

Из таблицы 2 видно, что у женщин в возрасте от 18 до 27 лет как в контрольной, так и исследуемой группах среднее значение индекса массы тела соответствует нормальной упитанности. Однако среднее значение ИМТ у больных женщин выше и составило 22,25 %, тогда как среди здоровых — 21,13 % ($p < 0,001$). В возрасте с 28 до 37 лет в обеих группах средние значения ИМТ находятся в границах нормальной упитанности.

Выводы:

1. Для мужчин и женщин, больных сахарным диабетом первого типа в возрасте от 18 до 27 лет, характерен гипертрофический тип телосложения, что также подтверждается более высоким, по сравнению с контролем, средним значением ИМТ.

2. Для мужчин, больных сахарным диабетом первого типа в возрасте от 28 до 37, характерен гипотрофический тип телосложения, что подтверждается более низким, по сравнению с контролем, значением ИМТ.

3. Для женщин, больных сахарным диабетом первого типа в возрасте от 28 до 37, харак-

терен нормотрофический тип телосложения, по сравнению с контролем, и, учитывая среднее значение ИМТ, нормальная упитанность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Методы оценки индивидуально-типологических особенностей физического развития человека: учеб.-метод. пособие / В. Г. Николаев [и др.]. — Красноярск: Изд-во КрасГМА, 2005. — 111 с.
2. Никитюк, Б. А. Генетические маркеры – конституция – клиника / Б. А. Никитюк // Генетические маркеры в антропогенетике и медицине: тез. докл. IV Всесоюзного симпозиума. — Хмельницкий, 1988. — С. 152–169.
3. Соловьева, О. Е. Генетические и иммунологические особенности сахарного диабета у взрослых / О. Е. Соловьева, О. М. Смирнова // Сахарный диабет. — 1999. — № 2. — С. 4–6.
4. Сравнительное антропоморфоскопическое, антропометрическое и рентгенологическое исследование спортсменов и больных поясничным остеохондрозом / Н. Н. Сак [и др.] // Вопросы антропологии. — Тарту, 1985. — С. 161–162.
5. Чтецов, В. П. Состав тела и конституция человека / В. П. Чтецов // Морфология человека: сб. тр. — М., 1983. — С. 15–18.
6. Farer, L. A. An assessment anthropometric of Huntington's disease patients and families / L. A. Farer, F. J. Meaney // Amer. J. Phys. Anthropol. — 1985. — Vol. 67, № 3. — P. 185–194.
7. Psychosocial correlates of body fat distribution in black and white young adults / S. A. Kaye [et al.] // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1993. — Vol. 17, № 5. — P. 251–277.

Поступила 29.05.2009

УДК 618.19-006-091.8-071-037

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Э. А. Надыров

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Изучены основные клинико-диагностические показатели при раке молочной железы. Показано, что раннее прогрессирование заболевания (до 3-х лет) определяется размерами опухоли, метастатическим поражением лимфатических узлов, высокой гистологической степенью злокачественности, индексом реакции Score для рецепторов прогестерона. Дополнительными факторами прогноза могут явиться молодой возраст пациентки, объем проведенной операции и локализация опухоли во внутренних квадрантах молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, прогрессия заболевания, клинические и диагностические маркеры.

BREAST CANCER ANALYSIS OF FORECASTING PARAMETERS TYPICAL FOR CLINICAL PICTURE OF THE DISEASE

E. A. Nadyrov

Republican Research Centre of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

We study the relationship between major clinical-diagnostic indicators with breast cancer. We show the progression of the disease is characterized by a significant decrease in the number of correlations between the clinical diagnostic and immunohistochemical characteristics of tumor tissue.

Key words: breast cancer, disease progression, clinical and diagnostic markers.

Введение

За последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении рака молочной железы (РМЖ). В оценке опухолевого потен-

циала, помимо традиционных критериев (возраст больной, размер опухоли (Т), форма роста, локализация опухоли в молочной железе, наличие регионарных и отдаленных метастазов, гистологи-

ческая форма и степень злокачественности (G) используют молекулярно-генетические маркеры. Из указанных выше факторов рутинное применение в клинике пока нашли методики определения рецепторов стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона), а в последнее время — рецепторов эпидермального фактора роста HER 2/neu [1].

Известно, что при опухолях диаметром до 1 см отдаленные метастазы в течение 5 лет после лечения появляются у 3–6 % больных, свыше 5 см — у 50 % и более. Пятилетняя общая выживаемость при опухолях, укладывающихся по размерам в T1, составляет, по данным разных авторов, 85–95 %, T2 — 70–85 %, T3 — 50–70 % [2,3,4].

