

С.М. Грибач
Н.В. Бородай
В.Ф. Чехун

Інститут експериментальної
патології, онкології
і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: рак молочної залози, похилий вік, клінічні та біологічні особливості, метаболічний синдром.

КЛІНІКО-БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ

Резюме. Наведено огляд літератури щодо клінічних та біологічних особливостей раку молочної залози у хворих похилого віку. Показано роль метаболічного синдрому для перебігу та прогнозу захворювання. Проаналізовано методи лікування та виживаність цього контингенту хворих.

Рак молочної залози (РМЗ) займає одне з перших місць у захворюваності жінок злоякісними пухлинами; в усьому світі частота РМЗ має тенденцію до зростання. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України [13], інтенсивний показник захворюваності в 2009 р. — 19,6%, показник захворюваності на 100 тис. населення — 33,5. Захворюваність на РМЗ має 2 піки: 1-й припадає на вікову групу 40–45 років (пременопаузальний РМЗ), 2-й — після 50–55 років (постменопаузальний РМЗ). Вважають [9], що ризик захворіти на РМЗ після 65 років у 150 разів перевищує такий у осіб молодших 30 років. В Україні захворюваність на РМЗ жінок у віці 40–45 років становить 61,4, у віці 50–55 років — 120,0 осіб на 100 тис. населення. Смертність у цих вікових групах становить 17,2 та 49,7 відповідно. Останнє можна пояснити тим, що жінки похилого віку, хворі на РМЗ, звертаються у спеціалізовані лікувальні установи, коли захворювання має розповсюджений характер. Демографічні зміни у сучасному суспільстві, які проявляються «постарінням» населення, підвищують актуальність проблеми діагностики і лікування РМЗ у хворих похилого віку.

Вважають [29], що поняття «похилий вік» має ґрунтуватися швидше на фізіологічній еволюції, ніж на хронологічному віці. Згідно з класифікацією, яка прийнята Європейським регіональним бюро ВООЗ (Київ, 1963), похилий вік — від 60 до 74 років, старечий — від 75 до 89, від 90 і старші — вік довгожителів. У клінічній онкології до людей похилого віку відносять пацієнтів від 70 років і старших.

Для оцінки і прогнозу перебігу РМЗ використовують традиційні критерії: розмір пухлини, форму та темп її росту, локалізацію в молочній залозі, наявність регіонарних і віддалених метастазів, гістологічний тип і ступінь диференціювання. Для оцінки біологічної агресивності РМЗ зараз враховують багато різних чинників: експресію рецепторів до естрогенів, прогестерону та епідермального фактору росту (ЕФР); p-53, Ki-67, bcl-2, секрецію Ps2-протеїну, рівень катепсину D, ЕФР, активність ангіогенезу та інші [16]. Найбільш вивченими факторами прогнозу є рецептори до естрогенів та прогестерону (РЕ, РП), а також рецептор ЕФР-HER/2neu, методики визна-

чення яких вже знайшли стандартне застосування в клініці [4, 6, 10, 17].

Останнім часом широкого використання набуває молекулярно-генетична класифікація РМЗ, яка поєднує в собі молекулярно-біологічні та генетичні характеристики пухлини [40, 65, 71]. Усі пухлини молочної залози за молекулярно-біологічними характеристиками ділять на 2 великі групи: люмінальний і базальний тип. Базальний тип, або тричі негативний, РМЗ характеризується негативним рецепторним (РЕ-, РП-, HER-2/neu-) статусом і є найбільш несприятливим варіантом щодо прогнозу загальної та безрецидивної виживаності. Пухлини люмінального підтипу А мають позитивний статус рецепторів стероїдних гормонів і негативний HER-2/neu-статус (РЕ+, РП+, HER-2/neu-). При цій формі РМЗ має місце більш сприятливий перебіг і прогноз [4]. Люмінальний підтип В характеризується позитивним HER-2/neu-статусом і будь-яким статусом рецепторів стероїдних гормонів і є менш сприятливий відносно прогнозу. Пухлини з люмінальним підтипом А частіше зустрічаються у хворих похилого віку, а базальний тип — у більш молодих пацієнток [4, 20]. За результатами 15-річного спостереження в США хворих на РМЗ, виявили, що існують відмінності в етіології, морфології, а також молекулярно-біологічні особливості пухлин у пацієнток молодого і похилого віку. Визначення впливу молекулярно-біологічних особливостей на клінічний перебіг РМЗ у хворих пременопаузального та постменопаузального віку дало можливість прогнозувати клінічний перебіг захворювання та відповідь на гормональну й хіміотерапію (ГТ, ХТ) у кожній пацієнтки [25, 34, 41].

