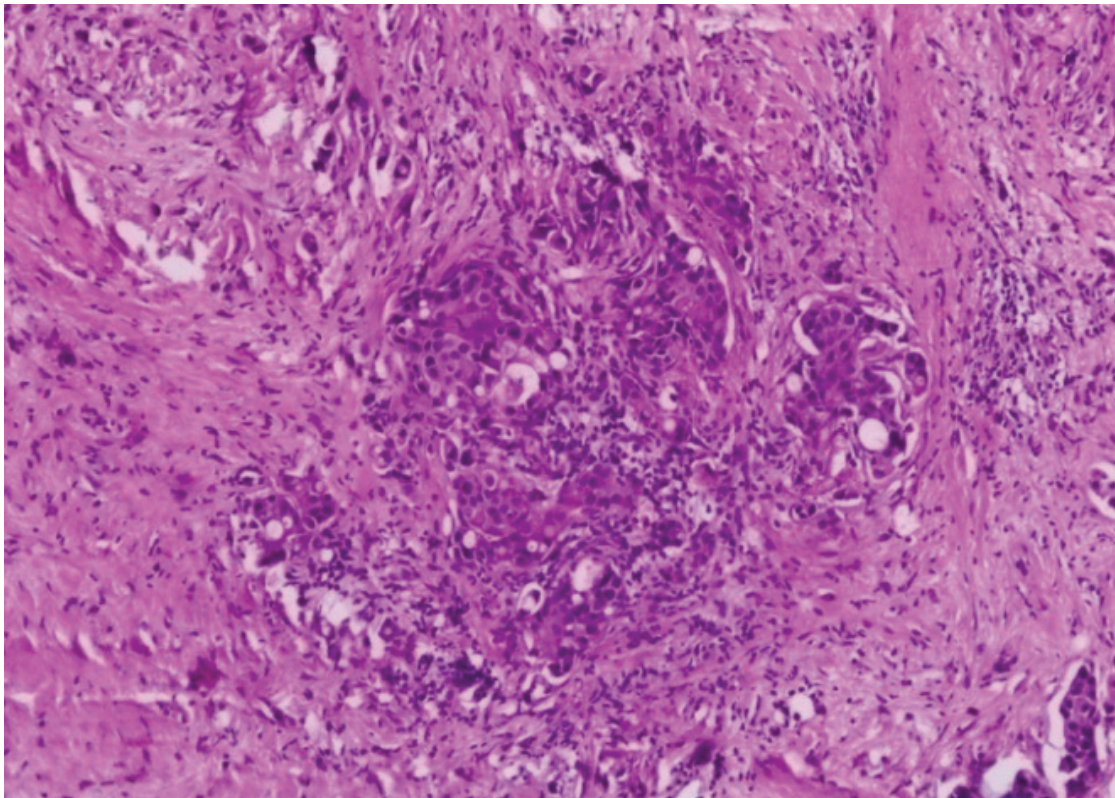
სურათი 37. ER დადებითი, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X100



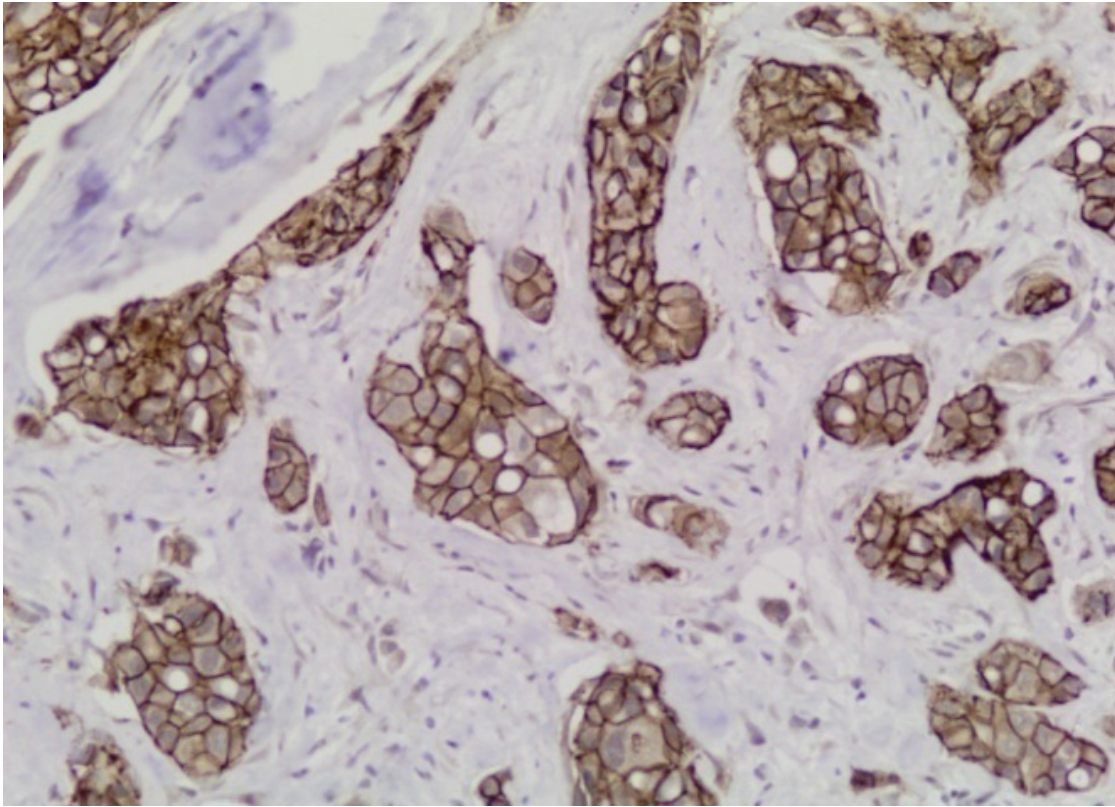
სურათი 38. ER დადებითი, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X100



სურათი 39. ER დადებითი, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X200



სურათი 40. H&E, X400



სურათი 41. HER2 დადებითი კლასტერები, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X400

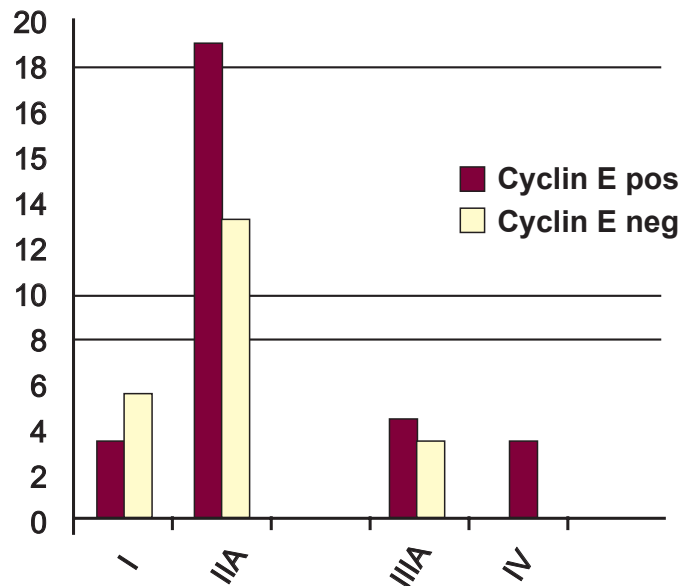
დაბალმოლეკულური Cyclin E იზოფორმები შეფასებულია, როგორც მნიშვნელოვანი პათოგენეზური და პროგნოზული ფაქტორი უკვე ადრეულ სტადიებზე “early-stage-node” ნეგატიური კიბოს დროს, როგორც პროგნოზული ღირებულების მქონე მარკერები.

სხვა მარკერების შეფასებისას დადგინდა, რომ ჩვენს მასალაზე ძუძუს კიბოს სამმაგნეგატიური სიმსივნეების უმეტესობა დაბალ დიფერენცირებულია: Grade 1 სიხშირემ შეადგინა 1,8% (1/53), Grade 2 სიხშირემ შეადგინა 28,3% (15/53), ხოლო Grade 3 სიხშირემ შეადგინა 69,8% (37/53).

მასალის შემდგომმა კვლევამ ციტოკერატინების ექსპრესიაზე აჩვენა, რომ CK5 ექსპრესიას ადგილი ჰქონდა შემთხვევათა 66% (35/53), CK17 გამოვლინდა 49% (26/53). CK5/ CK17 პოზიტიური იყო 24,5% (19/53); CK5/ CK17 აღმოჩნდა ნეგატიური 9,4% (5/53). დასახელებული მარკერების განაწილება ძუძუს კიბოს ავთვისიანობის ხარისხის მიხედვით წარმოდგენილია ცხრილში 3.

სულ სამმაგნეგატიური კიბოს 53 შემთხვევიდან 48 შემთხვევაში დადგინდა ბაზალოიდურის მსგავსი ტიპის სიმსივნე ციტოკერატინების სტაბილურად მაღალი

ექსპრესიით, რის შემდგომ ჩვენ გავაგრძელებთ იმ 48 სიმსივნის შემთხვევათა კვლევა Cyclin E ექსპრესიის თვალსაზრისით, რომელიც თუნდაც ერთი ბაზალოიდურის მსგავსი ტიპის ციტოკინის (90,5%) მიმართ იყო დადებითი.



სურათი 42. Cyclin E ექსპრესია ბაზალოიდური კიბოს მალიგნიზაციის ხარისხის მიხედვით

სწორედ ასეთმა მიდგომამ გვიჩვენა, რომ ბაზალური შრის უჯრედებში იმუნომარკერებზე დადებითი 48 სიმსივნიდან Cyclin E დადებითი იყო 58,3% (28/48). აღნიშნული მარკერების კორელაცია ბაზალოიდურის მსგავსი ტიპის ძუძუს კიბოს სტადიურობასთან წარმოდგენილია ცხრილში 2 ($r=0,029$).

ჩანს, რომ ჩვენი მონაცემებით, Cyclin E ექსპრესია უფრო მძიმე კლინიკურ სტადიას უკავშირდება.

ცხრილიდან №3 და დიაგრამიდან №2 (სურ.42) ჩანს, რომ Cyclin E ექსპრესია უფრო მძიმე კლინიკურ სტადიას უკავშირდება.

როგორც ავღნიშნეთ, ჩატარებული კვლევის შედეგებით სამმაგნეგატიურ სიმსივნეებში ძირითადად აღინიშნა დაბალი დიფერენციაციის (Grade 3) კიბოს 70,5%).

ასევე ჩვენი მონაცემებიდან ირკვევა, რომ სამმაგნეგატიური სიმსივნის იმუნოპროფილი ძირითადად ავლენს ბაზალოიდურის მსგავსი ტიპის ციტოკერატიინის CK5/17 ექსპრესიას (91,1%).

