

(12 %)). ЭКГ-признаки ГЛЖ имели место у 30 (60 %) пациентов. ЭКГ-признаки ГЛЖ коррелировали с увеличением поперечника относительной тупости сердца ($r = 0,51$, $p = 0,036$), наличием резистентного верхушечного толчка ($r = 0,52$, $p = 0,041$), смещением левой границы сердца влево ($r = 0,61$, $p = 0,009$), ослаблением I тона на верхушке сердца ($r = 0,50$, $p = 0,028$). Пациентам с АГ и другими клиническими признаками ГЛЖ (смещение локализации верхушечного толчка влево, увеличение площади верхушечного толчка, изменение его высоты и силы, приглушение тонов сердца) при отсутствии ЭКГ-признаков ГЛЖ для ее установления необходимо применение других инструментальных методов диагностики (эхокардиоскопии).

Среди обследованной группы пациентов с АГ 2 и 3 степени была высокая частота монотерапии (17 (34 %)) на амбулаторном этапе, низкая частота использования диуретиков (6 (12%)). Принимаемая антигипертензивная терапия не имела статистически значимой связи с клиническими и ЭКГ-признаками ГЛЖ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПРАВОЧНИК

1. Беленков, Ю. Н. Первое российское национальное многоцентровое исследование — РОСА (Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления) / Ю. Н. Беленков, И. Е. Чазова // Артериальная гипертензия. — 2003. — Т. 9, № 5. — С. 151–154.
2. Окончательные результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в РФ от имени аналитической группы исследования ПИФАГОР / Ю. Б. Белоусов [и др.] // Consilium medicum. — 2004. — Т. 10, № 4.

3. Белоусов, Ю. Б. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии / Ю. Б. Белоусов // Терапевтический архив. — 1997. — № 8. — С. 73–75.

4. Ивашкин, В. Т. Пропедевтика внутренних болезней / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин. — М.: «МЕДпресс-информ». — 2005. — С. 82–105.

5. Карпов, Р. С. Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка / Р. С. Карпов, К. В. Пузырев // Кардиология. — 2001. — № 6. — С. 25–30.

6. Кобалава, Ж. Д. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы / Ж. Д. Кобалава, К. М. Гудков. — М., 2004. — С. 77–154, 175–176.

7. Окорочков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. Окорочков. — М.: Медицинская литература, 2003. — С. 97–123.

8. Орлов, В. Н. Руководство по электрокардиографии / В. Н. Орлов. — М.: МИА, 2006. — С. 116–126.

9. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть II. Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка / А. В. Прображенский [и др.] // Кардиология. — 2003. — № 10. — С. 99–104.

10. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть II. Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка / А. В. Прображенский [и др.] // Кардиология. — 2003. — № 11. — С. 98–101.

11. Arnold, L. Изменение массы миокарда левого желудочка может служить важным показателем прогноза / L., Arnold / В кн.: Международные направления в исследовании артериальной гипертензии. — М., 2000. — Вып. 12. — С. 14–17.

12. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study / C. Cuspidi [et al.] // J. Hypertens. — 2002. — № 20. — P. 2293–2300.

13. Cardiovascular morbidity and in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / B. Dahlöf [et al.] // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 995–1003.

14. Kannel, W. B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension / W. B. Kannel // Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 13 (Suppl. D). — P. 82–88.

Поступила 26.08.2008

УДК 618.19-006.6-071

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Э. А. Надыров

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

Проведен анализ 196 случаев рака молочной железы с различным клиническим течением. Определены параметры неблагоприятного прогноза рака молочной железы (рецидив заболевания в течение 3 лет после операции). Факторами, достоверно ухудшающими прогноз течения заболевания и свидетельствующими о потенциальной возможности прогрессирования, являются наличие регионарных метастазов, а также размер и степень злокачественности опухоли.

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

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CLINICAL, MORPHOLOGICAL, AND IMMUNOHISTOCHEMICAL PARAMETERS FOR PATIENTS WITH BREAST CANCER

E. A. Nadyrov

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The analysis of 196 cases of breast cancer with different clinical course has been performed. The parameters of unfavorable prognosis for breast cancer have been defined (recurrence of the disease during the first three years after the operation). The factors reliably impairing the prognosis of clinical course and testifying to the potential possibility of disease progression are regional metastases, the size and grade of tumor malignancy.