Розмір пухлини є важливим фактором, за допомогою якого можна прогнозувати перебіг захворювання та оцінювати його агресивність: чим більша за розміром первинна пухлина, тим гірший перебіг захворювання. Слід зауважити, що цей показник має прогностичне значення [37] навіть серед пацієнток із пухлинами, розмір яких становить 1 см і менше. Було показано [34, 43, 45, 59, 64], що більші за розміром пухлини частіше виявляють у групі пацієнток похилого віку. Але в інших (хоча і менш численних)

дослідженнях [43, 70] не виявлено суттєвих відмінностей у розмірах пухлин хворих різних вікових груп.

Гістологічний тип. Перебіг злоякісного захворювання чи не найбільшою мірою залежить від морфологічних характеристик пухлини. Відомо, зокрема, що інвазивний часточковий РМЗ рідше метастазує у порівнянні з інвазивним протоковим; медулярний РМЗ також має більш сприятливий прогноз у порівнянні з інвазивним протоковим РМЗ [25, 42]. При аналізі гістологічного типу РМЗ у хворих похилого віку було показано, що протоковий рак зустрічається частіше у пацієнток похилого віку, ніж у пацієнток молодого віку [57, 64]. За іншими відомостями [59, 67, 70], у групах хворих похилого віку й більш молодих не виявлено відмінностей щодо розподілу за гістологічним типом РМЗ. Отже, однозначної відповіді про переважання того чи іншого гістологічного типу РМЗ у хворих різних вікових груп дотепер немає.

Статус регіонарних лімфатичних вузлів (РЛВ). Однією з найважливіших характеристик пухлин є наявність метастазів в РЛВ або віддалених від пухлини органах: із збільшенням кількості РЛВ, уражених метастазами, знижується безрецидивна та загальна виживаність [19, 46, 47]. У більшості досліджень [51, 57, 64] показано, що у хворих похилого віку частіше виявляють уражені метастазами РЛВ. Але існують повідомлення [59], що кількість хворих на РМЗ з метастазами в РЛВ у віці до 67 років і більше 67 років була однаковою.

Рецептори стероїдних гормонів. Виникнення РМЗ — багатостадійний процес, в якому є фази ініціації та промоції [5, 8]. При розвитку РМЗ промоція пов'язана з дією стероїдних гормонів — естрогенів [5, 8], основним джерелом яких у репродуктивному віці є яєчники та наднирники, а в постменопаузальному — жирова тканина. Показано, що для нормального клітинного поділу та диференціювання, розвитку та функціонування молочної залози необхідна узгоджена дія естрогенів, андрогенів, прогестинів, глюкокортикоїдів, тропних гормонів гіпофізу, інсуліну [53]. На сьогоднішній день основною гіпотезою щодо механізму впливу гормонів на клітини РМЗ є: в естроген-позитивних пухлинах естрогени підсилюють клітинну проліферацію, що веде до збільшення кількості помилок при реплікації ДНК [73]. Відомо, що пухлини молочної залози, які містять один або обидва рецептори стероїдних гормонів (РЕ, РП), мають більш сприятливий клінічний перебіг, ніж рецептор-негативні [27, 23, 36]. Існує кореляція між експресією рецепторів стероїдних гормонів у пухлинах і менопаузальним статусом хворих на РМЗ. Найвищий рівень РЕ та РП спостерігали у хворих у віці більше 60 років [6, 11, 12, 43, 45, 55, 64, 68, 69]. Але є дослідження, в яких не виявлено відмінностей щодо рецепторного статусу пухлин у жінок похилого віку та більш молодих пацієнток із РМЗ [61, 67]. Загалом, більшість дослідників вважають, що у хворих похилого віку частіше спостерігають естроген-позитивні пухлини, ніж у більш молодих пацієнток.