В отношении G выявлена прямая зависимость: низкая G наблюдается при высокодифференцированных опухолях, а высокая — при низкодифференцированных. Показано, что опухоли с низкой G в 1,5–2 раза реже дают регионарные метастазы, выше при них и выживаемость. Оценка злокачественности имеет значение в определении прогноза и тактики послеоперационного лечения [5].

Состояние регионарных лимфатических узлов является важным прогностическим признаком. Появление метастазов в регионарных лимфоузлах свидетельствует о выходе болезни за пределы молочной железы, что значительно ухудшает прогноз и снижает выживаемость [6, 7].

Известно, что гормонозависимые опухоли молочной железы, содержащие оба или хотя бы один из рецепторов стероидных гормонов, имеют более благоприятное течение, и послеоперационный прогноз у больных с такими опухолями, независимо от проводимого адъювантного лечения, лучше, чем у больных с рецепторотрицательными опухолями. Отсутствие РЭ и рецепторов прогестерона (РП) является также фактором риска возникновения местных рецидивов рака молочной железы после органосохранного лечения [8, 9].

В отношении генов-супрессоров, к которым относят p53, подавляющим большинством исследователей показано, что имеется корреляция между экспрессией мутантного p53 и плохим клиническим исходом. Проведено большое количество работ по иммуногистохимическому изучению мутаций p53 при РМЖ, в котором он выявляется в более чем 50 % наблюдений. Преобладающее большинство исследований показало очень сильное взаимоотношение между ненормальным p53-фенотипом и плохим клиническим исходом [10,11].

Одним из основных показателей биологического поведения опухоли является пролиферативная активность ее клеточных элементов. В этом отношении наиболее доступным является метод иммуногистохимического определения

пролиферативной активности с использованием маркеров пролиферации, таких как антиген Ki-67. Пролиферативная активность РМЖ прямо коррелирует с G, размерами опухоли, наличием метастазов в подмышечных лимфатических узлах и имеет обратные взаимоотношения с экспрессией РЭ и РП. Пролиферативный индекс служит независимым прогностическим показателем возникновения рецидива, общей и безрецидивной выживаемости, а также предсказательным фактором для определения чувствительности к химио- и лучевой терапии [5, 12, 13].

Несмотря на наличие большого количества исследований, до настоящего времени ряд вопросов относительно факторов прогноза РМЖ остаются дискуссионными, что требует проведения исследований с использованием большого количества наблюдений заболевания и современных методов доказательной медицины.

Цель исследования

Определение клинических, морфологических, иммуногистохимических показателей в качестве прогностических факторов раннего рецидива РМЖ.

Материал и метод

Для исследований была определена выборка из 271 пациентки в возрасте от 27 до 68 лет, проживающих в Гомельской области. Больным было проведено хирургическое лечение (мастэктомия или органосохраняющая операция), некоторые из них получили адъювантное лечение (лекарственное или лучевое). Все пациенты были разделены на 2 группы: без прогрессирования заболевания и с развившимся ранним (в течение 3-х лет) прогрессированием РМЖ. Первую группу составили 52 пациентки, вторую — 219. Все больные подвергались комплексному клинико-лабораторному обследованию. Для гистологического исследования срезы из парафиновых блоков окрашивались гематоксилином и эозином по традиционной методике. Определение маркеров пролиферации Ki 67, мутантного гена апоптоза p53, рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) в ткани опухоли проводилось иммуногистохимически. Экспрессию Ki 67, p53 определяли в процентах, экспрессия ER и PR определялась с помощью расчета индекса реакции Score (IRS).

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Для оценки значимости клинических, морфологических, иммуногистохимических показателей в качестве прогностических факторов раннего рецидива РМЖ использовался критерий (χ^2) в таблицах сопряженности 2×2 [14].

Результаты исследования

Результаты анализа клинических и морфологических показателей, характеризующих исходы РМЖ, представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Клинические и морфологические показатели, характеризующие особенности исходов рака молочной железы (χ^2)

Показатель		Прогрессия	Без прогрессии	p
Размер опухоли (T)	< 2 см	10 (19,23 %)	98 (74,75 %)	0,001
	> 2 см	42 (80,77 %)	121 (25,25 %)	
Регионарное метастазирование (N)	N0	9 (17,3 %)	117 (53,52 %)	0,001
	N1	43 (86,7 %)	102 (46,48 %)	
Степень злокачественности (G)	1,2	7 (15,55 %)	72 (38,87 %)	0,005
	3	45 (84,45 %)	147 (61,13 %)	

Как видно из таблицы, размер опухоли более 2 см определялся в 80,77 % случаев, характеризующихся прогрессией заболевания, и только в 25,25 % случаев без таковой ($p = 0,001$). У пациенток с прогрессией заболевания регионарные метастазы являлись преобладающими и определялись в 86,7 % случаев заболевания, в то же время без таковой — 46,48 % ($p = 0,001$).