ცხრილი 3. Cyclin E ექსპრესიისა და EGFR აქტივობის შეფასება ძუძუს TNBC ტიპის სიმსივნეში

	რაოდენობა	EGFR - პოზიტიური	EGFR - ნეგატიური	P Value
სიმსივნის ზომა	362	58	304	0.180
T1	147	17	130	
T2	193	35	158	
T3	15	4	11	
T4	7	2	5	
ავთვისებიანობის ხარისხი	362	58	304	0.000
Grade I	42	3	39	
Grade II	159	13	146	
Grade III	161	42	119	
CK5	362	58	304	0.000
პოზიტიური	40	17	23	
ნეგატიურია	322	41	281	
ლიმფური კვანძები	362	58	304	0,002
პოზიტიური	81	22	59	
ნეგატიური	281	36	245	
Cyclin E	362	58	304	0,483
პოზიტიური	75	14	61	
ნეგატიური	287	44	243	
ასაკი	362	58	304	0,014
30-39	27		27	
40-49	87	19	68	
50-59	97	8	89	
60-69	103	20	83	
70-79	43	10	33	
80-89	5	1	4	

შესაბამისად ერთი ან ორი ციტოკერატინის ერთობლივი ექსპრესია უკავშირდება ავთვისიანობის მაღალ ხარისხს. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ტრანსკრიფციული ფაქტორების ინტენსიური ექსპრესია და G₁-S უჯრედული ციკლის ფაზების სწრაფი ცვლა, სავარაუდოდ, გენების ამპლიფიკაციის მიზეზი უნდა იყოს, რომელშიც Cyclin E – დისრეგულაციური როლი ერთ-ერთი წამყვანია. სწორედ ბაზალიდურის მსგავსი ტიპის სიმსივნეები ავლენენ Cyclin E ექსპრესიას (54,8%) ან მის მიმართ უარყოფითი არიან.

ცხრილი 4. სიმსივნის ზოგადი მახასიათებლებისა და დამოკიდებულება HER2+/ER აქტივობის დონესთან, მალიგნიზაციის ხარისხთან (Grade) და სიმსივნის ტიპთან.

	n	Bazal like	Tripl Neg none Bazal like	Luminal A	Luminal B	HER2+/ER-	P Value
სიმსივნის ზომა	362	35	18	225	21	63	0.001
T1	147	9	5	98	15	20	
T2	193	24	13	112	5	39	
T3	15	1		14			
T4	7	1		1	1	4	
ლიმფური კვანძები	362	35	18	225	21	63	<0.001
პოზიტიური	81	14	6	27	13	21	
ნეგატიური	281	21	12	198	8	42	
ავთვისებიანობის ხარისხი	362	35	18	225	21	63	<0.001
Grade I	42	1		38	1	2	
Grade II	159	10	5	123	4	17	
Grade III	161	24	13	64	16	44	
CK 5	362	35	18	225	21	63	<0.001
პოზიტიური	40	35			2	3	
ნეგატიურია	322		18	225	19	60	
EGFR	362	35	18	225	21	63	<0.001
Positive	58	17	6	23	6	6	
Negative	304	18	12	202	15	57	
Cyclin E	362	35	18	225	21	63	<0.001
პოზიტიური	75	19	11	18	6	21	
ნეგატიური	287	16	7	207	15	42	
ასაკი	362	35	18	225	21	63	0,01
30-39	27			14	2	11	
40-49	87	9	2	53	5	18	
50-59	97	6	4	68	3	16	
60-69	103	13	8	68	7	7	
70-79	43	7	4	18	4	10	
80-89	5			4		1	

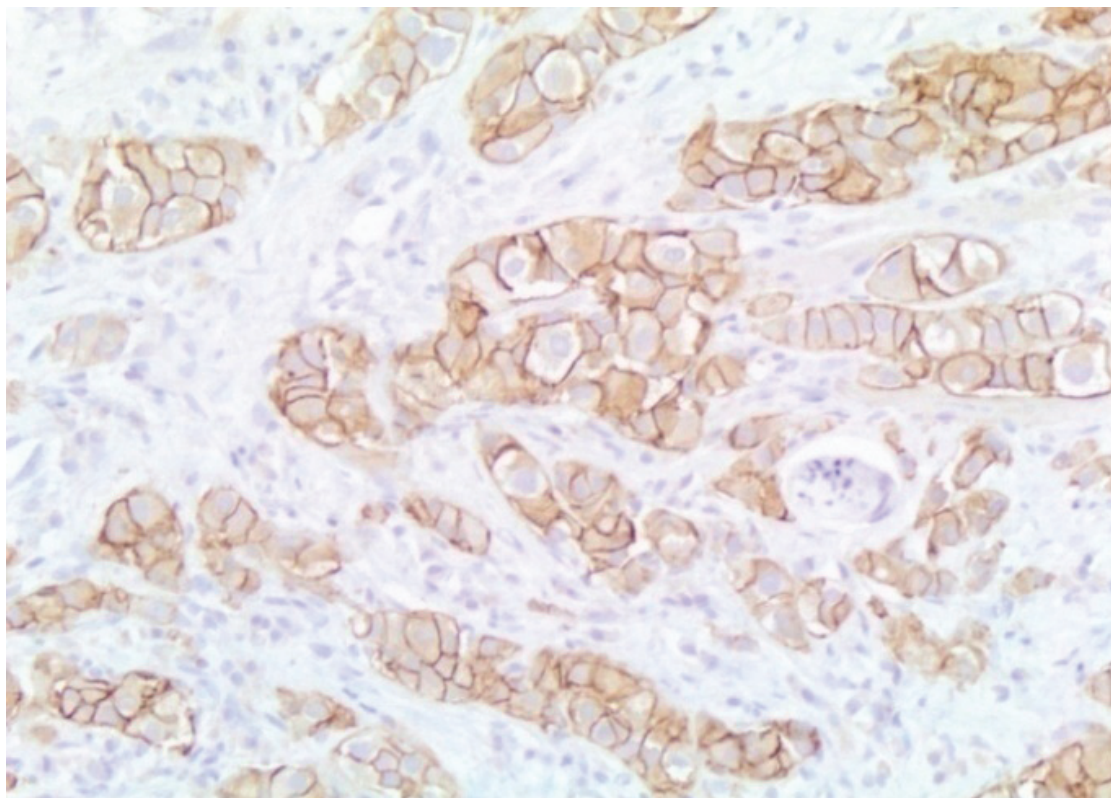
მნიშვნელოვანია, რომ ძუძუს კიბოს ბაზალიდურის მსგავსი ტიპის სიმსივნეებში Cyclin E ექსპრესია პირდაპირ კავშირშია III–IV კლინიკურ სტადიასთან და შესაბამისად, არაკეთილსაიმედო პროგნოზსთან (სურ. 42).

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, იმუნოჰისტოქიმიური და ჰისტოლოგიური კვლევის შედეგებით დადგინდა, რომ უმეტესობა სამმაგ-ნეგატიური სიმსივნეებისა იყო

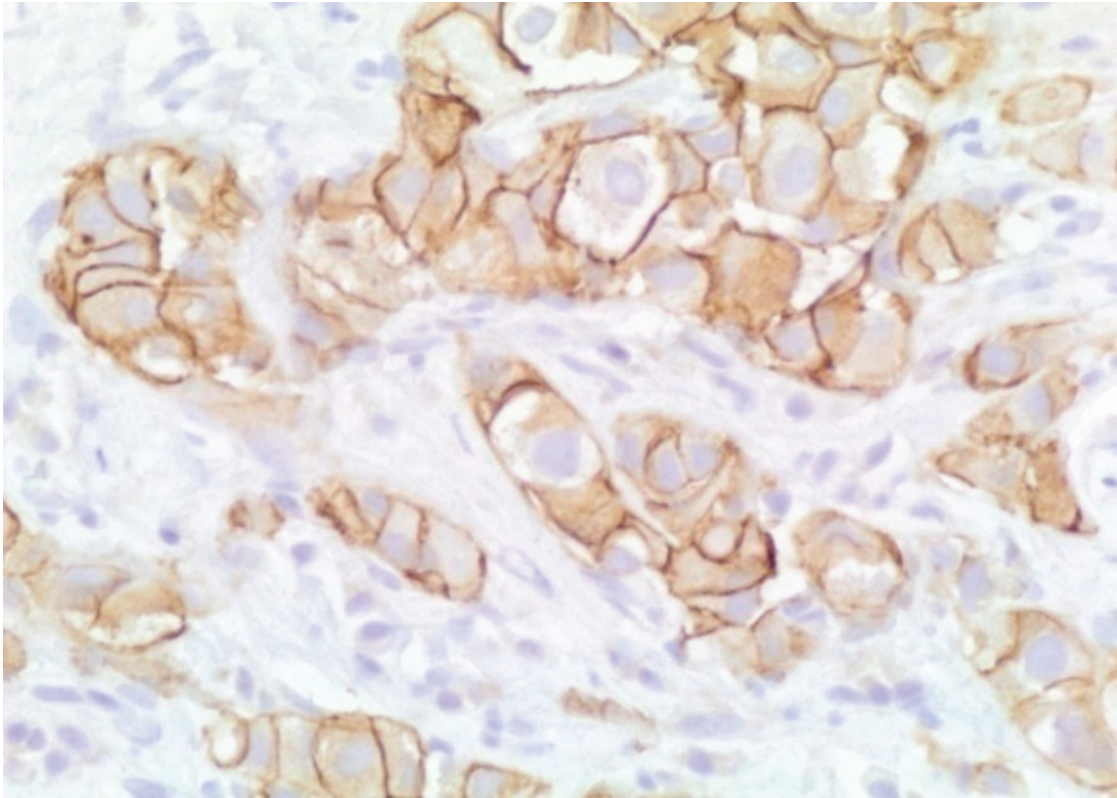
დაბალდიფერენცირებული: Grade 2 შეადგენს 29,4% (10/34) და Grade 3 შეადგენს შემთხვევათა 70,6% (24/34), აქედან CK5 ექსპრესია ვლინდებოდა 64,7% (22/34), CK17 55,8% (19/34), ხოლო CK5 და CK17 თანაექსპრესია - 29,4% (10/34). შემთხვევათა 8,8% (3/34) არც ერთ ბაზალური ტიპის კერატინზე ექსპრესია არ გამოვლინდა (CK5/CK17 ნეგატიური შემთხვევები). შესაბამისად, 34 შემთხვევიდან 31 შეესაბამებოდა ბაზალურის-მაგვარი სიმსივნის ფენოტიპს.

ფენოტიპი CK5/6+ ახასიათებდა შემთხვევებს სადინროვანი კიბოს შენებით მაღალი ხარისხის ჰისტოლოგიური ავთვისიანობით, სადაც წარმოდგენილია სოლიდური სტრუქტურები.

