

зей между цитогенетическими показателями у женщин с сохраненной менструальной функцией и менопаузальных пациенток. Причем резкое уменьшение количества корреляционных связей вплоть до их отсутствия в группе пациенток с сохраненной менструальной функцией могут свидетельствовать о большем злокачественном потенциале опухоли молочной железы, более агрессивных биологических свойствах, и как результат, о неблагоприятном прогнозе. Полученные результаты возможно применить в цитологическом анализе пункционных биопсий молочной железы для уточнения степени злокачественности опухолевой ткани.

#### 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. Поляков, С. М. Злокачественные заболевания в Беларуси 1995–2004 гг. / С. М. Поляков, Л. Ф. Левин, Н. Г. Шебеко; под ред. А. А. Граковича, И. В. Залуцкого. — Мн. : БЕЛЦМТ, 2005. — 179 с.
3. Ермилова, В. Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы / В. Д. Ермилова // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 15–20.
4. Кушлинский, Н. Е. Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического «поведения» рака молочной железы / Н. Е. Кушлинский, Е. С. Герштейн // Вестн. РАМН. — 2001. — № 9. — С. 65–70.
5. Цитологический атлас: диагностика заболеланий молочной железы / И. П. Шабалова [и др.]. — М. – Тверь : ООО «Издательство «Триада», 2005. — 119 с.
6. Краевский, Н. А. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: руководство: в 2 т. / под ред. Н. А. Краевского, А. В. Смольяникова, Д. С. Саркисова. — М. : Медицина, 1993. — Т. 1. — 560 с.
7. Мельнов, С. Б. Молекулярно-генетические эффекты экологического неблагополучия / С. Б. Мельнов. — Мн. : Белорусский комитет «Дзеці Чарнобыля», 2003. — 294 с.

Поступила 23.01.2007

УДК 619.19-006.6:611-118

### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Э. А. Надыров, Е. С. Тимофеев, О. А. Голубев, Л. А. Путырский

Гомельский государственный медицинский университет

Исследовано влияние клиничко-морфологических показателей на прогрессию рака молочной железы и проведена оценка корреляционных связей между ними. Установлены различия в характере корреляционных связей между группами пациенток с прогрессирующим и без прогрессирувания заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, клинические и морфологические показатели, прогноз.

### CLINICOPATHOLOGIC AND IMMUNOHISTOCHEMICAL INDEXES AS FORECASTING FACTORS FOR BREAST CANCER WITH DIFFERENT GRADE

E. A. Nadyrov, E. S. Timofeev, O. A. Golubev, L. A. Putirsky

Gomel State Medical University

Influence of the clinicopathologic indexes has been investigated and assessment of the correlations has been made. The difference between the types of correlations in the patient's groups with and without progress has been determined.

Key words: breast cancer, clinic pathologic indexes, forecast.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре онкологических заболеваний среди женского населения во всех экономически развитых странах. По данным ВОЗ, в 2000 году было зарегистрировано более 1 миллиона больных раком молочной железы [1]. По данным Белорусского канцер-регистра, заболеваемость РМЖ в целом по Беларуси за последнее десятилетие возросла в 1,5 раза. Так, если в 1994 году она составляла 43,8 на 100 тыс. женского населения, то в 1998 г. — 55,0, а в 2005 г. — 64,0. Показатели заболеваемости в Гомельской области также отражают общую тенденцию к возрастанию: в 1994 г. — 40,0 на 100 тыс. женщин, в 1998 г. — 51,9, в 2005 г. — 64,7 [2].

На течение опухолевого процесса оказывает влияние комплекс факторов, которые используются, в том числе как прогностические. Для выработки оптимальной тактики лечения в каждом случае РМЖ необходимо учитывать клинические данные в сочетании с результатами морфологического исследования. Из клинических данных наибольшее значение для выбора лечебных мероприятий и прогнозирования имеют возраст больной, менструальный статус, размер опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов, количество пораженных лимфатических узлов, индивидуальные особенности организма больной и другие. В ряду морфологических показателей важными являются степень злокачественности (СЗ) опухоли, ее гистологический тип, характер роста, количество опухолевых эмболов в сосудах, выраженность инвазивного компонента, а также все шире используемые в последнее время показатели экспрессии рецепторов к эстрогену (ER) и прогестерону (PR) [3].

Рецепторы стероидных гормонов — критерий чувствительности к эндокринной терапии [4, 5]. В ряде работ показана возможная корреляция рецепторного статуса и СЗ РМЖ. Так, при ER+ опухолях чаще наблюдаются высокодифференцированные формы РМЖ и, напротив, низкодифференциро-

ванный рак, как правило, характеризуется отсутствием рецепторов стероидных гормонов. Однако окончательных данных об этом не получено [6]. Несомненно, что рецепторный статус имеет принципиальное значение как предсказательный фактор и учитывается при назначении гормонотерапии или химиотерапии и в меньшей степени может быть прогностическим параметром [7].

**Цель исследования:** дать клинико-морфологическую характеристику опухолевой ткани больных РМЖ различной степени злокачественности, определить факторы прогноза при РМЖ.

