

УДК 61:57 086

Е.А. Новикова<sup>1</sup>, О.В. Костромина<sup>1</sup>, Д.В. Михайлов<sup>1</sup>,  
С.Л. Леонтьев<sup>2</sup>, С.В. Сазонов<sup>1,2</sup>

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup> ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»,  
г. Екатеринбург, Российская Федерация

**Резюме.** *Цель исследования* — определить наличие особенностей структуры возраста у пациенток с различными суррогатными молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы. *Материалы и методы исследования.* В данной работе проведен анализ возрастных особенностей встречаемости молекулярно-биологических подтипов у 499 больных инвазивным раком молочной железы. Все случаи были разделены на 5 молекулярно-биологических подтипов на основе иммуногистохимического исследования рецепторов к гормонам Her2, Ki-67. Средний возраст пациенток составлял 53,4±0,39 года, преобладающей группой были пациентки от 50 до 60 лет (37,2% от общего числа). *Результаты исследования.* У пациенток до 40 лет преобладал тройной негативный подтип (44,8%). Люминальный А подтип преобладал в группах 51–60 лет (более 41,4%) и старше 60 лет (39,7%). Люминальный В (Her2-) подтип в равной степени встречался во всех возрастных группах.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, молекулярно-биологические подтипы, иммуногистохимия, возрастные особенности

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Сазонов Сергей Владимирович

prof-ssazonov@yandex.ru

Дата поступления 11.09.2020 г.

Образец цитирования:

Новикова Е.А., Костромина О.В., Михайлов Д.В., Леонтьев С.Л., Сазонов С.В. Возрастные особенности молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы. Вестник уральской медицинской академической науки. 2020, Том 17, №2, с. 187–192, DOI: 10.22138/2500-0918-2020-17-2-187-192

Проблема рака молочной железы является одной из приоритетных в онкологии. В течение последних 20 лет рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости

сти женского населения и второе место — в структуре смертности. Ежегодно в России регистрируется более 40 000 новых случаев злокачественных новообразований молочной железы. Анализ результатов исследования 2078 раковых опухолей молочной железы за 2015 год показал, что наиболее подвержена риску возникновения раком молочной железы (РМЖ) возрастная группа женщин после 50 лет [1]. При этом отмечается «старение» данной нозологии и ежегодное увеличение удельного веса пациенток старше 70 лет [2]. Старение населения развитых стран, в том числе и России, приводит к росту числа обращения возрастных пациенток с раком молочной железы. Морфологическая верификация и ИГХ-типирование опухолей молочной железы являются стандартом обследования и выполняются всем больным вне зависимости от возраста [3, 4]. В настоящее время отнести опухоль в ту или иную прогностическую группу не представляется возможным без определения рецепторного статуса при помощи иммуногистохимии (ИГХ). Связываемое ранее более агрессивное течение РМЖ у молодых пациенток и более латентное течение у пожилых с возрастом больных в настоящее время находит объяснение в биологических особенностях самих опухолей. Выбор программы лечения РМЖ все больше основывается на биологических характеристиках опухоли. Наиболее важными и имеющими широкое применение в клинической практике маркерами являются рецепторы стероидных гормонов (эстрогена и прогестерона), Ki-67, HER-2/neu. Набор этих факторов позволяет определить прогноз течения заболевания и вероятный ответ опухоли на лечение [5, 6]. Эксперты, участвующие в консенсусах международного масштаба по лечению рака молочной железы, сходятся во мнении о необходимости деления рака молочной железы на различные биологические группы [7,8]. Отмечается более низкая встречаемость HER-2 позитивных опухолей и трижды негативных опухолей, преобладание гормонозависимых опухолей [2].

**Цель исследования** — определить наличие особенностей структуры возраста у пациенток с различными

суррогатными молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы.