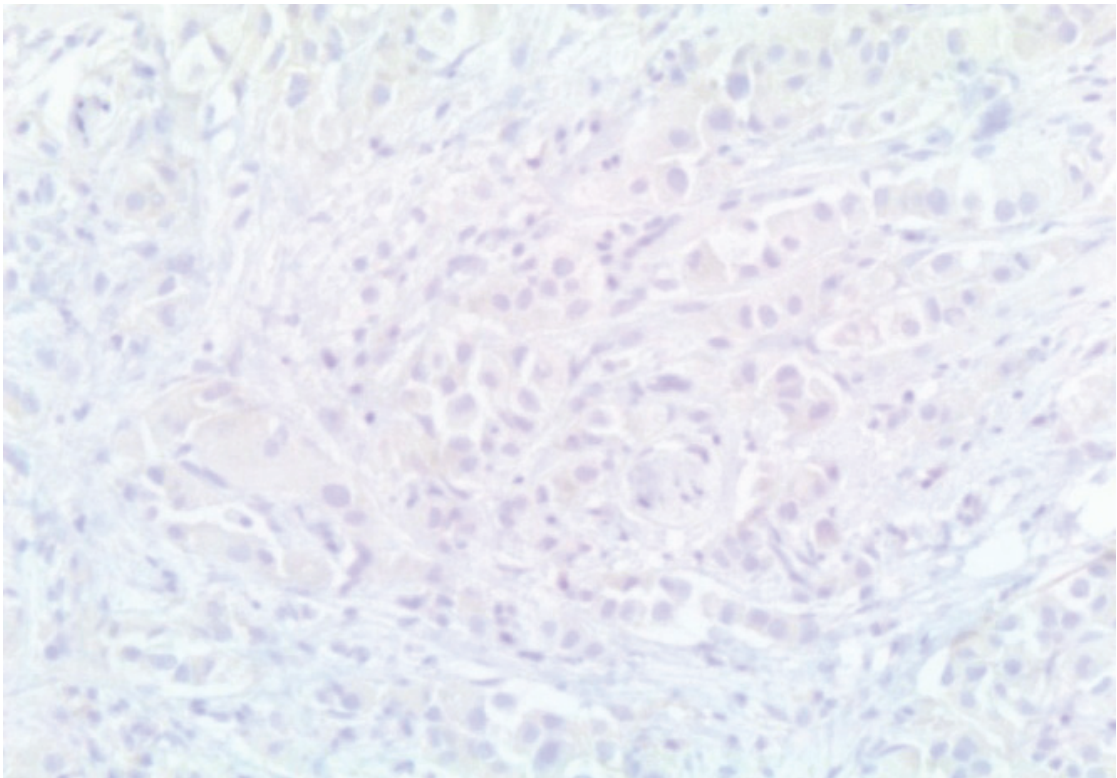
ცხრილი 4 წარმოადგენს HER2+/ER რეცეპტორთა აქტივობის განაწილებას მალიგნიზაციის სხვადასხვა ხარისხის ძუძუს “ბაზალოიდური” კიბოს უჯრედებში. ირკვევა, რომ Grade 3 შემთხვევათა მატების პარალელურად იცვლება თანაფარდობა Luminal A და Luminal B ტიპებს შორის “B” ქვეტიპის სასარგებლოდ, ხოლო CK5, EGFR და Cyclin E ექსპრესია პრაქტიკულად თანაბარ მნიშვნელოვან და თანაბრად განაწილებულ ფორმას იღებს.



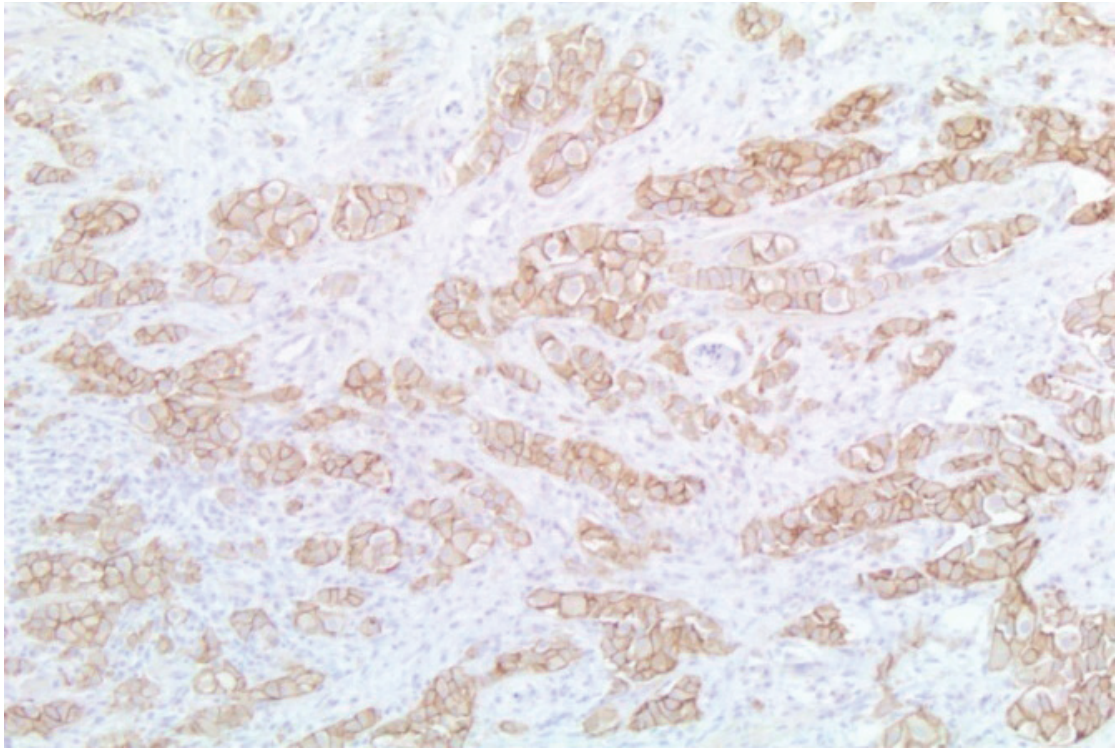
სურათი 43. EGFR. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X200



სურათი 44. EGFR. იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X400



სურათი 45. HER2-new რეცეპტორული აქტივობა TNBC ტიპის ძუძუს კიბოს დროს, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X100



სურათი 46. EGFR ექსპრესია ძუძუს TNBC, სიმსივნეში, იმუნოპეროქსიდაზული რეაქცია, X100

ცხრილის მონაცემებიდან აღსანიშნავია HER2+/ER ექსპრესიის ასაკდამოკიდებული ზრდა, რაც 40-50 წლის პაციენტებში უფრო მნიშვნელოვანია და ადასტურებს ძუძუს “basal-like” და მთლიანობაში, TNBC ტიპის სიმსივნის დომინირებას ახალგაზრდა ასაკის პაციენტებში.

ამრიგად, საკუთარი მასალის ანალიზის შედეგად მივდივართ დასკვნამდე, რომ TNBC ტიპის ძუძუს კიბოს ერთმნიშვნელოვანი მახასიათებლები, როგორც ჰისტოტიპირების, ასევე იმუნოჰისტოქიმიური პროფილის მხრივ, არა აქვს. აღინიშნება სხვადასხვა, უფრო ხშირი, და ზოგიერთი ნაკლებად ცნობილი ჰისტოლოგიური ვარიანტის, ან მათი ერთობლიობის ავთვისებიანი ზრდა.

ერთმნიშვნელოვნად გამოვლინდა ასაკობრივი ჯგუფის უპირატესი “დაზიანება” და “მიზნობრივი” აფინობა ცალკეული ტიპის ბაზალოიდური კიბოს ვარიანტების მიმართ, რასაც თან ახლავს მაღალსპეციფიკური იმუნომარკერების მგრძნობელობა, დადებითი CK5/CK17, CyclinE, და ER/PR HER2 ნეგატიური ფონი (სურათები 43-46).

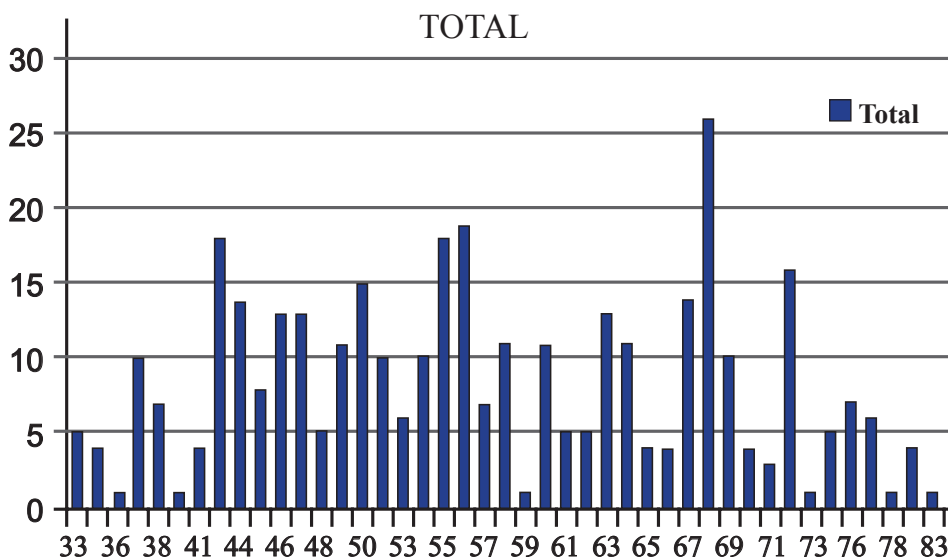
განსაკუთრებული ყურადღების საგანს წარმოადგენს EGFR და HER2/new (ანტისხეული) კოორდინირებული შეფასება, რაც HER2/new მაღალი აქტივობის დროს ქმნის ეპითელიუმის მალიგნიზაციის ტენდენციის დათრგუნვისა და თვით პროცესის ლიკვიდაციის პერსპექტივას.

თავი მეოთხე

კვლევის შედეგების განხილვა

ჰისტოლოგიური, იმუნომორფოლოგიური და სტატისტიკური კვლევების კომპლექსური მონაცემთა შეფასება გვიჩვენებს, რომ გამოიხატა ბაზალური ტიპის ძუძუს კიბოს რიგი მკაფიო ნიშანთვისება, რომელთა ნაწილი ემთხვევა მსოფლიო სამეცნიერო და კლინიკური პრაქტიკის მონაცემებს და ონკოპრაქტიკას, ზოგიერთი ან განსხვავდება, ან ჩვენს მიერ პირველად არის შეფასებული.

როგორც საკუთარი კვლევის მონაცემებიდან ჩანს, TNBC აღინიშნება ახალგაზრდა და ხანშიშესული ასაკის პირებში. ჩვენ შემთხვევაში დაკვირვების მესამედში პაციენტთა ასაკი შეესაბამებოდა პოსტმენოპაუზის პერიოდს, მაგრამ მიუხედავად ამისა, ასაკის მიხედვით განაწილება არ ატარებდა თანაბარზომიერ ხაზოვან ხასიათს (ცხრილი 5).



ცხრილი 5. ბაზალური ტიპის კიბოს სიხშირე პაციენტების ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით

ზოგადად, ონკოლოგიური დაავადებებში მემკვიდრეობით-ოჯახური ისტორია შემთხვევების დიდი სიხშირით გამოირჩევა, მათ შორის TNBC და ბაზოლოიდური კიბოს, მაგრამ შემთხვევათა რეტროსპექტრული ანალიზის დროს ინფორმაციის სიმცირე და არარეგულარობა ჩვენ არ გვაძლევს რეალური დასკვნების გაკეთების საფუძველს [(Mariamidze A. et al., 2017, 2018)]. ეს გვაფიქრებინებს, რომ ერთ-ერთი

მიმართულება TNBC შესწავლის თვალსაზრისით უნდა იყოს სწორედ პაციენტების ნათესავებში მედიკო-გენეტიკური კვლევებისა და კონსულტაციების დანერგვა.

შესწავლილ მასალაზე იშვიათად გვხვდებოდა სარძევე ჯირკვლის ორმხრივი დაზიანების შემთხვევები. აღწერილია 5% მეორე სარძევე ჯირკვლის მეტაქრომული დაზიანება [Prasanna, Newman, 2014].