Антиген HER-2/neu — трансмембранний тирозинкіназний рецептор ЕФР є важливим прогностичним фактором для РМЗ [22, 66]. При РМЗ ампліфікація відповідного гена та/або гіперекспресія білка HER-2/neu виявляється в 20–40% випадків та асоціюється з поганим прогнозом як за наявності регіонарних метастазів, так і за їх відсутності [3, 14]. Крім того, експресія HER-2/neu відіграє важливішу роль, ніж інші фактори, у прогнозі та терміні виникнення рецидивів РМЗ. Також відомо, що пухлини з гіперекспресією HER-2/neu мало реагують на ГТ, але чутливі до ХТ певними препаратами [28]. Хоча гіперекспресія HER-2/neu приблизно в 50% випадків РМЗ асоціюється з РЕ+ фенотипом пухлини, відзначають низьку ефективність антиестрогенової терапії у таких пацієнток [28, 62]. Виявлено значну кореляцію між збільшенням кількості копій *HER-2/neu*, рецидивом хвороби та низькими показниками виживаності у хворих молодших 65 років. Гіперекспресія *HER-2/neu* частіше зустрічається у пацієнток більш молодого віку, чим можна пояснити більш агресивний перебіг захворювання. У старших вікових групах хворих на РМЗ більше пухлин з відсутністю HER-2/neu [7, 12, 26]. Водночас не виявлено зв'язку між ампліфікацією *HER-2/neu* та віком хворих на РМЗ. Незважаючи на велику кількість досліджень, які оцінюють вплив порушень *HER-2/neu* на перебіг РМЗ, питання щодо його прогностичної значимості у хворих похилого віку залишається відкритим.

Супутня патологія також впливає на перебіг захворювання, а у людей похилого віку вона зустрічається частіше. У хворих на РМЗ похилого віку переважають захворювання органів серцево-судинної системи, печінки та жовчного міхура, опорно-рухового апарату, порушення вуглеводного обміну. Виявлено деякі ендокринно-обмінні особливості, на тлі яких розвивається РМЗ в молодому (38–47 років) й у похилому (51–72 роки) віці [2]. У хворих похилого віку частіше спостерігають діабет, ожиріння, гіпертензію і гінекологічні розлади, у той час як у хворих молодшого віку в анамнезі частіше зустрічаються доброякісні пухлини та гіперплазії молочної залози, кісти яєчника та пухлини інших органів [38, 39]. У дослідженні [18] показано, що 24% пацієнток похилого віку страждали на ожиріння, 18% — на гіпертонічну хворобу, у 8% спостерігали комбінацію цих захворювань; цукровий діабет 2-го типу виявляли у 7%, а його комбінацію з гіпертонічною хворобою — у 3% випадків. Подібні дані наведено і в інших публікаціях [13, 67].

Останнім часом увагу дослідників привертає метаболічний синдром (МС). Це обумовлено з одного боку значним поширенням даного симптомокомплексу в популяції (переважно серед осіб похилого віку), а з іншого тим, що МС може бути фактором ризику розвитку ряду онкологічних захворювань, у тому числі і РМЗ. Частота виникнення МС у хворих похилого віку становить 56% [24]. МС включає центральне ожиріння, цукровий діабет, порушення лі-

підного обміну, артеріальну гіпертензію [1]; пригнічує імунологічну реактивність, протипухлинну резистентність, супроводжується більш вираженими ушкодженнями ДНК, впливає на процеси ангиогенезу та метастазування, а також на індукцію додаткової, асоційованої з порушенням вуглеводного обміну, коморбідності, включаючи серцево-судинну і ниркову патології [44, 48]. Ожиріння розглядають як фактор ризику розвитку РМЗ, а також одну з головних причин порушення репродуктивної системи у жінок [60]. Відомо, що жирова тканина виконує не тільки фізіологічні функції (зберігання енергії, регуляція теплообміну та захист), а й виступає як своєрідна залоза, бере участь у ауто-, пара- та ендокринній регуляції, проліферації клітин [50]. Адипоцити секретують велику кількість речовин, дія яких обумовлює різні біологічні ефекти, у тому числі потенційно канцерогенні. Зокрема, у жировій тканині відбувається утворення та обмін стероїдних гормонів [54] за рахунок дії ферментів: ароматази, деяких гідроксистероїддегідрогеназ та стероїд-5 α -редуктаз. Найбільш вагомим є роль ароматази в період менопаузи, коли продукція естрогенів та прогестерону в яєчниках суттєво знижується. Було продемонстровано також, що лептин сприяє розвитку РМЗ у жінок з ожирінням шляхом збільшення рівня естрогенів у тканині молочної залози [50]. У хворих на РМЗ наявність МС може погіршувати прогноз та перебіг захворювання [21].