### Материалы и методы исследований

Исследовано 499 случаев инвазивного неспецифического типа рака молочной железы (пациентки Городского маммологического центра на базе ГКБ №40, г. Екатеринбург, зав. — проф. С.М. Демидов) с использованием гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) методов на базе патолого-анатомического отделения ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий» (главный врач — проф. С.Л. Леонтьев) на депарафинизированных срезах в автоматической системе Universal Staining System Autosteiner Dako (Дания). Демаскировка антигенных детерминант проводилась в миниавтоклаве Pascal (Dako Cytomation), условия: 10 мин. при 15 psi (121°C) в Target Retrieval Solution (Dako, S1699). Использовали систему визуализации EnVision+ Dual Link System–HRP (Dako, K4061). Антигенреактивные клетки контрастировали хромогенным субстратом (3,3-диаминобензидин в буферном растворе–DAB). Для исследования статуса использовали поликлональные кроличьи античеловеческие C-ErbB-2. Процедуры производились с 15 минутным автоклавированием для поиска индуцированного эпитопа в цитратном исследуемом растворе с pH=7. Связывающая/амплифицирующая система состоит из EnVision™ Systems полимер-ферментного конъюгата (Dako, Denmark) [1]. По результатам исследования формировались базы данных с использованием программы Microsoft Office Excel 2010.

Основываясь на ИГХ определении рецепторов HER2/neu, ER, PR и Ki-67 все исследованные случаи рака молочной железы были разделены на 5

молекулярно-биологических подтипов. Использовалась классификация, согласно рекомендациям ASCO/CAP [9, 10, 11], принятая на конференции в Санкт-Галлене в 2011 году (с уточнением в 2013 году), а также лечебно-ориентированная классификация (St. Gallen, 2015) [12].

### Результаты исследования

Все случаи РМЖ были разделены на 4 группы в соответствии с возрастом пациенток [13]: 1 группа — женщины до 40 лет (n=67) (с сохраненной менструально-овариальной функцией), 2 группа — 41–50 лет (n=115) (возраст пременопаузы), 3 группа — 51–60 лет (n=186) (возраст менопаузы), 4 группа — женщины старше 60 лет (n=131). Средний возраст пациенток составлял 53,4±0,39 года (диапазон от 23 до 85 лет). Преобладающей группой были пациентки 51-60 лет (37,2%). В группе пациенток до 40 лет преобладал тройной негативный подтип (44,8%). Люминальный А подтип встречается в данной группе реже (25,4%). Гормонозависимые (люминальные) опухоли чаще встречались у пациенток старше 40 лет: группе 41–50 (68,7%), 51–60 (69,4%), старше 60 лет (70%). В нашем исследовании Люминальный В (Her2+) и Her2- гиперэкспрессирующий подтипы чаще встречались в группе пациенток 51–60 лет (табл. 1).

### Обсуждение результатов

Среди пациенток, больных раком молочной железы, численно преобладает группа в возрасте от 51 лет и старше. Среди пациенток моложе 40 лет чаще встречается тройной негативный молекулярно-биологический подтип, а в группах от 51 лет и старше — гормонозависимые (Люминальные) опухоли.

Таблица 1

Возрастная структура молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы

Возраст	Люминальный А		Люминальный В Her2-		Люминальный В Her2+		Her2+		Тройной негативный		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<40	17	25,4	19	28,4	0	0,0	1	1,4	30	44,8	67	13,4
41-50	41	35,6	37	32,1	1	0,8	2	1,7	34	29,5	115	23,0
51-60	77	41,4	49	26,4	3	1,6	5	2,7	52	27,9	186	37,2
>60	52	39,6	40	30,4	1	0,7	1	0,7	37	28,6	131	26,2
всего	178	35,6	145	29,0	5	1,0	9	1,8	153	30,6	499	100