ჩვენი აზრით ამ დროს, განსაკუთრებით უნდა გაესვას ხაზი, ისეთ გარემოებას, როგორცაა სიმსივნური უჯრედების რეცეპტორული სტატუსის და გენ Her2/neu ექსპრესიის ხარისხის დადგენა ერთი და იმავე პაციენტის ორივე ძუძუს მასალაში არაიდენტური პასუხების დროს.

სამმაგნეგატიურობა დამისიბაზალიდური ქვეფენოტიპი არარის გერმინაციური გენომური დაზიანებების შედეგი, არამედ აღმოცენდება ორგანიზმის განვითარების უფრო გვიან სტადიაზე [Prasanna, Newman, 2015; Kumar, Aggarwal, 2016]. აღნიშნულ გარემოებას, მივყავართ იმ მოსაზრებამდე, რომ Her2(+)-neu-ს ამპლიფიკაცია შეიძლება გაჩნდეს ძუძუს კიბოს განვითარების ნებისმიერ სტადიაზე [Carey, Dee et al., 2007; Domagala, Yakubamaka-Bienick et al., 2015]. პრაქტიკული მოთხოვნებიდან გამომდინარე, შეიძლება აუცილებელიც გახდეს ამ გენის მდგომარეობის შემოწმება ძუძუს კიბოს დროს ყველა ასაკის პაციენტზე.

თეორიული პოზიციებიდან კი ეს მონაცემები ითხოვენ კონცეპტუალურ გააზრებას იმისთვის, რომ ვუპასუხოთ კითხვაზე „სამმაგნეგატიური“ არის სარძევე ჯირკვლის კიბოს ამნაირსახეობის ფიქსირებული დახასიათება თუ ნიშანთვისებების ტრანზიტორული კომპლექსი.

პრობლემის შემდგომი განსჯისთვის ჩვენ ჯერ უნდა განვიხილოთ TNBC სხვა პარამეტრები, სახელდობრ, ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორების აქტივობაც. ლიტერატურაში არის მონაცემები, რომლის ავტორები სამართლიანად ითხოვენ როგორც Her2(+)-neu, ისე ესტროგენის და პროგესტერონის რეცეპტორების მაჩვენებლების სტანდარტიზაციას [Cianfrocca, Sradighar, 2009]. იმ პარამეტრების ერთმნიშვნელოვან ფონზე, რომლებიც გამოიყენება რეცეპტორ-დადებითობის და უარყოფითობის გამოსავლენად იკვეთება საკმაოდ არაერთგვაროვანი მეთოდური და მეთოდოლოგიური პრობლემა.

ERPR რეცეპტორების განსაზღვრის იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდიკა ეყრდნობა დადებითი რეაქციის მაჩვენებელს - ბირთვების შეღებვას, ამისთანავე, ინტე-

რპრეტაციის დროს ER რეცეპტორების ციტოპლაზმური კომპონენტის დახასიათება არ ხდება, რადგან ითვლება, რომ ამ თვალსაზრისით ბირთვი არის უფრო აქტიური, კომპეტენტური და ამიტომაც უფრო მნიშვნელოვანი. მაგრამ საკითხმა რეცეპტორდადებითობის შესახებ ბოლო წლებში გამოკვეთა კიდევ უფრო საკამათო შეხედულებები და მეთოდები.

ამჟამად აქტიური კვლევის საგანია პათოლოგიური პროცესის რეციდივის მიზეზთა შორის კიბოს ღერძოვანი უჯრედების არსებობის შესაძლებლობა [Visvader, Lindeman, 2012; Plat, Parker et al., 2010].

ამჟამად გამოყოფილია ძუძუს კიბოს 20 მორფოლოგიური ქვეტიპი [Rosen, 2001]. დასახელებული კლასიფიკაცია ეყრდნობა სიმსივნის ჰისტოლოგიურ ტიპებს, მის Grade-ს, ლიმფური კვანძების სტატუსს და პრედიქტული მარკერების არსებობას – ER და HER-2 რეცეპტორების აქტივობას.

ძუძუს კიბოს მოლეკულური პროფილის და მისი იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების შედეგების მიხედვით არსებობს კლასიფიკაცია, რომელიც პირობითად გამოყოფს 5 ფორმას, როგორც შედარებით დამოუკიდებელს (იხ. ცხრილი 6).

კლასიფიკაციიდან ჩანს, რომ 5 ფორმა გამოყოფილია ER, PR, HER-1 და HER-2, ასევე ციტოკერატინ 5/6 (CK5/6) ექსპრესიის მონაცემების მიხედვით. Plat, Parker, Kargnora et al. (2010) წარდგენით დამატებულია კიდევ ერთი ფორმა - Claudin-low, რომელსაც ავტორები განიხილავენ როგორც ბაზალიდური კიბოს ქვეტიპს.

ER, PR და HER-2 მგრძნობელობის დაკარგვის გარდა, ამ ქვეტიპის სიმსივნეს ახასიათებს Claudin-3, Claudin-4 და Ki-67 დაბალი აქტივობა, მერე მხრივ, ისეთი მარკერების გამოვლენა, რომლებიც ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციას უახლოვდებიან, სახელდობრ, CD 44⁺ CD24^{-/low}. ძუძუს კიბოს ჰეტეროგენობა, როგორც ჩვენ არაერთხელ ავლნიშნეთ, აიხსნება ორი ჰიპოთეზით: სიმსივნური ღერძოვანი უჯრედების კონცეფციით, ანუ იერარქიული თეორიით, და კლონური ევოლუციის თეორიით.

სიმსივნური ღერძოვანი უჯრედების კონცეფცია, რომელიც J.Cohnein–ს ეკუთვნის (1975), ამტკიცებს, რომ შინაგანი და გარეგანი ზემოქმედება იწვევს ღერძოვანი უჯრედების გენეტიკურ დამონებას, რაც ქმნის ძუძუს კიბოს მორფოლოგიურ ჰეტეროგენობას. როგორც შედეგი ყველა ეპითელური უჯრედი ორგანოს ერთი წილაკიდან მორფოლოგიურად და იმუნოჰისტოქიმიურად იდენტურია, მაშინ,

როდესაც მეზობელ წილაკში შეიძლება განვითარდეს ნეოპლაზია განსხვავებული ეპითელურუჯრედოვანი მარკერებით [Sorlie et al., 2001].

ცხრილი 6. ძუძუს კიბოს მოლეკულური კლასიფიკაცია (Cianfrocca, Gradishar, 2009)

ძუძუს კიბო	მარკერი	დახასიათება
ლუმინალური A	ER(+) და/ან PR(+); HER-2(-); Ki-67	დაბალ მგრძობიარე ენდოკრინული თერაპიისადმი, ტამოქსიფისადმისადმი
ლუმინალური B	ER(+) და/ან PR(+); HER-2(+); Ki-67	მაღალმგრძობიარე ენდოკრინული თერაპიისადმი, ვარიაბელური ქიმიოთერაპიისადმი, მგრძობიარე ტრანსტუზუმაბისა, და ტამოქსიფენისადმი HER-2(+)
ბაზალიდური	PR(-); HER-2(-); CK5/6(+); EGFR; Ki-67	მაღალარამგრძობიარე ენდოკრინული თერაპიისადმი, ხშირად მგრძობიარე ქიმიოთერაპიისადმი
HER-2	HER-2(+); ER(-); PR(-); Ki-67;	მგრძობიარე ენდოკრინული და ქიმიოთერაპიის მიმართ
ფსევდონორმული ქსოვილი	ყველა მარკერი (-)	
Claudin-low	HER-2 (-); ER (-), PR (-), Ki-67; E-cadherin, claudin-3, claudin-4 და claudin-7	ვარიაბელური მგრძობელობა ქიმიოთერაპიის მიმართ

კლონური ევოლუციის თეორია [P.Nowell, 1976; Perou, Sorlie, Eisen et al., 2000] უკავშირებს ნორმული ღეროვანი უჯრედების დაზიანებას სიმსივნური უჯრედების არაერთგვაროვნებას. სიმსივნის ევოლუციის პროცესში კიბოს უჯრედთა სუბკლონები შემთხვევითი ზემოქმედებით, განიცდიან სომატურ მუტაციებს ან ეპიგენეზურ ცვლილებებს, რაც იწვევს სწორედ უჯრედთა მოლეკულურ და ბიოლოგიურ თვისებათა ცვლილებებს. P.Nowell (1976) აღნიშნავს, რომ ყველაზე უფრო აგრესიული უჯრედოვანი ნორმები წარმოქმნიან სიმსივნურ უჯრედებს.

ორივე ფორმას აქვს საერთო პოზიციებიც: სიმსივნე ვითარდება ღეროვანი უჯრედებიდან; გენეტიკური და ბიოლოგიური ცვლილებები კანცეროგენეზის სასარგებლოდ მიმდინარეობს, სიმსივნის მიკროგარემო მნიშვნელოვნად მოქმედებს კანცეროგენეზსა და სიმსივნის პროგრესიაზე. თუ განვიხილავთ წარმოდგენილ

კონცეფციებს ჩვენი მასალის თვალთახედვით და მიღებული შედეგების ჭრილში შევაფასებთ, ვნახავთ, რომ ღეროვანი უჯრედების თეორია მართლდება უპირატესად სიმსივნის ჰეტეროგენობის სურათით წილაკებში, ხოლო კლონური ევოლუციის თეორია კი – სამართლიანია სადინროვანი სიმსივნის სტრუქტურების შეფასებისას. ძუძუს მულტიპოტენტური ღეროვანი უჯრედებიდან ვითარდებიან “ბაზალიდურის” მსგავსი და ლუმინალური მწიფე უჯრედები [Visvader et al., 2009, 2011; Ferreira et al., 2018]. ამდენად, ბაზალიდურის მსგავსი ძუძუს კიბოს ვარიანტები სხვადასხვა ტიპის უჯრედებიდან ვითარდება, თუმცა სიმსივნური მასის გენთა პროფილი ვერ ასახავს ერთიან უჯრედულ ტიპს, რაც ამ მიმართულებით კვლევის გაგრძელებას საჭიროებს [Mylona et al., 2008; Molyneux, Geyer et al., 2010; Guiu et al., 2012].

CD 44⁺, CD24^{-/low} უჯრედების აღმოჩენა დადასტურებული ღეროვანი უჯრედების ნიშნებით ცუდი პროგნოზული ნიშანია [Mylona, Giannopoulou et al., 2008], იგი არის სიმსივნის ინიციაციისა და მეტასტაზირების მარკერი. ისინი იდენტიფიცირებულია in situ კარცინომის ლუმინალური ფორმის დროს (DCIS).

ჩვენს მიერ შესწავლილი სამმაგნეგატიური სიმსივნეები, მათ შორის ბაზალიდური კიბო, რომელშიც არ არის ER, PR და HER2 ექსტრემალურად მაღალი ექსპრესია, მიეკუთვნებიან აგრესიულ ფორმებს (Guiu, Duichels, Andre et al., 2012) ცუდი პროგნოზით. ასეთივე აღინიშნა ბაზალიდურ კიბოსაც Claudin-low ქვეტიპში.

