

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 ( $\chi^2$ ) 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 ( $\chi^2$ )

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 ( $\chi^2$ )

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 регионального 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.