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сазонов С.В. Обеспечение качества молекулярно-биологических исследований при диа-гностике рака молочной железы. Екатеринбург, ВУМАН, 2018, 153 с.
2. Петкау В.В., Булавина И.С., Сакаева Д.Д., Страхова Н.В., Сазонов С.В. Возрастные особенности рака молочной железы. Уральский медицинский журнал 2012; 4(96):24-26
3. Leonard R.C., Barrett-Lee P.J., Gosney M.A. et al. Effect of patient age on management decisions in breast cancer: consensus from anational consultation. The Oncologist 2010; 15: 657-664
4. Yancik R., Wesley M.N., Ries L.A. et al. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients age 55 years and older. JAMA 2001; Vol 285(7): 885- 892.
5. Новикова Е.А., Кодинцев А.Н., Сазонов С.В., и др. Экспрессия фермента топоизомераза-II альфа в молекулярно- генетических подтипах рака молочной железы. Вестник уральской медицинской академической науки; 2016, № 4: 30–37.
6. Cianfrocca M., Goldstein L.J. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. The Oncologist 2004; 9: 606-616.
7. Kroger N., Milde-Langosch K., Riethdorf S. et al. Prognostic and predictive effects of immunohistochemical factors in high-risk primary breast cancer patients. Clin Cancer Res 2006; 12(1): 158-168.
8. Арутюнян Е.В., А.А. Бриллиант, Е.А. Новикова, Сазонов С.В. Некоторые закономерности экспрессии иммуногистохимических маркеров на клетках карциномы молочной железы. Уральский медицинский журнал; 2014, №2 (116): 5-8.
9. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann of Oncol 2011; Vol. 22: 1736- 1747
10. Сазонов С.В., Бриллиант А.А., Бриллиант Ю.М. Связь состояния пролиферативных процессов и особенностей рецепторного аппарата опухолевых клеток карциномы молочной железы. Гены и Клетки. 2017. Т.12. №4. С.76-81.
11. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Schwartz J.N. et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J. Clin. Oncol; 2007, № 25: 118–145.
12. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Манихас А.Г. и др. Клинические рекомендации РООМ по диагностике и лечению рака молочной железы. Клинические рекомендации РООМ. Санкт-Петербург. Издательский дом «АБВ-пресс». 2015. 504 с.
13. Шатова Ю.С. Экспрессия топоизомеразы-2α и е-кадгерина при различных подтипах рака молочной железы и репродуктивном статусе больных // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №3. – С.156-159.

## Авторы

Новикова Евгения Александровна  
 ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России  
 Кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии  
 Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3  
 novikova.evgeniya2014@yandex.ru

Костромина Ольга Владимировна  
 ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России  
 Старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии  
 Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3  
 lelya88.70@mail.ru

Михайлов Д.В.  
 ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России  
 Студент лечебно-профилактического факультета  
 Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3  
 hem169@icloud.com

Леонтьев Сергей Леопольдович  
 ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий  
 Директор, доктор медицинских наук, профессор  
 Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. К.Маркса, 20а.  
 ls.04@yandex.ru

Сазонов Сергей Владимирович  
 ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии  
 ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий  
 Заместитель главного врача по науке, доктор медицинских наук, профессор  
 Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3  
 prof-ssazonov@yandex.ru

*E.A. Novikova*<sup>1</sup>, *O.V. Kostromina*<sup>1</sup>, *D.V. Mikhailov*<sup>1</sup>,  
*S.L. Leontiev*<sup>2</sup>, *S.V. Sazonov*<sup>1,2</sup>

## AGE FEATURES OF MOLECULAR-BIOLOGICAL SUBTYPES OF BREAST CANCER

<sup>1</sup> FSBEI HE «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>2</sup> GAUZ SO «Institute of Medical Cell Technologies», Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract. Aim.** The aim of the study was to determine the presence of peculiarities of the age structure in patients with various surrogate molecular biological subtypes of breast cancer.

**Materials and research methods.** This work analyzes the age-related characteristics of the occurrence of molecular biological subtypes in 499 patients with invasive breast cancer. All cases were divided into 5 molecular biological subtypes based on immunohistochemical studies of hormone receptors, Her2, Ki-67. The average age of the patients was 53.4±0.39 years, the predominant group was patients from 50 to 60 years (37.2% of the total).

**Research results.** In patients under 40 years old, the triple negative subtype prevailed (44.8%). Luminal A subtype prevailed in the groups 51-60 years old (more than 41.4%) and over 60 years old (39.7%). Luminal B (Her2-) subtype was equally found in all age groups.

**Keywords:** breast cancer, molecular biological subtypes, immunohistochemistry, age characteristics

---

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Sergey V. Sazonov

prof-ssazonov@yandex.ru

Received 11.09.2020

For citation:

Novikova E.A., Kostromina O.V., Mikhailov D.V., Leontiev S.L., Sazonov S.V. Age features of molecular-biological subtypes of breast cancer. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2020, Vol. 17, no. 2, pp. 187–192. DOI: 10.22138/2500-0918-2020-17-2-187-192 (In Russ)