ამჟამად აქტიურად განიხილება ძუძუს კიბოს სხვადასხვა ქვეტიპების შორის ურთიერთობა ღეროვანი უჯრედების არსებულ მარკერებთან მიმართებაში. Triple ნეგატიური სიმსივნეები, რომლებშიც არ არის ER და PR და HER-2 ზეექსპრესია არის განსაკუთრებით აგრესიული, აქვთ ცუდი პროგნოზი [Thiery, Acloque et al., 2009; Prat, Parker et al., 2010; Palaflox et al., 2012]. ცალკეული კვლევებიდან ირკვევა CD44⁺CD24^{-/low} და ალდეჰიდდეჰიდროგენაზა 1 (ალდჰ 1) დადებითი უჯრედების მაღალი პროცენტის არსებობა ბაზალიდური და Claudin-low (ბაზალიდური ქვეტიპი) სიმსივნეებში. იმავდროულად CD44^{low}/CD24⁺ სჭარბობს ლუმინარული ქვეტიპებში [Ricardo, Viera et al., 2011].

ჩვენი მონაცემებით TNBC არა აქვს ტენდენცია ფართე ლოკალურ-რეგიონული რეციდივის მიმართ, ადგილობრივი რეციდივების სიხშირე არ აღემატება 4%-ს. ამ ჯგუფის TNBC სიმსივნეები მიდრეკილია გავრცელდნენ სწრაფად, ავადმყოფობის

ადრეულ ვადებზე, დისტანციური ჰემატოგენური მეტასტაზებით, მათ რიცხვში, თავის ტვინშიც. მსოფლიო ლიტერატურის მონაცემები ადასტურებენ, რომ როგორც ზოგადად, ისე ურეციდივოდ სიცოცხლის ხანგრძლივობა TNBC დროს ბევრად უფრო დაბალია, ვიდრე ავადმყოფებში TNBC -თი სტეროიდული სასქესო ჰორმონების ექსპრესიის და გენ Her-2neu ექსპრესიის სხვადასხვა შერწყმით [N. Mantel, W. Haensel et al., 1959; Yin W.J., Lu J.S. et al., 2009; Z.Y. Yang, S.S. Wang et al., 2008].

ჩვენი გამოკვლევის შედეგები მიღებულია მასალის რეტროსპექტიული ანალიზის საფუძველზე.

შედეგებიდან ირკვევა, რომ TNBC გარშემო ქსოვილში კიბოს in situ გამოვლინების დაბალი სიხშირე შეესაბამება ლიტერატურის მონაცემებს და ლოგიკურად მიყვავართ მოსაზრებამდე, რომ სამმაგნეგატიური კიბო შესაძლოა ვითარდება იმდენად სწრაფად და აგრესიულად, რომ ანადგურებს თავისივე მორფოგენეზის წინამორბედ სტრუქტურებს.

ბაზალოიდურის მსგავსი კიბოს დროს კიბოსწინა სტრუქტურების საკითხის კიდევ უფრო დეტალური გამოკვლევაა ჩატარებული. Dabbs-მა აღნიშნული ჯგუფის კიბოს შესწავლისას სიმსივნის პერიფერიაზე აღმოაჩინა არაინვაზიური დისპლაზიური სტრუქტურები, რომელთა უჯრედებს ჰქონდათ ბაზალოიდურის მსგავსი კიბოს იმუნოფენოტიპი [Ginestier, Hur et al., 2007; Guiu et al., 2012]. ასე რომ, TNBC დროს კიბოსწინამორბედი სტრუქტურების კვლევა საჭიროა უფრო მიზანმიმართულად ვაწარმოთ.

TNBC და ბაზალოიდური კიბოს ჯგუფის ახალწარმონაქმნების ჰეტეროგენობის შესახებ ჩვენი მასალა იძლევა როგორც ერთიანი, აგრეთვე განსხვავებული მორფოლოგიის კლასიფიკაციურ სქემას - სადინროვანი ვარიანტიდან მედულარულ ფორმამდე ლიმფოიდური სტრომით (იხ. თავი III). ამასთან ყურადღებას იპყრობს ის გარემოება, რომ ახალწარმონაქმნების უმეტესობას მაინც აქვს ავთვისიანობის მაღალი ჰისტოლოგიური ხარისხი და წარმოდგენილია უმწიფარი მიკროსტრუქტურებით.

ტერმინი „ბაზალოიდურის მსგავსი კიბო“ სემანტიკური მნიშვნელობით ლიტერატურაში ერთგვაროვნად არ არის განსაზღვრული. პრაქტიკოსი პათოლოგები ხშირად ამ დიაგნოზის დასმის დროს ცდილობენ იხელმძღვანელონ ფორმალური მორფოლოგიური ნიშნებით. რეალურად კი დიაგნოზი ძუძუს „ბაზალოიდური კიბო“ გულისხმობს სიმსივნეში განსაზღვრული კონკრეტული იმუნოფენოტიპის

არსებობას და მის შეფასებას კიბოს უჯრედებში ციტოკერატინების ექსპრესიის პოზიციებიდან, რომლებიც დამახასიათებელია ამ ორგანოს ჯირკვლოვანი სტრუქტურების ეპითელიუმის ბაზალური შრისთვის. ეს ტერმინი და განმარტება პათომორფოლოგიაში პირველად შემოიტანა Dairkee et al. [S.Dairkee, L. Puett, A.J. Hackett, 1988].

შემდგომში მკვლევარები ამ ტერმინის გამიჯვნას ყოველთვის არ მიმართავდნენ „ბაზალოიდობის“ სუფთა მიკროსკოპულ ცნებისგან, რაც გარკვეულ ბუნდოვნებას ქმნიდა. ჩვენ ვფიქრობთ, რომ მართებულია განმარტება - ძუძუს კიბოს მითითებული ვარიანტებისა, როგორც წვრილი უჯრედებით წარმოდგენილი სიმსივნეების. ეს უჯრედები ქმნიან სტრუქტურებს ბაზალურუჯრედოვანი დაბალდიფერენცირებული კიბოს მსგავსად. მაგრამ, როგორც ეს ზემოთ იყო აღნიშნული, ამავე ჯგუფში გაერთიანებულია სიმსივნეები, რომლებიც ასევე „ბაზალოიდურ“ ანტიგენებს ექსპრესირებენ, მაგრამ მიეკუთვნებიან სადინროვან, წილაკოვან, აპოკრინულ და სარძევე ჯირკვლის სხვა კიბოს [C.A. Lyvasi, G.Karaca et al., 2006]. ტიპის, ე.ი. „ბაზალოიდობა“ აღმოჩნდა მხოლოდ იმუნოფენოტიპური ცნება. ჩვენ ვხელმძღვანელობთ, არსებითად, არა მორფოლოგიური ტერმინით, არამედ წარმოვადგენთ პრობლემას დიაგნოსტიკურ ასპექტში, ამიტომაც მსგავსი ტიპის სიმსივნეთა ჯგუფის დაშვების თეორიული დასაბუთება/ახსნა სავსებით შესაძლებელია [S.Dairkee, L. Puett, A.J. Hackett, 1988; D. J. Dabbs, M. Chivukula et al., 2006].

ძუძუს ეპითელიუმიდან გამომდინარე სიმსივნეს შეუძლია ამა თუ იმ ხარისხით იმ ანტიგენების ექსპრესია, რომლებიც ახასიათებს ექტოდერმული გენეზის უჯრედთა რეცეპტორებს. ეს არის ციტოკერატინების ფართო სპექტრი [Perou, Soilie, Eigen et al., 2000]. ამავე დროს ლიმფური კვანძების სტატუსი, პრედიქტური მარკერები, სიმსივნის გრადაციის ხარისხი, ასევე ER და EGFR2 არსებობა, აგრეთვე ER, PR - ჰორმონების რეცეპტორები და HER-2 პროფილი სწორედ ბაზალოიდური მსგავსი კიბოს ახალი ქვეტიპებსაც ავლენს (Claudin-low) და ეპითელურ-მეზენქიმურ ტრანსფორმაციასთანაც არის დაკავშირებული.

ემბრიოგენეზში მულტიპოტენტური ღეროვანი უჯრედებისაგან სარძევე ჯირკვალში ვითარდება ბაზალური და ლუმინალური უჯრედების დიფერონები, რომლებიც შემდეგ დიფერენცირდებიან მწიფე ბაზალურ და ლუმინალურ

უჯრედებად [Visvader J.E., 2009; Visvader J.E., Lindeman, 2012]. ამ დაშვებასთან სრულ შესაბამისობაშია ჩვენი იმუნოფერმენტული სპექტრის კვლევის შედეგები, რის მიხედვითაც მისაღებად მიგვაჩნია “ბაზალიდური” კიბოს ერთ-ერთ კარდინალურ მარკერად ჩაითვალოს ციტოკერატინები CK5/7, რომლებიც ძუძუს კიბოს სხვადასხვა სიმსივნურ ქვეტიპებში (გენეტიკური პროფილის შედარებისას) Cyclin E თანაბარი ექსპრესიის დროს, ასახავენ გარკვეულ ფენოტიპს, ამ შემთხვევაში “ბაზალიდურის” არსებობას. ეს კი ხაზს უსვამს ამ უჯრედების ორ ძირითად ნიშანთვისებას: თვითგანახლების და ფენოტიპიკურად ჰეტეროგენული სიმსივნეების რეგენერაციის თვისებებს.

უფრო მეტიც, დამტკიცებულია სარძევე ჯირკვლის ეპითელიუმის ემბრიონულ ქსოვილებში ბაზალური იმუნოფენოტიპის არსებობა [E.Korsing, S.S.Jeffrey et al., 2008]. მეორეს მხრივ, საკამათოა ბაზალიდური მარკერების დიაპაზონის შესაძლებელი დისპერსია, რაც შეადგენს პრობლემის მეორე, პრაქტიკულ ასპექტის არსს. სადღეისოდ, ლიტერატურაში არ არის მითითებული საყოველთაოდ მიღებული პარამეტრები იმისა თუ, როგორი სიმსივნე მიეკუთვნება ბაზალიდურ კიბოს, სადაც - 80% უჯრედების ექსპრესირებენ CK14 და CK5/6 4% კი - p63 ან (და) კიბოს რომელიც შეიცავს CK14 და CK17 დადებით უჯრედებს უჯრედული პოპულაციის 6%-ში.

ჩვენი აზრით, ამ საკითხის გადაჭრისათვის აუცილებელია ჩავატაროთ ერთდროული კლინიკურ-მორფოლოგიური გამოკვლევა სამმაგნეგატიური კიბოს იმუნოფენომენის პროგნოზული ღირებულების მიმართულებით, დავადგინოთ კონკრეტული რაოდენობრივი პარამეტრები, რომლებიც დაახასიათებენ ამ სიმსივნის იმუნოფენოტიპური თავისებურებების გაზნევას, რითაც მოვხაზავთ ახალი ნოზოლოგიების ჩარჩოს TNBC პაციენტთა ადეკვატური მკურნალობის ოპტიმიზაციისთვის.