По G все пациентки были разделены на 2 группы: в первую вошли пациентки с G1 и 2, во вторую — с G3. У пациенток с прогрессией заболевания G1 и 2 выявлялась в 3 раза реже в

сравнении с G3, что составило 15,55 и 84,45 % соответственно. В группе пациенток без прогрессии заболевания G1 и 2 определялась почти в 2 раза реже в сравнении с G3, что составило 38,87 %, G3 — 61,13 %. Сравнительный анализ частотного распределения определил высокую прогностическую значимость данного показателя в качестве фактора неблагоприятного прогноза ($p = 0,005$).

Показатели экспрессии иммуногистохимических маркеров у пациенток с различными исходами РМЖ представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Иммуногистохимические показатели, характеризующие особенности исходов рака молочной железы (χ^2)

Показатель		Прогрессия	Без прогрессии	p
ER	–	10 (19,23%)	27 (12,33%)	0,192
	+	42 (80,77%)	192 (87,77%)	
PR	–	15 (28,84%)	44 (20,01)	0,169
	+	37 (71,16%)	175 (79,99%)	
IRS ER	До 2-х	16 (30,77%)	45 (20,55%)	0,112
	3 и более	36 (69,13%)	174 (79,45%)	
IRS PR	До 2-х	30 (57,69%)	89 (40,64%)	0,026
	3 и более	22 (42,31%)	130 (49,36%)	
Ki67	< 20 %	7 (35,0%)	22 (27,8 %)	0,531
	> 20 %	13 (75,0%)	57 (76,2%)	
p53	< 20 %	8 (44,44%)	31 (39,24%)	0,234
	>20 %	10 (53,56%)	48 (60,76%)	

Анализ показателей экспрессии ER и PR показал отсутствие статистически значимой разницы в группах больных с ранней прогрессией заболевания и без таковой ($p = 0,192$ и $p = 0,169$) соответственно. При изучении IRS ER значимых различий в частотах встречаемости определено не было ($p = 0,112$). В то же время показатель IRS PR до 2-х баллов значимо чаще наблюдался в группе пациенток с прогрессией заболевания ($p = 0,026$). Изучение экспрессии маркера пролиферации Ki67 и мутированного протеина апоптоза p53 не выявило какой-либо разницы в частотах распределения в различных группах пациентов.

Таким образом, проведенное исследование показало, что среди изученных клиничко-морфо-

логических и иммуногистохимических признаков самостоятельными факторами неблагоприятного прогноза являются размер опухоли более 2-х см, наличие регионарного метастазирования, степень злокачественности и показатель IRS PR менее 2-х баллов.

Особый интерес представляли случаи раннего прогрессирования РМЖ, когда один или несколько прогностических маркеров не укладывались в рамки представленных выше прогностически значимых факторов. Размер опухоли менее 2 см (T1) определялся в 10-ти случаях раннего прогрессирования РМЖ. При этом в 1-м случае заболевания опухоль характеризовалась G2 и IRS PR более 2-х баллов, что в определенной степени свидетельствовало о

благоприятном прогнозе. Однако при изучении дополнительных клинико-морфологических параметров была установлена локализация опухолевого образования в нижне-внутреннем квадранте молочной железы, при этом оперативное вмешательство было ограничено секторальной резекцией. По мнению Gaffney D.K. et al. (2003), локализация опухоли в центральном и внутренних квадрантах железы и данный вид оперативного вмешательства являются факторами неблагоприятного прогноза [15]. В 1-м случае с размером опухоли, соответствующем T1, опухоли характеризовались G3, при этом было отмечено метастатическое поражение 1-го лимфатического узла, IRS PR более 2-х баллов и имела локализацию в наружных квадрантах железы. Однако при анализе клинико-морфологических показателей был отмечен молодой возраст больной (36 лет), а объем операции был ограничен секторальной резекцией. По литературным данным известно, что возраст пациентки является одним из факторов неблагоприятного прогноза [16]. В 4-х случаях заболевания опухоли с размером, соответствующим T1, характеризовались G2, однако в 2-х случаях определялось поражение более чем одного лимфатического узла и отрицательная экспрессия к рецепторам PR. Также была отмечена локализация опухоли в центральном и внутреннем квадрантах молочной железы. В одном случае заболевания с G2 в сочетании с T1, несмотря на положительную экспрессию к рецепторам ER и PR и локализацию опухоли в верхненаружном квадранте, клиническими признаками, которые усугубили течение заболевания, явились молодой возраст (27 лет) и вид проведенной операции (секторальная резекция). Особый интерес вызвал случай заболевания РМЖ, когда при небольшом размере опухоли отсутствовало метастатическое поражение лимфатических узлов, а также определялась невысокая степень злокачественности (G2), а также была отмечена положительная экспрессия к рецепторам ER и PR. Однако при этом опухоль локализовалась в нижневнутреннем квадранте железы, а объем проведенной операции соответствовал секторальной резекции.