Важливу роль у перебігу та прогнозі відіграють антропометричні показники, які вказують на певні функціональні та метаболічні особливості організму. При цьому, на відміну від багатьох функціональних показників, які можуть зазнавати значних коливань навіть протягом доби, антропометричні параметри мають більшу стабільність. У цьому плані вони є інформативними для характеристики метаболічних особливостей організму. Одним із таких показників є великий плід. Народження великого плоду розглядають як ознаку ранніх ендокринно-обмінних порушень (зокрема зниження толерантності до вуглеводів і гіперінсулінемії), що призводить надалі до формування умов, які сприяють розвитку злоякісних пухлин. Пологи великим плодом (масою більше 4,0–4,5 кг) належать до критеріїв, за допомогою яких можна виявляти переддіабетичний стан. Наявність пологів великим плодом в анамнезі частіше відзначають у жінок, що захворіли на РМЗ у постменопаузальному віці [2]. Крім того, доведено, що наявність надлишку маси тіла погіршує прогноз у хворих на РМЗ. Отже, цілком ймовірним є безпосередній, через надлишок маси тіла, вплив метаболічних порушень (у тому числі гіперінсулінемії, гіперліпідемії та ін.) на виникнення, перебіг та прогноз РМЗ у цього контингенту.

ЛІКУВАННЯ

Враховуючи, що хворі похилого віку мають цілий ряд клінічних та біологічних особливостей, діагностична та лікувальна тактика повинна бути строго індивідуалізована з урахуванням останніх та наявності

ті супутньої патології. Рекомендації щодо лікування таких хворих суперечливі — від максимально радикального підходу до вкрай стриманого [14, 15, 18, 32]. Хірургічне, променеве, хіміотерапевтичне лікування або комбінації цих методів застосовують залежно від ступеня поширеності РМЗ. При хірургічному лікуванні у хворих похилого віку найчастіше проводять органозберігаючі операції [35, 64, 67]. Це обумовлено, у першу чергу, наявністю супутньої патології, яка впливає на перебіг післяопераційного періоду [52, 72].

Традиційно ГТ частіше застосовують у жінок старших 35 років. Так, у жінок у віці 36–40 років ГТ застосовували у 7,4% випадків; 41–45 років — у 14,9%; 45–50 років — у 20,1%, тоді як молоді жінки частіше одержують ХТ або ХТ разом з ГТ [56, 30, 33]. Однак ХТ набуває все більшого застосування й у хворих похилого віку [31]. Арсенал хіміотерапевтичних препаратів, яким сьогодні озброєні онкологічні лікувальні заклади, дозволяє диференційно підійти до лікування. З метою максимально ефективної терапії необхідно враховувати декілька ключових моментів: стан хворого, біологічні особливості пухлини та механізм дії протипухлинного препарату.

Отже, на теперішній час більшості хворих похилого віку проводять органозберігаючі операції та застосовують ГТ, меншою мірою — ад'ювантну поліхіміотерапію. Це обумовлено, насамперед, наявністю супутньої патології, а також біологічними особливостями пухлини.

Вживаність хворих є важливою характеристикою клінічного перебігу захворювання. На конференції ASCO у 2001 р. повідомлялося [37], що 5-річна виживаність хворих віком 75 років і старших була достовірно нижчою, ніж у більш молодих пацієнтів при ранніх стадіях РМЗ, але не було виявлено відмінностей щодо цього показника при III–IV стадії захворювання. Автор пояснював високу смертність у літніх пацієнток застосуванням менш інтенсивних методів локального лікування і неадекватною ХТ, оскільки у цій групі проведенню лікувальних заходів у повному обсязі заважає супутня патологія.