ძუძუს კიბოს ბაზალიდური ფენოტიპის გენეზში მიზეზის ძებნამ ცალკეული მკვლევარი მიიყვანა იმ მოსაზრებამდე, რომ პათოლოგიის თვალთახედვიდან დაიკარგა ისეთი მძლავრი მუტაციური პარამეტრი, როგორიცაა ეპიგენეტიკური ფაქტორები, და შერჩა მხოლოდ ზოგადი მნიშვნელობა. Benbrahim და თანაავ. აჩვენეს, რომ ეპიგენეტიკურ ფაქტორებს შეუძლიათ გავლენა იქონიონ ნეოპლაზიური ქსოვილის მორფოლოგიურ და ფუნქციურ ფენოტიპზე. ასე მაგალითად, აღმოჩნდა,

რომ კადმიუმის იონები ექსპერიმენტის პირობებში მცირე კონცენტრაციით იწვევენ სარძევე ჯირკვლის ეპითელიური უჯრედების მალიგნიზაციას მიკროსკოპული, იმუნოფენოტიპური და გენეტიკური მაჩვენებლების ჩამოყალიბებით ორგანოს ბაზალოიდური ტიპის კიბოს მსგავსად [L. Benbrahim-Tallaa, E.J., B.A. Diwan et al., 2009].

Laakso და თანაავ. კვლევამ მისცა ახალი სტიმული TNBC ფენოტიპის შესწავლის პროცესს. ავტორებმა აღწერეს სიმსივნეები, რომლებსაც ჰქონდათ ფენოტიპი ბაზალოიდური და ლუმინალური იმუნომარკერებით – ე.წ. “ბაზოლუმინალური კიბო” [M.Laaskso, M.Tanner et al., 2006].

დასახელებულია გენების კვლევის შედეგების ორი ტენდენცია: ერთმნიშვნელოვანი გადაფასება მათი ჰიპერ- ან ჰიპოექსპრესიისა ერთის მხრივ, და უფრო სამართლიანი ტენდენცია გენების სტრუქტურაში ცვლილებების განხილვით ქრომოსომაზე ლოკალიზებულ ცვლილებებთან დაკავშირებით, მეორეს მხრივ, [J.Mendelin, M.Grayson et al., 1999; I.T. Yen, M.A. Martin et al., 2009].

სპეციალური კვლევებიდან ჩანს, რომ გენტა ცვლილება შერწყმულია შესაბამის ქრომოსომების ანეუსომიის მოვლენებთან, რაც დამახასიათებელია TNBC მთელი უჯრედულ პოპულაციისთვის, ე.ი. არ აღმოჩნდა აღნიშნული დაზიანებების აფინობა რომელიმე ტიპის სტრუქტურებთან და ქრომოსომულ დარღვევებთან [Molyneux, Geyer et al., 2010].

ამ მონაცემების დადასტურებით შესაძლებელი იქნება შევქმნათ კონცეფცია, რომლის მიხედვით TNBC დეფინიტური ფენოტიპი არის გენების დინამიკურად მიმდინარე ექსპრესიის შედეგი, ხელს უწყობს ცალკეულ კონკრეტულ ინდივიდში ნიშნების გარკვეული ერთობლიობის ფორმირებას, სადაც ბაზალოიდური ტიპი არის ის ერთ-ერთი ნაირსახეობა, რომელსაც შეუძლია პროცესის განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე ტრანსფორმაცია სხვა ფენოტიპში სტეროიდული სასქესო ჰორმონების რეცეპტორების და Her2/neu არსებობით ან არ არსებობით.

გამოირიცხება ასევე ქიმიოთერაპიული პათომორფოზის შედეგად აღმოცენებული ძვრები ქრომოსომა 17 ანეუსომიის ფაქტის სახით. გენეტიკური კვლევათა ავტორებმა ვერ შეძლეს დაედგინათ კავშირი შესწავლილ დარღვევებსა და ბაზალოიდური ვარიანტის კიბოს შორის.

დასკვნები

1. ძუძუს სამმაგნეგატიური კიბო (TNBC), როგორც ჰეტეროგენული დაავადება, შეიცავს ბაზალურის მსგავს ქვეტიპებს და ასევე არაბაზალურის მსგავს ჰისტოლოგიურ ელემენტებს. ჩვენს მასალაზე გვხვდება ყველა ასაკობრივ პერიოდში, კლინიკურად ხასიათდება II–III სტადიებით და მიდრეკილებით მეტასტაზებისკენ.

2. ძუძუს სამმაგი ნეგატიური კიბოს ფენომენი – „TNBC-პარადოქსი“, ER, PR და HER-2new (-) ნეგატიური რეცეპციით აღინიშნება ასევე “ბაზალოიდური” სიმსივნის ჯგუფში.

3. ძუძუს სამმაგნეგატიური კიბოს ჰისტოლოგიური კლასიფიკაციური სქემების პოზიციიდან, წარმოდგენილია ჰეტეროგენული მიკროსკოპული სტრუქტურებით სადინროვანი კიბოდან მედულარულ კიბომდე ლიმფოიდური სტრომით; არის კომედო, ლიმფოეპითელური და ეგ.წ. “ინვაზიის გამწევი მოდელის” ტიპი, ხასიათდებიან ავთვისებიანობის მაღალი ჰისტოლოგიური ხარისხით და არაკეთილსაიმედო პროგნოზით.

4. ძუძუს სამმაგნეგატიური კიბოს ერთ-ერთი ფენოტიპი - ბაზალოიდური კიბო - დაბალდიფერენცირებული სიმსივნეების უჯრედული და იმუნოფენოტიპური სახეობაა, ჩვენს მასალაზე წარმოდგენილია TNBC-ის შემთხვევათა 30%. ბაზალოიდობის სხვადასხვა იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების სიხშირე იცვლება ფართო დიაპაზონში (62%-დან 7,2%-მდე), აქვს ინდივიდუალური ხასიათი, მაგრამ ტიპური და სპეციფიკურია CK 5,6,17 მაღალი ექსპრესიის დონე.

5. ძუძუს სამმაგნეგატიური კიბოს “ბაზალოიდის მსგავს” უჯრედებში შემთხვევათა 48,5% მკვეთრად დადებით რეაქციას ავლენს Cyclin E, რომელიც შერწყმულია და კორელაციაშია ავთვისებიანობის ხარისხთან და არ აქვს პარალელიზმი სიმსივნის კონკრეტულ ჰისტოლოგიურ ტიპთან.

6. -Cyclin E აქტივობა ახასიათებს დაბალდიფერენციულ ფორმებს, როგორც წესი, ასოცირდება აგრესიულ კლინიკურ მიმდინარეობასთან; შესაძლოა, ეს ფენომენი დაკავშირებულია ბაზალოიდური კიბოს კარიოტიპის რთულ დაზიანებასთან, რაც დღის წესრიგში აყენებს ახალი კრიტერიუმებისა და რეკომენდაციების დანერგვას გენეტიკური პროფილის მონაცემებით.

6. ძუძუს სამმაგნეგატიური კიბოს ბაზალიდური ტიპის სპეციფიკურ იმუნოჰისტოქიმიურ მარკერს წარმოადგენს EGFR, რომელიც, ასრულებს რა სიმსივნური უჯრედების თვითრეგულაციისა და განახლების მექანიზმის როლს, ასოცირდება რეციდივის, მეტასტაზირებისა და არაეფექტური თერაპიის ფენომენთან.

7. სიმსივნის ბიოლოგიური მახასიათებლებით ძუძუს სამმაგნეგატიური კიბო, შეიძლება განვიხილოთ, როგორც ჰეტეროგენული მალფორმაცია (მათ შორის “ბაზალიდური” ფენოტიპი) სპეციალური გენეტიკური და ჰისტოლოგიური პროფილით, რომელიც უნდა განიხილებოდეს პრო- და ანტიონკოგენური ცილების ფართო სპექტრში მიზნობრივი “ტარგეტული” თერაპიის ოპტიმიზაციის თვალსაზრისით.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

- კვლევის შედეგები წარმოადგენს მნიშვნელოვან პროგრესს ძუძუს კიბოს სწორი დიაგნოზის ვერიფიკაციის და იდენტიფიცირებული ფენოტიპის კლასიფიკაციის თვალსაზრისით, რომელიც განსაზღვრავს დამიზნებითი თერაპიის სწორი ტაქტიკის შერჩევას, გამოყენებას და პროგნოზირებას. ოჯახურ-მემკვიდრეობითი ტიპის სიმსენეების აღმოცენების ტენდენცია თუმცა არ არის ბოლომდე დადასტურებული, მაგრამ შეიძლება გამოყენებულ იქნას სამედიცინო-გენეტიკური კონსულტაციების პრაქტიკაში უფრო ღრმა კვლევის მიზნით, ამ პოპულაციაში სხვადასვა დაავადებების ადრეული დიაგნოსტიკისთვის.
- რეკომენდებულია CK5/17 გამოყენება სამმაგნეგატიური სიმსენეების შემთხვევაში ფენოტიპის დაზუსტების მიზნით, რათა შეირჩეს დამიზნებითი თერაპიის ოპტიმალური ტაქტიკა.
- რეკომენდებულია EGFR ექსპრესიის განსაზღვრა სამმაგნეგატიური სიმსენის ფენოტიპის დაზუსტების მიზნით.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Andrews JL, Kim AC, Hens JR. – The role and function of cadherins in the mammary gland. - *Breast Cancer Res.* 2012; 14(1): 203.
2. Albergaria A, Ribeiro AS, Vieira AF, et al. – P-cadherin role in normal breast development and cancer. – *Int J Dev Biol.* 2011; 55: 811-82.
3. Green KJ, Getsios S, et al. – Intercellular junction assembly, dynamics, and homeostasis. – *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010; 2(2):a000125.
4. Yang J, Weinberg RA. - Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. - *Developmental cell.* 2008; 14: 818-829.
5. Sankar K, Kallenbach E. – Myoepithelial cells in carcinoma of human breast/ - *Am. J. Pathol.*, 1966, vol 49, #2, p 301-7.
6. Weigelt B, Peterse JL, van't Veer LJ - Breast cancer metastasis: markers and models. – *Nature Reviews Cancer.* 2005; 5: 591-602.
7. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. - Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis.- *Mod Pathol.* 1998 Feb; 11(2): 155-68.
8. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen Dale AL, Brown PO, Botstein D. – Molecular portraits of human breast tumours. – *Nature.* 2000; 406 (6797): 747-752. doi: 10.1038/35021093.
9. Peto J, Collins N. et al. - Prevalance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. - *J. Natl Cancer Inst:* 1999; 91: 943-9.
10. San Jose de Silva, Leone M, et al. – Prevalance of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in young breast cancer patients: a population-based study – *Int. J. Cancer:* 2013, 106, 588-593.
11. Palmieri C, Patten DK, et al. - Breast cancer: current and future endocrine therapies. -*Moll Cell Endocrinol* 2014, 382:695-723 PubMedCrossRefGoogle Scholar
12. Alba E, Chacon JJ, et al. – A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, mul-

ticenter study. - Breast Cancer Res Treat, 2012, 136(2); 487-93 doi: 10.1007/s 10549-012-2100-y.

13. Shah SP, Roth A, Goya R. et al. – The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers. – Natur, 2012, 486(7403); 395-9. doi: 10.1038/nature 10933.

14. Carey LA, Dees EC, Sawyer L. et al. – The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. – Clin Cancer Res, 2007, 13(8):2329-34. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1109.

15. Robson M, Im S-A, Senkus E. et al. – Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. –N Engl Med, 2017,377; 523-33. doi: 10.1056/NEJMoa1706450.

16. Ferreira AR, Metzger-filho O. et al. – Neoadjuvant Treatment of Stage IIB/III Triple Negative Breast Cancer with Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Cisplatin (CAP Regimen): A Single Arm, Single Center Phase II Study (GBECAM 2008/02) – Frontiers in Oncology, 2018, 7, 329, 1-10.