Заключение

Проведенное исследование показало, что независимыми факторами раннего рецидива рака молочной железы являются размеры опухоли, метастатическое поражение лимфатических узлов, высокая гистологическая степень злокачественности. Среди иммуногистохимических показателей в качестве маркера неблагоприятного прогноза значение имеет индекс реакции Score менее 3-х единиц для рецепторов прогестерона. Дополнительными факторами прогноза могут явиться возраст пациентки

(менее 40 лет), объем проведенной операции (секторальная резекция) и локализация опухоли во внутренних квадрантах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Семиглазов, В. Ф. Значение прогностических и предсказывающих факторов при выборе лечения у больных метастатическим раком молочной железы / В. Ф. Семиглазов // Практическая онкология. — 2000. — № 2. — С. 26–30.
2. Steroid hormone receptors as prognostic indicators in primary breast cancer / S. M. Thorpe [et al.] // Breast Cancer Res Treat. — 1986. — № 7. — P. 91–98.
3. Comparative value of tumor grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy / T. Petit [et al.] // Eur J Cancer. — 2004. — № 40 (2). — P. 205–211.
4. Летагин, В. П. Органосохраняющие операции в комплексном лечении больных раком молочной железы / В. П. Летагин, Н. Н. Волченко // Рос. онкол. журн. — 2001. — № 4. — С. 4–6.
5. Comparative value of tumor grade, hormonal receptors, Ki-67, Her-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy / T. Petit [et al.] // Eur. J. Cancer. — 2004. — Vol. 40 (2). — P. 205–211.
6. Dinshaw, K. A. Profile of prognostic factors in 1022 Indian women with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy / K. A. Dinshaw, A. N. Budrukhar, R. F. Chinoy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2005. — Vol. 63, № 4. — P. 1132–1141.
7. Lymphovascular invasion is associated with reduced locoregional control and survival in women with node-negative breast cancer treated with mastectomy and systemic therapy / P. T. Truong [et al.] // J. Am. Coll. Surg. — 2005. — Vol. 200, № 6. — P. 912–921.
8. Progesterone Receptor Status Significantly Improves Outcome Prediction Over Estrogen Receptor Status Alone for Adjuvant Endocrine Therapy in Two Large Breast Cancer Databases / V-J. Bardou [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 21. — P. 1973–1979.
9. Estrogen receptor positive (ER+), progesterone receptor negative (PgR-) breast cancer: new insights into molecular mechanisms and clinical implications / G. Arpino [et al.] // Breast cancer research and treatment. 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. — 2004. — Vol. 88. — P. 105.
10. Hamilton, A. The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer: a review of the literature on HER-2, p53 and BCL-2 / A. Hamilton, M. Piccart // Ann. Oncol. — 2000. — Vol. 11 (6). — P. 647–663.
11. TP53 mutation status and gene expression profiles are powerful prognostic markers of breast cancer / A. A. Langerod [et al.] // Breast Cancer Res. — 2007. — № 9 (3). — P. 30.
12. Evaluation of ER and Ki-67 proliferation index as prognostic factors for survival following neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin/docetaxel for locally advanced breast cancer / J. Lee [et al.] // Cancer Chemother. Pharmacol. — 2008. — № 61 (4). — P. 569–577.
13. Proliferation markers predictive of the pathological response and disease outcome of patients with breast carcinomas treated by anthracycline-based preoperative chemotherapy / A. Vincent-Salomon [et al.] // Eur. J. Cancer. — 2004. — № 40 (10). — P. 1502–1508.
14. Боровиков, В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. — 2-е изд. (+ CD). — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.
15. Gaffney, D. K. Diminished Survival in Patients With Inner Versus Outer Quadrant Breast Cancers / D. K. Gaffney, A. Tsodikov, C. L. Wiggins // J. Clin. Oncol. 2003. — № 21. — P. 467–472.
16. The impact of young age on locoregional recurrence after doxorubicin-based breast conservation therapy in patients 40 years old or younger: How young is «young»? / J. L. Oh. [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2006. — Vol. 65, № 5. — P. 1345–1352.