Аналіз 5-річної виживаності хворих похилого віку залежно від обсягу оперативного втручання показав, що 5-річна виживаність після мастектомії з паховою лімфаденектомією становила 46%, після мастектомії — 60%, а серед неоперованих хворих даний показник становив 45% [16]. За наявності метастазів в РЛВ (T1-3 N1 M0) виживаність після радикальної мастектомії становила 56%, а серед неоперованих хворих — 45%. Встановлено, що у хворих 70 років і старших за відсутності метастазів у РЛВ 5- та 10-річна виживаність суттєво не відрізняється при оперативному лікуванні та при застосуванні тільки ГТ [2, 63].

При дослідженні 5-річної виживаності залежно від віку показано, що при I стадії захворювання у групах хворих 50–64 років вона становила 94,8%; 65–74 років — 95,1%; 75–84 років — 93,6%; 85 років і старших — 82,0%; при II стадії — 82,5; 80,8; 79,1 і 68,5% відповідно; при III стадії — 58,4; 55,1; 53,7 і 34,5% відповідно; при IV стадії — 20,6; 15,6; 20,7 і 24,9% від-

повідно. Отже, виживаність хворих при I–III стадії РМЗ знижувалася із збільшенням віку, при IV стадії подібного феномену не виявлено. Автор пояснює такі результати зниженням обсягу хірургічного лікування та менш інтенсивними схемами ХТ.

У деяких дослідженнях для характеристики перебігу захворювання використовують такі поняття, як «спостережувана» та «очікувана» виживаність. Спостережувана виживаність — співвідношення кількості хворих, що пережили контрольний строк, до хворих, взятих до спостереження; виражається у відсотках. Слід зауважити, що спостережувана виживаність розраховується незалежно від причини смерті хворого, у зв'язку із чим відображає динаміку загальної летальності. Очікувана виживаність визначається за таблицею дожиття залежно від статі, віку, місця проживання та дати встановлення діагнозу [49]. На основі бази даних SEER досліджували [43, 49, 51] спостережувану та очікувану виживаність у різних вікових групах (50–70 років) хворих на РМЗ, враховуючи розмір пухлини та стан РЛВ. Спостережувана виживаність поступово наближувалася до очікуваної у віці 70 років, а у віковій групі 70–74 років спостережувана та очікувана виживаність були однаковими [49, 51]. У пацієнтів віком 75 років або старших без метастазів у РЛВ і/або з пухлинами до 2 см спостережувана виживаність перевищувала очікувану. У хворих з метастатично ураженими РЛВ спостережувана виживаність була нижчою, ніж очікувана, хоча відмінність між ними поступово зменшувалася із збільшенням віку пацієнток. Відносна 8-річна виживаність у хворих похилого віку з 1–3 ураженими РЛВ зростала з віком. При дослідженні бази даних Сан-Антоніо [58] було відмічено, що для пацієнток без метастазів у РЛВ 5-річна спостережувана виживаність у віці 55–64 років становила 90,0%; 65–74 років — 95,0%; 75–84 років — 85,0%, 85 років і старших — 74,0%. Спостережувана виживаність для пацієнток з метастазами в РЛВ була завжди нижчою, ніж очікувана. Таким чином, за даними різних досліджень, результати виживаності хворих на РМЗ похилого віку неоднозначні. Це можна пояснити тим, що при аналізі виживаності в різних вікових групах враховуються не всі фактори, які впливають на цей показник.

ВИСНОВКИ

1. Провівши аналіз даних літератури стосовно клінічних та біологічних особливостей РМЗ у хворих похилого віку, можна зробити висновок, що дотепер відсутня однастижна точка зору щодо цієї проблеми, хоча більшість дослідників схиляється до думки про менш агресивний перебіг захворювання у цієї категорії пацієнток порівняно з пацієнтками молодшого віку.