17. William R, Miller AL. – Changes in expression of estrogen regulated and proliferation genes with neoadjuvant treatment highlight heterogeneity of clinical resistance to the aromatase inhibitor, letrozole. - Breast Cancer Res. 2010;12.

18. Mariamidze A., Gogiashvili L. et al. – Molecular basis of Epidermal growth factor receptor and Cyclin E expression interdependence in basal-like subtype invasive breast carcinoma. - GMN, 2018a, 3, 101-107.

19. Mariamidze A., Gogiashvili L., Khardzeishvili O.M. – Expression of Cyclin E in Basal-like Breast Carcinoma GMN, 2017, 12, 104-108.

20. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM et al. - Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. - Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100: 10393-10398.

21. Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. – Descriptive analysis of estrogen receptor (ER) –negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. Cancer 2007, 1, 9/ 1721-8.

22. Korsch E, Jeffrey SS et al. – Basal carcinoma of the breast revisited: an old entity with new interpretations. – *J. Clion. Pathol.*, 2008, 61, 5, 553-60.
23. Livasy CA, Karaca G, Nanda R. et al. – Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. – *Mod. Pathol*, 2006, 19, 264-271.
24. Banerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S, et al. - Basal-like breast carcinomas: clinical outcome and response to chemotherapy. - *J Clin Pathol* 2006; 59: 729-735.
25. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. – Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial. – *Lancet Oncol* 2012, 13:25-32 PubMedCrossRefGoogle Scholar
26. Kranick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D et al. – Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. *BMC Cancer* 2008; 8:62 Pub Med Central Pub Med Cross Ref Google Scholar.
27. Bauer KR, Brown M, et al. – Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. – *Cancer*, 2007, 1, 9, 1721-8.
28. Kang SP, Martel M, Harris LN. – Triple negative breast cancer: current understanding of biology and treatment options. – *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2008, 20, 1, 40-6.
29. Lobo-Cardoso R. et al. – Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. – *Porto Biomed. J.* 2017; 2(5): 170-173.
30. Domagala P, Jakubowska A, Jaworska-Bieniek K, et al. – Prevalence of germline mutations in genes engaged in DNA damage repair by homologous recombination in patients with triple-negative and hereditary non-triple-negative breast cancers. – *PloS One*, 2015, 10(6):e0130393. doi:10.1371/journal.pone.0130393.
31. Morris GJ, Naidu S. et al., Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. – *Cancer*, 2007, 15, 4, 876-84. 07

32. Yin WJ, Lu JS, DI GH, et al. – Clinicopathological feature of the triple-negative tumors in Chinese breast cancer patients. - *Breast cancer Res. Treat.*, 2009, 115, 2, 325-33.
33. Parikh RR, Yang Q, Higgins SA, Haffty BG. – Outcomes in young women with breast cancer of triple-negative phenotype: the prognostic significance of CK 19 expression. – *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, 1, 1, 35-42.
34. Parikh RR, Housman D, et al. – Prognostic Value of Triple-Negative Phenotype at the Time of Locally Recurrent, Conservatively Treated Breast Cancer. – *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, 15, 4, 1056-63.
35. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al. – International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. – *J. Clin. Onco*, 2003, 21(13): 2600-8. Doi: 10.1200/JCO.2003.01.136.
36. Arriakada R, Monique G, Dunant A, Tubiana M, Contesso G. - Twenty-Five Years of Follow-Up in Patients with Operable Breast Carcinoma. Correlation between Clinicopathologic Factors and the Risk of Death in Each 5-Year Period. - *Cancer* 2006; 106: 743-50.
37. Bellacosa A., Larue L. – P13K/AKT pathway and the epithelial-mesenchymal transition. In: Thomas-Tikhonenko A., ed *Cancer genome and tumor microenvironment*; 2010, Ch2: 11-33.
38. Stacey A. Fedewa, A. Goding Sauer et al. – Prevalence of Major Risk Factors and Use of Screening Tests for Cancer in the United States. – *Cancer Epidemiology, Biomarkers, 2017*, 10, 10.
39. Cheang M.C.U., Voduc D., Bajdik C. et al. – Basal-like Breast Cancer Defined by Five Biomarkers Has Superior Prognostic Value the Triple-Negative Phenotype. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (5), 1368-1376.
40. Prat A, Peroy CV/ Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol. Oncol.*, 2011; 5(1) 5-23, doi:10.1016/j.
41. Basu S., Chen W., Tchou J., Mavi A. et al. – Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive / progesterone receptor-positive / HER2- negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose / positron emission tomography imaging parameters. *Cancer*, 2008, 112 (5), 995-1000.

42. Li D-M, Feng Y-M. – Signaling mechanism of cell adhesion molecules in breast cancer metastasis: potential therapeutic targets. - *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 128; 7-21.
43. Bouchalova K, Cizkova M, Cwiertka K, et al. – Triple-negative breast cancer – current status and C-MYC gene assessment. – *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czenh Repub.*, 2009, 153,1, 13-7.
44. Chao Y., Wu Q., et al. – Partial mesenchymal to epithelial reversioning transition in breast and prostate cancer metastases. – *Cancer Microenvironment.* 2012; 5: 19-28.
45. Leong CO, Vidnovic N, DeYong MP et al., - The p63/p73 network mediates chemosensitivity to cisplatin in a biologically defined subset of primary breast cancers – *J. Clin. Invest.*, 2007,117,5, 1370-80.
46. Yuan ZY, Wang SS, Gao Y et al – Clinical characteristics and prognosis of triple-negative breast cancer: a report of 305 cases – *Ai Zheng*, 2008, 27,6, 561-5.
47. Gerson R, Alban F, Villalobos A, Serrano A – Recurrence and survival rates among early breast cancer cases with triple-negative immunophenotype – *Gac.Med.Mex.*, 2008, 144, 1, 27-34.
48. Hines SL, Vallow LA, Tan WW et al. – Clinical outcomes after a diagnosis of brain metastases in patients with estrogen and/or human epidermal growth factor receptor 2-positive versus triple-negative breast cancer – *Ann. Oncol.*, 2008,19, 9, 1561-5.
49. Van Calster B, Vanden Bempt I, Drijckoningen M. et al. – Axillary lymph node status of operable breast cancers by combined steroid receptor and HER-2 status: triple positive tumours are more likely lymph node positive. – *Breast Cancer Res. Treat.*, 2009, 113, 1, 181-7.
50. Dent R, Hanna WM, Trudeau M. et al. – Pattern of metastatic in triple-negative breast cancer. - *Breast Cancer Res. Treat.*, 2009, 115 , 2, 423-8.
51. Jin Y, Hu JL, Xiao L, Cui W. – Impact of PTEN gene knockout in human breast carcinoma MCF-7 cells in activity of JNK pathway. *Ai Zheng*, 2008, 27,12, 1239-43.
52. Haffty BG, Yang Q, et al. – Locoregional Relapse and Distant Metastasis in Conservatively Managed Triple Negative Early-Stage Breast Cancer. – *J.Clin. Oncol.*, 2006, 24, 5652-7.

53. Yang WT, Dryden M, Broglio K. et al. – Mammographic feature of triple receptor-negative primary breast cancer in young premenopausal women. - *Breast Cancer Res. Treat.*, 2007, 17, 3, 405-10.
54. Chen JH, Agrawal G, Feig B, et al. - Triple-negative breast cancer: MRI feature in 29 patients. - *Ann. Oncol.*, 2007, 18, 12, 2042-3.
55. Chen JH, Mehta RS, et al. – Magnetic resonance imaging in predicting pathological response of triple-negative breast cancer following neoadjuvant chemotherapy – *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25, 35, 5667-9.
56. Colpaert C, Vermeulen P, Van Beest P. et al. – Intratumoral hypoxia resulting in the presence of a fibrotic focus is an independent predictor of early distant relapse in lymph node-negative breast cancer patients. – *Histopathology*, 2001, 39, 416-25.
57. Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa T. et al. – Mioepithelial differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas with large central acellular zones. – *Hum. Pathol.*, 1999, 30, 1134-9.
58. Dairkee SH, Puett L, Hackett AJ. – Expression of basal and luminal epithelium-specific keratins of normal, benign, and malignant breast tissue. - *J. Nat. Cancer Institute*, 1988, 80, 9, 691-5.
59. De Marzo AM et al. – Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. – *J. Urol. Pathol.* 2000; 157 (6): 1769-75.
60. Melchor L, Smalley MJ. – Highway to heaven: mammary gland development and differentiation. – *Breast cancer research*, 2008, 10, 5, 305.
61. Wennmalm K, Wahlestedt C, Larsson O. – The expression signature of in vitro senescence resembles mouse but not human aging. – *Genome Biol.*, 2005, 6, 13, R109.
62. Hudson DL et al. - Epithelial cells differentiation pathways in the human prostate: identification of intermediate phenotypes by keratin expression. – *J. Histochem. Cytochem*, 2001; 49(2): 271-8.
63. Signoretti S. et al. – p63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development. – *Am. J. Pathol.* 2000; 157 (6): 1769-75.
64. Stoyanova T, Cooper AR, Drake JM, et al. – Prostate cancer originating in basal cells progresses to adenocarcinoma propagated by luminal-like cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110 (50): 20111-6.

65. Puchinskaya M.V. - Epithelial-mesenchymal translation in health and disease. - Arch. Pathol. 2015, 77, 1, 75-83.doi: 10.17116/patol 201577175.
66. Pechoux C, Gudjonsson T, Ronnov-Jessen L. – Human mammary luminal epithelial cells contain progenitors to myoepithelial cells. – Nature, 2000, 406, 6797, 747-52.
67. Shackleton M, Vaillant F, Simmpson KJ. Et al. – Generation of a functional mammary gland from a single stem cell. – Nature, 2006, 5, 7072, 84-8.
68. Sternlicht MD. – Key stages in mammary gland development: The cues that regulate ductal branching morphogenesis. – Breast Cancer Res., 2006, 8, 201.
69. Turner N, Tutt N, Ashworth A. – Hallmarks of “BCRAness” in sporadic cancers. – Nat. Res. Cancer, 2004, 4, 814-81.
70. Kreike B, Van Kouwenhove M, Horlings y et al. – Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. - Breast Cancer Res., 2007, 9, 5, R65.
71. Dabbs DJ, Chivukula M, Carter G, Bhargava R. – Basal phenotype of ductal carcinoma in situ: recognition and immunohistologic profile. – Mod. Pathol., 2006, 19, 11, 1506-11.
72. Bryan BB, Schnnntt SJ, Collins LC. – Ductal carcinoma in situ with basal-like phenotype: a possible precursor to invasive basal-like breast cancer. – Mod. Pathol., 2006, 19, 5, 617-21.
73. SchneiderJ, Tejerina A, Perea C. et al. – Molecular subgroups of small (pT1) breast carcinomas belonging exclusively to the ductal infiltrating variety. – Cancer Genomics Proteomics. 2007, 4, 6, 399-402.
74. Hanley K, Wang J, Bourne P. et al. – Lack of expression of androgen receptor may play a critical role in transformation from in situ to invasive basal subtype of high-grade ductal carcinoma of the breast. – Hum. Pathol., 2008, 39, 3, 386-92.
75. Novelli F, Milella M. et al. –A divergent role for estrogen receptor beta in node-positive and node-negative breast cancer classified according to molecular subtypes: an observational prospective study. – Breast Cancer Res., 200, 10, 5, R 74.
76. Bhargava R, Gerald WL, Li AR et al. – EGFR gene amplification in breast cancer: correlation with epidermal growth factor receptor mRNA and protein expression and HER-2 status and absence of EGFR-activating mutations. - Mod. Pathol., 2005, 18, 8, 1027-33.