---

The problem of breast cancer is one of the priorities in oncology. Over the past 20 years, breast cancer (BC) has been ranked first in the structure of cancer incidence in the female population and second in the structure of mortality. More than 40,000 new cases of breast malignant neoplasms are registered in Russia every year. Analysis of the results of a study of 2078 breast cancer tumors in 2015 showed that the age group of women after 50 years is most at risk of developing breast cancer (BC) [1]. At the same time, there is an “aging” of this nosology and an annual increase in the proportion of patients over 70 years old [2]. The

aging of the population of developed countries, including Russia, leads to an increase in the number of elderly patients with breast cancer. Morphological verification and IHC-typing of breast tumors are the standard of examination and are performed in all patients regardless of age [3, 4]. Currently, it is not possible to assign a tumor to one or another prognostic group without determining the receptor status using immunohistochemistry (IHC). The previously associated more aggressive course of breast cancer in young patients and a more latent course in the elderly with the age of patients is currently being explained in the biological characteristics of the tumors themselves. The choice of a treatment program for breast cancer is increasingly based on the biological characteristics of the tumor. The most important and widely used markers in clinical practice are receptors for steroid hormones (estrogen and progesterone), Ki-67, HER-2 / neu. A set of these factors makes it possible to determine the prognosis of the course of the disease and the probable response of the tumor to treatment [5, 6]. Experts participating in international consensus on the treatment of breast cancer agree on the need to divide breast cancer into different biological groups [7,8]. There is a lower incidence of HER-2 positive tumors and triple negative tumors, the prevalence of hormone-dependent tumors [2].

### Aim

The aim of the study was to determine the presence of peculiarities of the age structure in patients with various surrogate molecular biological subtypes of breast cancer.

### Materials and research methods

499 cases of invasive nonspecific type of breast cancer were investigated (patients of the City Breast Center on the basis of City Clinical Hospital No. 40, Yekaterinburg, Head — Prof. S.M. Demidov) using histological and immunohistochemical (IHC) methods based on the pathological and anatomical department GAUZ SO «Institute of Medical Cell Technologies» (chief physician — prof. S. L. Leontiev) on dewaxed sections in the automatic system Universal Staining System Autosteiner Dako (Denmark). Unmasking of antigenic determinants was carried out in a Pascal mini-autoclave (Dako Cytomation), conditions: 10 min. at 15 psi (121 °C) in Target Retrieval Solution (Dako, S1699). We used the

EnVision + Dual Link System – HRP imaging system (Dako, K4061). Antigen-reactive cells were contrasted with a chromogenic substrate (3,3-diaminobenzidine in buffer solution — DAB). To study the status, polyclonal rabbit anti-human C-ErbB-2 was used. The procedures were carried out with 15 minutes autoclaving to search for the induced epitope in the citrate test solution with pH=7. The binding/amplification system consists of an EnVision™ Systems polymer-enzyme conjugate (Dako, Denmark) [1]. Based on the research results, databases were formed using Microsoft Office Excel 2010.

Based on the IHC determination of the HER2/neu, ER, PR and Ki-67 receptors, all investigated breast cancer cases were divided into 5 molecular biological subtypes. The classification was used according to the ASCO/CAP recommendations [9, 10, 11], adopted at the conference in St. Gallen in 2011 (with clarification in 2013), as well as a treatment-oriented classification (St. Gallen, 2015) [12].

### Research results

All breast cancer cases were divided into 4 groups according to the age of the patients [13]: group 1 — women

under 40 years old (n = 67) (with preserved menstrual-ovarian function), group 2 — 41–50 years old (n = 115) (premenopausal age), group 3 — 51–60 years (n = 186) (menopause age), group 4 — women over 60 years old (n = 131). The mean age of the patients was 53.4±0.39 years (range 23 to 85 years). The predominant group was patients 51-60 years old (37.2%). In the group of patients under 40 years old, the triple negative subtype prevailed (44.8%). Luminal A subtype is less common in this group (25.4%). Hormone-dependent (luminal) tumors were more common in patients over 40 years old: group 41-50 (68.7%), 51–60 (69.4%), over 60 years old (70%). In our study, Luminal B (Her2 +) and Her2-overexpressing subtypes were more common in the group of patients aged 51–60 years (Table 1).

### The discussion of the results

Among patients with breast cancer, the group aged 51 and older predominates. Among patients under 40 years of age, the triple negative molecular biological subtype is more common, and in groups from 51 years of age and older, hormone-dependent (Luminal) tumors are more common.