2. Оскільки все більшу увагу привертає МС, частота виникнення якого у людей похилого віку сягає 56%, необхідно враховувати і його вплив на перебіг РМЗ, в зв'язку з чим треба спрямовано оптимізувати існуючі стандарти лікування цього контингенту.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Анцифиров МБ.** Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. Москва: Медицина, 2000: 53–61.
2. **Берштейн ЛМ, Дильман ВМ.** Прогноз у больных раком молочной железы, в анамнезе которых роды крупным плодом. *Вопр онкол* 1984; **27** (6): 54–8.
3. **Бондар ГВ, Думанський ЮВ, Яковець ЮІ та ін.** Особливості морфології та гормонального статусу раку молочної залози в літньому віці. В: *Мат наук-практ конф «Лікування онкологічних хворих похилого віку»*. Київ, 2002: 46.
4. **Бондар ГВ, Скочиляс ТЛ, Садаков ІС.** Маркери прогнозу, гормональної та лікарської чутливості раку молочної залози. *Запорізький мед ж* 2002; **5**: 58–61.
5. **Волченко ПП, Франк ГА.** Комплекс морфологических и прогностических факторов при раке молочной железы. *Пособие для врачей*. Москва: Медицина, 2000. 214 с.
6. **Довженко СП, Расса Х, Захарцева ЛМ та ін.** Деякі фактори ризику розвитку раку молочної залози й прогнозу плинності захворювання в пацієнток з України. *Лік справа* 2007; (7): 61–4.
7. **Загрекова ЕИ, Мещеряков АА.** Лекарственное лечение рака молочной железы. *Рос мед ж* 2002; **10** (14): 605–608.
8. **Зайратьянц ОВ, Колобов СВ, Акоюн КВ и др.** Особенности экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER-2 клетками рака молочной железы. *Арх патол* 2004; **5**: 9–12.
9. **Имянитов ЕН, Хансон КП.** Молекулярная онкология: клинические аспекты. С-Пб: ИД СПбМАПО, 2007. 212 с.
10. **Кушлинский НЕ, Герштейн ЕС.** Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического «поведения» рака молочной железы. *Вестн РАМН* 2001; **9**: 65–70.
11. **Летягин ВП, Кершов РА, Иванов ВМ, Крылова МО.** Современные проблемы течения, лечения и прогноза рака молочной железы. *Серия онкология*. Москва: Медицина, 1989; **4**: 61 с.
12. **Личиницер МР.** Гормонотерапия рака молочной железы: *Мат 5 рос конф*. Москва, 2001: 23–4.
13. *Національний канцер-реєстр*. Київ 2009; www.ucr.gs.com.ua.
14. **Лукашина МИ, Глухова ЕИ, Шутова ЛГ и др.** Экспрессия Her-2(neu), Ki-67 и плоидность при раке молочной железы. *Арх патол* 2003; **65**: 25–9.
15. **Орел НФ.** Рак молочной железы — потенциально излечимое хроническое заболевание. Москва 2008; www.Rosoncweb.
16. **Садаков ИЕ, Смирнов ВН, Полинчук ДВ, Скочиляс ТЛ.** Значение прогностических факторов опухоли в выборе тактики лечения больных раком молочной железы. *Новоутворення* 2010; **5**: 56–61.
17. **Семиглазов ВФ, Слоним АА, Шницер АВ.** Рак молочной железы: хирургическое лечение больных пожилого возраста. *Лечащий доктор* 1998; **2**: 23–5.
18. **Семиглазов ВФ, Канаев СВ, Пожарский КМ.** Органосохраняющее лечение ранних стадий инвазивного рака молочной железы (pT1-2NOMO). *Метод указ*. С-Пб: ИД СПбМАПО, 2001. 56 с.
19. **Слонимская ЕМ, Перельмутер ВМ, Завьялова МВ.** Прогнозирование лимфогенного метастазирования и результат заболевания больных раком молочной железы. *Маммология* 2007; **1**: 43–4.
20. **Широкий ВП, Летягин ВП, Кушлинский НЕ, Герштейн ЕС.** Биологические основы использования рецептора HER2- neu в оценке прогноза и лечения больных раком молочной железы. *Маммология* 2006; **1**: 80–3
21. **Щепотін ІБ, Зотов ОС, Любота РВ, Любота П.** Клінічні та лабораторні показники синдрому інсулінорезистентності, як фактори прогнозу перебігу раку молочної залози. *Наук вісн Нац мед універ ім. О.О. Богомольця* 2009; **2**: 168–73.