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

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения во всех экономически развитых странах и является основной причиной смерти женщин в возрасте от 40 до 55 лет [1, 2]. Заболевание возникает в любом возрасте, но чаще в возрасте от 45 до 65 лет, у женщин моложе 40 лет встречается редко. Частота РМЖ имеет два пика: первый приходится на возрастную группу 40–45 лет (предменопаузальный РМЖ), а второй — после 50–55 лет (постменопаузальный РМЖ). Онкопатология молочной железы у женщин до 50 лет развивается на фоне менструальной функции и отличается реакцией на эстрогены. В группе старше 50 лет патогенетические моменты развития онкопатологии молочной железы имеют другие особенности [3].

Большое значение в клинической практике онколога имеет определение особенностей дальнейшего течения заболевания, т. е. выживаемость, вероятность возникновения рецидива, ответ на специфическую терапию. Многофакторный анализ, проведенный М. В. Шомовой (1999) для местнораспространенного РМЖ, показал прогностическую значимость таких показателей как: размер опухоли, уровень рецепторов эстрогена (РЭ) до лечения и количества пораженных метастазами лимфатических узлов. Прогноз ухудшался при увеличении размера опухоли, увеличении количества пораженных метастазами лимфатических узлов, а также при снижении экспрессии РЭ [4]. При РМЖ стадии T2N1M0 более высокие показатели выживаемости наблюдались у больных, опухоли которых содержали рецепторы прогестерона (РП). В то же время возникновение местных рецидивов было наиболее характерно для опухолей с РЭ-статусом, при этом зависимости от РП не наблюдалось. Отмечено, что при РЭ-, РП-статусе достоверно более часто возникали органые метастазы, причем прогрессирование чаще всего возникало в сроке до 3 лет, в то время как рецепторположительные опухоли одинаково часто прогрессировали позже 3-летнего интервала. Среди значимых прогностических факторов отмечены возраст, который прямо коррелирует с благоприятным прогнозом, степень злокачественности (G), гистологический тип опухоли, размер опухолевого узла, количество пораженных метастазами лимфатических узлов, РП-статус и уровень маркера СА 15–3 до лечения [5]. На значимость показателей G указывают и работы других авторов. По мнению Н. Н. Волченко (1998), G опухоли отражается на частоте регионарного и отдаленного метастазирования. Этот показатель имеет также взаимосвязь и с рецепторным статусом опухоли [6]. Так, при РЭ-отрицательных опухолях высокая G наблюдалась в 2 раза чаще, чем в РЭ+ опухолях (30 и 14 % соответственно).

Цель исследования: определить наиболее информативные факторы прогноза РМЖ в качестве критериев риска раннего прогрессирования (до 3 лет) заболевания.

Материал и метод исследования

Для исследований была определена выборка 196 пациенток в возрасте от 27 до 65 лет, проживающих на территории Гомельской области. Все больные были разделены на 2 группы: без прогрессирования заболевания к окончанию срока наблюдения и с развившимся ранним (рецидив в течение 3 лет) прогрессированием РМЖ. Все больные подвергались комплексному клинико-лабораторному обследованию. Придавалось значение данным анамнеза, где обращалось внимание на давность обнаружения опухоли, менструальный статус пациентки, сопутствующие гинекологические заболевания, наследственный фактор (наличие в роду опухолей молочной железы и (или) женской половой сферы), возраст прекращения менструаций (для постменопаузальных больных). Физикальное обследование включало в себя осмотр и пальпацию молочных желез и регионарных лимфатических узлов по общепринятой методике. При наличии опухолевого узла выполнялась пункционная биопсия опухоли (при необходимости — под УЗИ-контролем) с цитологическим исследованием. Лабораторное обследование включало выполнение всех общеклинических анализов. Из инструментальных методов обследования выполнялась лучевая диагностика, причем больным до 40–45 лет преимущественно назначалось УЗИ молочной железы, более старшим пациенткам — маммография в двух проекциях. При отсутствии верификации диагноза на этапе поликлинического обследования первым этапом хирургического вмешательства выполнялась диагностическая секторальная резекция молочной железы со срочным гистологическим исследованием, при наличии гистологического подтверждения диагноза РМЖ объем операции расширялся до радикальной (радикальная резекция молочной железы или мастэктомия).

Для исследования были использованы следующие показатели: G, размер опухоли (T), наличие регионарных метастазов (N), экспрессия рецепторов РЭ и РП. Определение гормональной чувствительности опухоли проводилось иммуногистохимически [7].

Статистический анализ проводился с использованием непараметрического критерия χ^2 в таблицах 2×2 в пакете программ «Statistica» 6.0 [8].

Результаты исследования

Клинико-морфологические и иммуногистохимические показатели у пациентов с различным исходом заболевания представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, пациентки с G1 в группах наблюдения не встречались. В группе

пациенток без прогрессирования заболевания на момент завершения наблюдения G3 была выявлена в 99 случаях, что составило 65,56 %, G2 — в 52 случаях (34,44 %). В группе пациен-

ток с ранним прогрессированием заболевания G3 наблюдалась в 30 случаях (85,71 %), G2 — в 5 случаях (14,29 %). Прогрессия заболевания характеризовалась большей частотой G3 ($p = 0,019$).