Table 1  
Age structure of molecular biological subtypes of breast cancer

Age	Luminal A		Luminal B Her2-		Luminal B Her2+		Her2+		Triple negative		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<40	17	25,4	19	28,4	0	0,0	1	1,4	30	44,8	67	13,4
41-50	41	35,6	37	32,1	1	0,8	2	1,7	34	29,5	115	23,0
51-60	77	41,4	49	26,4	3	1,6	5	2,7	52	27,9	186	37,2
>60	52	39,6	40	30,4	1	0,7	1	0,7	37	28,6	131	26,2
Total	178	35,6	145	29,0	5	1,0	9	1,8	153	30,6	499	100

### REFERENCES

- Sazonov S.V. Quality assurance of molecular biological research in the diagnosis of breast cancer. Yekaterinburg, VUMAN, 2018, 153 p. (In Russ.)
- Petkau V.V., Bulavina I.S., Sakaeva D.D., Strakhova N.V., Sazonov S.V. Age features of breast cancer. Ural Medical Journal 2012; 4 (96): 24-26. (In Russ.)
- Leonard R.C., Barrett-Lee P.J., Gosney M.A. et al. Effect of patient age on management decisions in breast cancer: consensus from anational consultation. The Oncologist 2010; 15: 657-664
- Yancik R., Wesley M.N., Ries L.A. et al. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients age 55 years and older. JAMA 2001; Vol 285 (7): 885-892.
- Novikova EA, Kodintsev AN, Sazonov SV, et al. Expression of the enzyme topoisomerase-II alpha in molecular genetic subtypes of breast cancer. Bulletin of the Ural Medical Academic Science; 2016, no. 4: 30–37. (In Russ.)
- Cianfrocca M., Goldstein L.J. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. The Oncologist 2004; 9: 606-616.
- Kroger N., Milde-Langosch K., Riethdorf S. et al. Prognostic and predictive effects of immunohistochemical factors in high-risk primary breast cancer patients. Clin Cancer Res 2006; 12 (1): 158-168.
- Arutyunyan E.V., A.A. Brilliant, E.A. Novikova, S.V. Sazonov Some patterns of expression of immunohistochemical markers on breast carcinoma cells. Ural Medical Journal; 2014, no.2 (116): 5-8. (In Russ.)
- Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann of Oncol 2011; Vol. 22: 1736-1747
- Sazonov SV, Brilliant AA, Brilliant Yu.M. Relationship between the state of proliferative processes and the peculiarities of the receptor apparatus of breast carcinoma tumor cells. Genes and Cells. 2017.T.12. No. 4. S.76-81. (In Russ.)
- Wolff A.C., Hammond M.E.H., Schwartz J.N. et al. American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J. Clin. Oncol; 2007, no. 25: 118–145.

12. Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Manikhas A.G. and other Clinical guidelines of the ROOM for the diagnosis and treatment of breast cancer. Clinical guidelines ROOM. St. Petersburg. Publishing house «ABV-press». 2015. 504 p. (In Russ.)

13. Shatova Yu.S. Expression of topoisomerase-2 $\alpha$  and e-cadherin in different subtypes of breast cancer and the reproductive status of patients. Modern problems of science and education. - 2015. - No. 3. - S. 156-159. (In Russ.).

---

#### Authors

Evgeniya A. Novikova

Ural State Medical University

Candidate of Biological Sciences, Senior Lecturer of the Department of Histology, Cytology and Embryology

Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, st. Repin, 3  
novikova.evgeniya2014@yandex.ru

Olga V. Kostromina

Ural State Medical University

Senior Lecturer, Department of Histology, Cytology and Embryology

Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, st. Repin, 3  
lelya88.70@mail.ru

Dmitry V. Mikhailov

Ural State Medical University

Student of the medical and preventive faculty

Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, st. Repin, 3  
hem169@icloud.com

Sergey L. Leontiev

GAUZ SO Institute of Medical Cell Technologies

Director, Doctor of Medical Sciences, Professor

Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, st. K. Marks, 20a

ls.04@yandex.ru

Sergey V. Sazonov

Ural State Medical University, Department of Histology, Cytology and Embryology

GAUZ SO Institute of Medical Cell Technologies

Deputy Chief Physician for Science, Doctor of Medical Sciences, Professor

Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, st. Repin, 3  
prof-ssazonov@yandex.ru