77. Kersting C, Tidow N, Schmitd et al. – Gene dosage PCR and fluorescence in situ hybridization reveal low frequency of EGFR amplifications despite protein overexpression in invasive breast carcinoma. – *Lab. Invest.*, 2004, 84, 5, 582-7.

78. Shien T, Tashiro T, Omatsu M. et al. – Frequent overexpression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in mammary high grade ductal carcinomas with mioepithelial differentiation. – *J. Clin. Pathol.*, 2005, 58, 12, 1299-304.

79. Sharma AK, Hordan K, Douglas-Jones A, et al. – Dual immunocytochemical analysis of oestrogen and epidermal growth factor receptors in human breast cancer. – *Br. J. Cancer*, 1994, 69, 6, 1032-7.

80. Tham YL, Sexton K, Kramer R. et al. – Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. – *Cancer*, 2006, 15, 4, 696-704.

81. Nicholson S, Richard J, Sainsbury et al. - Epidermal growth factor receptor (EGFR); result of a 6 year follow-up study in operable breast cancer with emphasis on the node negative subgroup. - *Br. J. Cancer*, 1991, 63, 1, 146-50.

82. Buchholz TA, Tu X, Ang KK. Et al. - Epidermal growth factor receptor expression correlates with poor survival in patients who have breast carcinoma treated with doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. – *Cancer*, 2005, 15, 4, 676-81.

83. Nogi H, Kobayashi T, Suzuki M et al. – EGFR as paradoxical predictor of chemosensitivity and outcome among triple-negative breast cancer. - *Oncol. Rep.*, 2009, 21, 2, 413-7.

84. Siziopikou KP, Cobleigh M. – The basal subtypes of breast carcinomas may represent the group of breast tumors that could benefit from EGFR-targeted therapies. – *Breast*, 2007, 16, 1,104-7.

85. Tischkowitz M, Brunet JC, Begin RL et al. – Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple-negative breast cancer. – *BMC Cancer*, 2007, 7,134.

86. Hasegava M, Moritani S, Murakumo Y,et al. – CD 109 expression in basal-like breast carcinoma. – *Pathol. Int.*, 2008, 5, 288-94.

87. Han W, Jung EM, Cho J, et al. – DNA copy number alterations of relevant genes in triple-negative breast cancer. – *Genes Chromosomes Cancer*, 2008, 47, 6, 490-9.

88. Durbecq V, Di Leo A, Cardoso F, et al. – Comparison of topoisomerase-II alpha gene status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic sites. - *Breast Cancer Res. Treat*, 2003, 77, 3, 199-204.

89. Moelans CB, de Weger RA, van Blokland MT et al. – Simultaneous detection of TOP2A and HER2 gene amplification by multiplex ligation-dependent probe amplification breast cancer. – *Mod. Pathol.*, 2010, 23, 162-70
90. Arriola E., Marchio D.S. et al. – Genomic analysis of the HER2/TOP2A amplicon in breast cancer and breast cancer cell lines. – *Lab. Invest.*, 2008, 88, 5. 491-503.
91. Usha L, Tabesh B, Morrison LE et al. - Topoisomerase-II alfa gene copy los has ad-verse prognostic significance in ERBB2-amplified breast cancer: a retrospective study of paraffin-embedded tumor specimens and medical chart. – *J. Hematol. Oncol.*, 2008, 14, 1, 12.
92. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR et al. – Response to neoadjuvant therapy and long-term survival patients with triple-negative breast cancer. – *J. Clin. Oncol.*, 2008, 10, 8, 1275-81.
93. Sirohi B, Arnedos M, Popat S et al. – Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. – *Ann. Oncol.*, 2008, 19, 11, 1847-52.
94. Kumar P, Aggarwal R.. – An overview of triple negative breast cancer. – *Arch Gynecol Obstet.* – 2016 Feb; 293 (2): 247-269.
95. Bertucci F., Finetti P. et al. – How basal are triple-negative breast cancers? – *Int J. Cancer*, 2008, 1, 1, 236-40. 12
96. Mariamidze A., Gogiasvili L., Khardzeishvili O., Javakhishvili T., Makaridze D., Jandieri K. - Distribution and demographic characteristics of ductal invasive breast carcinoma subtypes in Georgian population. *GMN*, 2018, N10 (283), 129-133.
97. Stevens Kristen N., Celine M. Vachon, Fergus J. Couch – Genetic susceptibility to triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 2013; 73, 7, 2025-2030.
98. Fedeva SA, Sauer AG and et al. – Prevalence of major risk factors and use of screening test for cancer in the United States – *Cancer Epidemiology*, 2017, 10, 10, 1-15.
99. Jiang, Tingting, Shi, Weiwei, Wali et al. – Predictors of Chemosensitivity in Triple-Negative Breast Cancer: An Integrated Genomic Analysis, *PLOS Medicine*, 13 (12).
100. Baselga J., Cortes J., Kim SB., Clark E. et al. – Pertuzumab plus trastuzumab plus doxorubicin for metastatic breast cancer, *N.Engl. J. Med.*, 2012, 366, 109-119/ doi: 10.1056/Nejmoa1113216.
101. Demidova I.A., Tsepenshchova E.O., Gikalo M.B. (Демидова И.Ф., Цепенщикова Е.О., Гикло М.Б.) – Использование новых рекомендаций ASCO/CAP

2013 в исследовании Her2-статуса больных раком молочной железы методом флюоресцентной гибридизации in situ Архив патологии, 2015, т.77, №5, 43-51 (russian).

102. Simon S, Bines J, Barrios C, et al. – Clinicfl characteristics and outcome of treatment of Brazillian women with breast cancer treated at public and private institutions – The AMAZONE Project of the Brazilian Breast Cancer Study Group (GBECAV). – Cancer Res, 2009, 69 (24 Supl): 3082-3082. doi: 10.1158/0008-5472. SABCS-09-3082

103. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK et al – Intrinsic breast tumor subtypes, race and longterm survival in the Carolina breast cancer study. – Clin Cancer Res 2010, 16(24): 6100-10 doi: 10.1158/1078-0432, CCR-10-1533

104. Rody F., Karn T. et al. – Gene expression of topoisomerase II alfa (TOP2A) by microarray analysis is highly prognostic in estrogen receptor (ER) positive breast cancer. – Breast Cancer Res. Treat., 2009, 113, 3, 457-66.

105. AL-Kuraya K, Novotny H, Bavi P et al. – HER2, TOP2A, CCND1, EGFR and C-MYC oncogene amplification on colorectal cancer. – J. Clin. Pathol., 2007, 60, 768-72.

106. Prasanna Alluri and Lisa Newman. - Basal-like and Triple Negative Breast Cancers: Searching for Positive among Many negatives. – Surg Onojl Clin N Am. 2014 Jul; 23(3): 567-577.

107. Cianfrocca M, Gradishar W. – New molecular classifications of breast cancer. – CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2009; 59(5): 303-313. doi: 10.3322/caac.20029.

108. Visvander Visvader JE, Lindeman GJ. - Cancer stem cells: current status fnd evolving complexities. - Cell Stem Cell. 2012; 10(6): 717-728. doi: 10.1016/j.stem.2012.05.007.

109. Rosen PP. - Rosen's breast pathology. 2nd er. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.

110. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. - Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. - Proc Nati Acad Sci USA. 2001; 98: 10869-10874.

111. Nowell PC. – The clonal evolution of tumor cell populations. – Science. 1976; 194(4260): 23-28. doi: 10.1126/science.959840.

112. Visvader JE. – Keeping abreast of the mammary epithelial hierarchy and breast tumorigenesis. – Genes & Development. 2009;23(22):2563-2577. doi:10.101/gad. 1849509.

113. Mylona E, Giannopoulou I, Fasomytakos E, Nomikov A, Magkou C, Bakarakos P, Nakopoulou L. – The clinicopathologic and prognostic significance of CD44+/CD24(-/low) and CD44-/CD24+ tumor cells in invasive breast carcinoma. – *Human Pathology*. 2008; 39(7): 1096-1102. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01295.
114. Molyneux G, Geyer FC, Magnay F-A, McCarthy A, Kendrick H, Natrajan R, Makrey A, Grigoriadis A, Tutt A, Ashworth A, Reiss-Filho JS, Smalley MJ. –BRCA1 basal-like breast cancers originate from luminal epithelial progenitors and not from basal stem cells. – *Cell Stem Cell*. 2010; 7(3): 403-417. doi: 10.1106/j.stem.2010.07.010.
115. Guiu S, Michiels S, Andre F, Cortes J, Denkert C, Di Leo A, Hennesi BT, Sorlie T, Sotinou C, Turner N, Van de Vijver M, Viale G, Loi S, Reis-Filho JS. – Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. – *Annals of Oncology*. 2012; 23(12): 2997-3006. doi: 10.1093/annonc/mds586.
116. Thiery JP, Acloque H, Huang RYJ, Nieto MA. – Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. – *Cell*. 2009; 1359: 71-890. doi: 10.1016/j.cell.2009/11.007.
117. Palafox M, Ferrer I, Pellegrini P, Vila S, Hernandez-Ortega S, Urruticoechea A, Climent F, Soler MT, Munoz P, Vinos F, Tometsko M, Branstetter D, Dougall WC, Gonzalez-Suarez E. – RANK induces Epithelial-mesenchymal transitions and stemness in human mammary epithelial cells and promotes tumorigenesis and metastasis. – *Cancer Research*. 2012;72(11): 2879-2888. doi: 10.1158/0008-5472.
118. Mantel N, Haenszel W. –Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. – *J. Nat. Cancer Institute*, 1959, 22, 719-48.
119. Livasy CA, Karaca G, Nanda R et al. – Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. – *Mod. Pathol.*, 2006, 19, 264-71.
120. Benbrahim-Tallaa L, Tokar EJ, Diwan BA. – Cadmium malignantly transforms normal human breast epithelial cells into a basal-like phenotype. – *Environ. Health Perspect.*, 2009, 117, 12, 236-40
121. Laakso M., Tanner M., Nilsson J. et al. – Basolumental carcinoma: a new biologically and prognostically distinct entity between basal and luminal breast cancer. – *J. Clin. Cancer Res.*, 2006, 15, 12, 4185-91.

122. Mendelin J, Grayson M, Wallis T, Visscher DW. – Analysis of chromosome aneuploidy in breast carcinoma progression by using fluorescence in situ hybridization. – *Lab. Invest*, 1999, 79, 4, 387-93.

123. Yen IT, Martin MA, Robetorye RS et al. – Clinical validation of an array CGH test for HER2 status in breast cancer reveals that polysomy 17 is a rare event. – *Mod. Pathol.*, 2009, 22, 9, 1169-75.

124. Marzia A. Locatella Giuseppe Curigliano Alexandru Eniub. Extended Adjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Care* 2017;12:152–158.

125. TOP2A amplification in breast cancer is a predictive marker of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy efficacy. Wang J, Xu B, Yuan P, Zhang P, Li Q, Ma F, Fan Y. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Sep;135(2):531-7.