Таблица 1 — Клинико-морфологические и иммуногистохимические показатели у пациенток с различным исходом заболевания

Показатели		Прогрессия заболевания	Без прогрессии заболевания	χ^2 (p)
G	1	—	—	0,019
	2	5 (14,29%)	52 (34,44%)	
	3	30 (85,71%)	99 (65,56%)	
T	< 2 см	6 (17,14%)	65 (43,04%)	0,004
	> 2 см	29 (82,86%)	86 (56,96%)	
N	0	6 (17,14%)	75 (49,67%)	0,001
	1	29 (82,86%)	76 (50,33%)	
РЭ	+	30 (85,71%)	135 (89,4%)	0,534
	–	5 (14,29%)	16 (10,6%)	
РП	+	25 (71,43%)	122 (80,79%)	0,293
	–	10 (28,57%)	29 (19,21%)	

В группе больных без прогрессирования заболевания опухоли размером до 2 см встречались в 65 случаях (43,04 %), более 2 см — в 86 случаях (56,96 %). В группе пациенток с прогрессированием заболевания размер опухоли до 2 см определялся только в 6 случаях (17,14 %), более 2 см — в 29 случаях (82,86 %). Следует отметить, что размер опухоли более 2 см значительно чаще определялся у пациенток с развившимся ранним рецидивом ($p = 0,008$).

При изучении характера метастазирования показано, что в группе пациенток без прогрессирования заболевания отсутствие регионарных метастазов (N0) наблюдалось в 75 случаях (49,67 %), наличие регионарных метастазов (N1) — в 76 случаях (50,33 %). В группе пациенток с прогрессированием РМЖ N0 встречалось в 6 случаях (17,14 %), N1 — в 29 случаях (82,86 %). При сравнении частоты прогрессирования установлена прогностическая значимость регионарного метастазирования для неблагоприятного варианта течения заболевания (рецидив) ($p = 0,001$).

Особый интерес представляло изучение рецепторного статуса пациенток, так как в ряде публикаций была показана значимость экспрессии половых гормонов для определения

прогноза. В группе пациенток без прогрессирования заболевания РЭ+ статус наблюдался в 135 случаях, что составило 89,4 %, а РЭ– статус — в 16 случаях (10,6 %). В группе пациенток с прогрессированием РМЖ РЭ+ статус был выявлен в 30 случаях (85,71 %), РЭ– статус — в 5 случаях (14,29 %). РП+ статус в группе пациенток без прогрессирования заболевания наблюдался в 122 случаях, что составило 80,79 %, а РП– статус — в 29 случаях (19,21 %). При прогрессировании РМЖ РП+ статус был выявлен в 25 случаях (71,43 %), в то же время РП– статус — в 10 случаях (28,57 %). Проведенный сравнительный анализ частот встречаемости анализируемых параметров показал отсутствие статистической значимости для определения раннего рецидива заболевания. Однако при этом следует отметить преобладание отрицательного рецепторного статуса при неблагоприятном течении заболевания.

Известно, что прогрессия заболевания может коррелировать с высокой степенью злокачественности и в комплексе с другими параметрами служить критерием неблагоприятного прогноза [9, 10]. Показатели экспрессии РЭ и РП в зависимости от G, T и N представлены в таблицах 2, 3.

Таблица 2 — Клинико-морфологические и иммуногистохимические показатели у пациенток с прогрессией заболевания

Показатели		РЭ+	РЭ–	χ^2 (p) (РЭ)	РП+	РП–	χ^2 (p) (РП)
G	2	6 (12,22%)	0 (0%)	0,221	9 (20,03%)	0 (0%)	0,029
	3	31 (83,78%)	8 (100%)		22 (70,97%)	13 (100%)	
T	< 2 см	8 (18,18%)	1 (12,5%)	0,711	7 (21,87%)	2 (15,38%)	0,621
	> 2 см	36 (81,82%)	7 (87,5%)		25 (78,13%)	11 (84,62%)	
N	0	6 (16,66%)	0 (0%)	0,653	4 (12,5%)	4 (30,77%)	0,936
	1	30 (83,33%)	1 (100%)		28 (87,5%)	9 (69,23%)	

Таблица 3 — Клинико-морфологические и иммуногистохимические показатели у пациентов без прогрессии заболевания