22. Эллиниди ВН, Аникеева НВ, Гончарова ОА, Новик ВИ. Возможности определения рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухолях рака молочной железы на цитологических мазках. *Вопр онкол* 2004; **3**: 355–6.
23. Allegra C, Aberle DR, Ganschow P. National Institutes of Health State-of-the-science conference statement: Diagnosis and management of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 2010; **102**: 161–9.
24. Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, *et al.* Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; **20**: 41–8.
25. Alberg AJ, Singh S. Epidemiology of breast cancer in older women: implications for future healthcare. *Drug Aging* 2001; **18**: 761–72.
26. Al-Ahwal MS. HER-2 positivity and correlations with other histopathologic features in breast cancer patients — hospital based study. *J Pak Med Assoc* 2006; **56** (2): 65–8.
27. Arpino G, Weiss H, Lee A. Estrogen receptor positive (ER+), progesterone receptor negative (PgR-) breast cancer: new insights into molecular mechanisms and clinical implications. *Breast cancer research and treatment. 27th Ann San Antonio Breast Cancer Symp* 2004; **88**: 105.
28. Arteaga CL. ERBB receptors in cancer: signaling from the inside. *Breast Cancer Res* 2011; **13** (2): 304.
29. Balducci L. The geriatric cancer patient: equal benefit from equal treatment. *Cancer Control* 2001; **8**: 27–8.
30. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000; **5**: 224–37.
31. Balducci L, Extermann M. Difficulties in treating older patients with cancer. *J Oncol Pract* 1998; **2**: 15–8.
32. Balducci L, Yates J. General guidelines for management of older patients with cancer. *Oncology* 2000; **14**: 221–7.
33. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, *et al.* Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003; **21** (10): 1973–9.
34. Bates T, Fennessy M, Riley DL. Breast cancer in the elderly: surgery improves survival. The results of a Cancer Research Campaign. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; **20** (384): 1533–40.
35. Baum M. The ATAC (Arimidex, tamoxifen, alone or in combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal women: ATAC Trialists' Group. *Breast Cancer Res Treat* 2001; **69**: 210.
36. Bemoux A, de Cremoux P, Laine-Bidron C. Estrogen receptor negative and progesterone receptor positive primary breast cancer: pathological characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res Treat* 1998; **49** (3): 219–25.
37. Bernstein V, Truong P, Speers C. Breast cancer biology, treatment, and survival in elderly women. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; **20**: 247.
38. Caan BJ, Kwan ML, Hartzell G, *et al.* Pre-diagnosis body mass index, post-diagnosis weight change, and prognosis among women with early stage breast cancer. *Cancer Causes Contr* 2008; **19**: 1319–28.
39. Chen X, Lu W, Zheng W, *et al.* Obesity and weight change in relation to breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat* 2010; **10**: 1007–8.
40. Costarelli L, Piro FR, Fortunato L. Hormone-dependence and C-ERBB2: relationship between estrogen receptor expression, estrogen-regulated proteins and C-ERBB2 in breast carcinoma. *Tumori* 2005; **4** (Suppl): 171.
41. Daidone MG, Coradini D, Martelli G, Veneroni S. Primary breast cancer in elderly women: biological profile and relation with clinical outcome. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; **45** (3): 313–25.
42. Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: principles and practice of oncology. 5th ed Philadelphia 1997; **2**: 2169–71.
43. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**: 550–6.
44. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA, *et al.* Effects of obesity and race on prognosis in lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; **97**: 245–54.
45. Djordjevic M, Rancic Z, Djordjevic L, *et al.* Characteristics of breast cancer in elderly women. *Eur J Cancer* 1998; **34** (5): 127–9.
46. Fehm T, Maul H, Gebauer S. Prediction of axillary lymph node status of breast cancer patients by tumorbiological factors of the primary tumor. *Strahlenther Onkol* 2005; **18** (1): 580–6.
47. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; **124** (7): 966–78.
48. Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ, *et al.* Increased incidence of carcinoma of the breast associated with abdominal adiposity in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1990; **131**: 794–803.
49. Franceschi S, La Vecchia C. Cancer epidemiology in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; **39** (3): 219–26.
50. Furberg AS, Veierod MB, Wilsaard T, *et al.* Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96**: 1152–60.
51. Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N. Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer* 2004; **101** (6): 1302–10.
52. Grube BJ, Hansen NM, Ye W, *et al.* Surgical management of breast cancer in the elderly patient. *Am J Surg* 2001; **182**: 359–64.
53. Hayes DF. Prognostic and predictive factors revisited. *Breast* 2005; **14** (6): 493–9.
54. Healy LA, Ryan AM, Rowley S, *et al.* Obesity increases the risk of postmenopausal breast cancer and is associated with more advanced stage at presentation but no impact on survival. *Breast J* 2010; **16**: 95–7.
55. Heshmati HM, Khosla S, Robins SR. Role of low levels of endogenous estrogen in regulation of bone resorption in late postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002; **17**: 172–8.
56. Hughes KS, Schnaper L, Berry D. Comparison of lumpectomy plus tamoxifen with and without radiotherapy (RT) in women 70 years of age or older who have clinical stage I, estrogen receptor positive (ER+) breast carcinoma. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2001; **20**: 93–7.
57. Karanikolic A, Djordjevic N, Pesic M. Breast cancer in elderly women. *Arch Gerontol Geriatr* 2004; **39** (3): 291–9.
58. Kato S, Masuhiro Y, Watanabe M. Molecular mechanism of a cross-talk between oestrogen and growth factor signaling pathways. *Genes Cells* 2000; **5**: 593–601.
59. Kaunitz AM. Breast Cancer after age 80: diagnosis, treatment and outcomes. *Int J Breast Cancer* 2011; **6**: 34–40.
60. Kaye SA, Folsom AR, Soler JT, *et al.* Associations of body mass and fat distribution with sex hormone concentrations in postmenopausal women. *Int J Epidemiol* 1991; **20**: 151–6.
61. Kim HJ, Cui X, Hilsenbeck SG, Lee AV. Progesterone receptor loss correlates with human epidermal growth factor receptor 2 overexpression in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; **12**: 1013–8.
62. Kurokawa H, Arteaga CL. Inhibition of c-erbB receptor (HER) tyrosine kinases as a strategy to abrogate antiestrogen resistance in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; **17** (12): 4436–42.
63. Monfardini S. Cancer in the elderly: meeting the challenge of an aging population. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**: 532–8.
64. Pappo I, Karni T, Sandbank J, *et al.* Breast cancer in the elderly: histological, hormonal and surgical characteristics. *Oncologist* 2011; **16** (1): 61–70.
65. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Breast* 2007; **16** (1): 60–7.