Показатели		РЭ+	РЭ–	χ^2 (p) (РЭ)	РП+	РП–	χ^2 (p) (РП)
G	2	45 (33,33%)	2 (12,5%)	0,095	44 (36,36%)	3 (10,34%)	0,006
	3	90 (67,67%)	14 (87,5%)		77 (63,64%)	26 (89,66%)	
T	< 2 см	58 (24,78%)	6 (37,5%)	0,652	51 (44,73%)	6 (30,0%)	0,218
	> 2 см	76 (85,22%)	10 (62,5%)		63 (55,26%)	14 (70,0%)	
N	0	62 (41,33%)	1 (100%)	0,239	55 (48,24%)	8 (40,0%)	0,495
	1	88 (59,67%)	0 (0%)		59 (51,76%)	12 (60,0%)	

Анализ представленных параметров (таблица 2) показал, что у пациентов с прогрессией заболевания показатели G, T и N в зависимости от экспрессии РЭ статистической значимости не имели. В то же время при анализе аналогичных показателей по РП статусу было показано, что опухоли с РП– значимо чаще встречаются при высокой степени злокачественности (G3) ($p = 0,029$). При этом размеры опухолевых образований и особенности метастазирования не зависели от положительной или отрицательной экспрессии РР.

У пациентов без прогрессии заболевания (таблица 3) нарастание степени злокачественности (G2 в сравнении с G3) характеризовалось РЭ– статусом, однако при анализе частот встречаемости с использованием критерия χ^2 значимость различий этих показателей определялась только на уровне тенденций ($p = 0,095$). Показатели G, T и N в зависимости от экспрессии РЭ значимых различий не имели. Опухоли с РП–статусом чаще определялись при G3 ($p = 0,006$). Другие параметры (T, N) не имели какой-либо зависимости от экспрессии РР.

Заключение

Таким образом, с высокой степенью вероятности можно говорить о том, что факторами, достоверно ухудшающими прогноз течения заболевания и свидетельствующими о потенциальной возможности раннего прогрессирования, являются наличие регионарных метастазов, размер опухолевого узла и степень злокачественности. В ходе исследования не было выявлено значимости изолированной экспрессии рецепторов прогестерона эстрогена в качестве маркеров прогрессии заболевания, однако принимая во внимание

значение значимости отрицательного рецепторного статуса для РР и высокой степени злокачественности, такое сочетание параметров с определенной долей вероятности можно отнести к факторам неблагоприятного прогноза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Трапезников, Н. Н. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ / Н. Н. Трапезников, Е. М. Аксель. — М., 2001. — 72 с.
2. Soudik, E. J. Breast cancer trends: incidence, mortality and survival / E. J. Soudik // Cancer. — 1994. — № 74. — P. 995–999.
3. Дильман, В. М. Эндокринологическая онкология: руководство для врачей / В. М. Дильман. — Л.: Медицина. — 1983. — 408 с.
4. Шомова, М. В. Местнораспространенный рак молочной железы (лечение и факторы прогноза): автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.14 / М. В. Шомова. — М., 1999. — 45 с.
5. Погодина, Е. М. Лечение и факторы прогноза при раке молочной железы II Б стадии: автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.14 / Е. М. Погодина. — М., 2001. — 45 с.
6. Волченко, Н. Н. Морфологические факторы прогноза при раке молочной железы: автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.14 / Н. Н. Волченко. — М., 1998. — 39 с.
7. Петров, С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей / С. В. Петров; под ред. С. В. Петрова, Н. Т. Райхлина — 3-е изд. — Казань, 2004. — 324 с.
8. Боровиков, В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. — 2-е изд. (+ CD). — СПб.: Питер, 2003. — 688 с.
9. Взаимоотношения между рецепторами стероидных гормонов, плоидностью опухоли, показателями клеточной пролиферации при различных гистологических вариантах рака молочной железы / Г. Н. Зубрихина [и др.] // Арх. пат. — 1989. — Вып. 3. — С. 10–16.
10. Рецепторы стероидных гормонов и пролиферативная активность клеток рака молочной железы (иммуногистохимическое исследование) / К. М. Пожариский [и др.] // Актуальные проблемы пато- и морфогенеза. Системные аспекты патологии и вопросы преподавания патологической анатомии: сборник трудов научной конференции, посвященной 100-летию кафедры патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова / под ред. М. Г. Рыбаковой. — СПб: Изд-во СПбГМУ, 1999. — С. 57–58.

Поступила 20.10.2008

УДК 616.33-006.6

ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

А. К. Аль-Яхири

Гомельский государственный медицинский университет
Гомельский областной клинический онкологический диспансер

Проанализированы закономерности развития рецидивов и метастазов у 110 больных местнораспространенным раком желудка (МРРЖ) после хирургического и комплексного лечения. Основным проявлением ге-