66. **Probst-Hensch NM, Steiner JH, Schraml P, et al.** IGFBP2 and IGFBP3 protein expressions in human breast cancer: association with hormonal factors and obesity. *Clin Cancer Res* 2010; **16**: 1025–32.

67. **Pronzato P, Mustacchi G, De Matteis A, et al.** Biological Characteristics and Medical Treatment of Breast Cancer in Young Women — A Featured Population: Results from the NORA Study. *Int J Breast Cancer* 2011; **6**: 11–6.

68. **Rassi H.** Diagnosis of familial breast cancer by multiplex PCR and clinical parameters. *Breast Cancer Res* 2007; **9** (1): 21.

69. **Rassi H.** The relation between Estrogen and mitochondrial genome in hereditary breast cancer. *Acta Biochim Polon* 2007; **45** (5): 35.

70. **Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, et al.** Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *J Clin Oncol* 2010; **20** (12): 1975–6.

71. **Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al.** Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98**: 10869–74.

72. **Taback S, Hansen N, Conway K, Giuliano A.** Recurrence pattern following a negative sentinel lymph node biopsy in patients with early-stage breast cancer. *Proc ASCO* 2004; **23**: 560.

73. **Yamashita HM, Yandj Y, Nishio M.** Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to

endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2006; **13** (1): 74–83.

CLINICAL AND BIOLOGICAL FEATURES IN ELDERLY PATIENTS WITH BREAST CANCER

S.M. Gribach, N.V. Boroday, V.F. Chekhun.

Summary. *The literature of the clinical characteristics and biological features of tumors in elderly patients with breast cancer (BC) is reviewed. The relevance of role of metabolic syndrome for current and prognosis of BC is shown. The methods of these patient treatments and survival were analyzed also.*

Key words: breast cancer, elderly patients, clinical and biological features, metabolic syndrome.

Адреса для листування:

Бородай Н.В.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45,

ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України