#### **Материалы и методы**

Объектом исследования явились 224 женщины, страдающие инфильтрирующим РМЖ. Были выделены 2 группы больных: без прогрессирования заболевания к окончанию срока наблюдения и с ранним (в течение трех лет) прогрессированием РМЖ. Первую группу составили 193 пациентки, вторую — 26 больных РМЖ. Клиническое обследование включало сбор анамнеза, пальпацию молочных желез и регионарных лимфатических узлов по общепринятой методике, маммографию. Гистологическому исследованию подвергалась ткань опухоли, перитуморозные участки, лимфатические узлы. Образцы тканей окрашивались гематоксилином и эозином. Для определения гормоночувствительности опухоли проводилось иммуногистохимическое исследование с целью выявления ER и PR.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Цифровые данные проверялись на нормальность распределения (параметричность), с учетом оценки параметричности были использованы непараметрические методы: критерий Манн-Уитни, корреляции по Спирмену, таблицы частот 2×2 [8].

#### **Результаты исследований**

Распределение больных по степени злокачественности (G) в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования представлено в таблице 1.

**Таблица 1**

**Распределение больных РМЖ по степени злокачественности (G) в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования опухолевого процесса**

Группа	G1	G2	G3
Без прогрессирования	1 (0,52%)	62 (32,12%)	130 (67,36%)
С прогрессированием	0	4 (15,38%)	22 (84,62%)

В группе пациенток без прогрессирования заболевания на момент завершения наблюдения третья СЗ наблюдалась в 130 случаях (67,36%), вторая СЗ — в 62 (32,12%) и первая СЗ — в 1 случае (0,52%). В группе пациенток с ранним (до трех лет) прогрессированием заболевания третья СЗ наблю-

далась в 22 случаях (84,62%), вторая СЗ — в 4 (15,38%) и случаев первой СЗ отмечено не было.

Распределение больных по размеру и распространению опухоли (Т) в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования представлено в таблице 2.

Таблица 2

**Распределение больных РМЖ по размеру и распространению опухоли (Т) в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования опухолевого процесса**

Группа	T1	T2	T3	T4
Без прогрессирования	81 (41,97%)	108 (55,96%)	3 (1,55%)	1 (0,52%)
С прогрессированием	6 (23,08%)	18 (69,23%)	1 (3,85%)	1 (3,85%)

В группе больных без прогрессирования заболевания T1 диагностирована в 81 случае (41,97%), T2 — в 108 (55,96%), T3 — в 3 (1,55%), T4 — в 1 случае (0,52%). В группе пациенток с прогрессированием заболевания T1 диагностирована в 6 случаях (23,08%), T2 — в 18 (69,23%), T3 и T4 встретились по 1 случаю (3,85%).

Результаты, полученные при распределении больных по наличию или отсутствию ре-

гионарных метастазов (N) в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования опухолевого процесса, представлены в таблице 3.

В группе пациенток без прогрессирования заболевания стадия N0 наблюдалась в 98 случаях (50,78%), N1 — в 94 случаях (48,70%), N2 — в 1 (0,52%). В группе пациенток с прогрессированием РМЖ стадия N0 встретилась в 7 случаях (26,92%), N1 — в 17 (65,38%), N2 — в 2 (7,69%).

Таблица 3

**Распределение больных РМЖ по наличию или отсутствию регионарных метастазов (N) в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования опухолевого процесса**

Группа	N0	N1	N2
Без прогрессирования	98 (50,78%)	94 (48,70%)	1 (0,52%)
С прогрессированием	7 (26,92%)	17 (65,38%)	2 (7,69%)

Распределение больных по экспрессии рецепторов к эстрогену в зависимости от

наличия или отсутствия прогрессирования приведено в таблице 4.

Таблица 4

**Распределение больных РМЖ в зависимости от экспрессии рецепторов к эстрогену в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования опухолевого процесса**

Группа	ER+	ER-
Без прогрессирования	171 (88,60%)	22 (11,40%)
С прогрессированием	22 (84,62%)	4 (13,38%)

В группе пациенток без прогрессирования заболевания ER+ статус наблюдался в 171 случае (88,60%), а ER- статус — в 22 (11,40%).

В группе пациенток с прогрессированием РМЖ ER+ статус был выявлен в 22 случаях (84,62%), ER- статус — в 4 (13,38%).

Распределение больных по экспрессии рецепторов к прогестерону в зависимости

от наличия или отсутствия прогрессирования представлено в таблице 5.

Таблица 5

**Распределение больных РМЖ в зависимости от экспрессии рецепторов к прогестерону в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирования опухолевого процесса**

Группа	PR+	PR–
Без прогрессирования	156 (80,83%)	37 (19,17%)
С прогрессированием	17 (65,38%)	9 (34,62%)

В группе пациенток без прогрессирования заболевания PR+ статус наблюдался в 156 случаях (80,83%), а PR– статус — в 37 (19,17%). В группе пациенток с прогрессированием РМЖ PR+ статус был выявлен в 17 случаях (65,38%), PR– статус — в 9 (34,62%).

Для определения достоверности различий ( $p$ ) между сравниваемыми группами были использованы таблицы частот  $2 \times 2$  в статистике Хи-квадрат. При этом получены статистически значимые различия сравниваемых групп по наличию или отсутствию регионарных метастазов ( $p = 0,023$ ) и наличию или отсутствию экспрессии рецепторов к PR ( $p = 0,001$ ). Получены различия на уровне тенденции при сравнении групп по СЗ ( $p = 0,078$ ), размеру и распространению опухоли ( $p = 0,093$ ). Статистически значимых отличий сравниваемых групп по наличию или отсутствию экспрессии ER не выявлено ( $p = 0,555$ ).

Известно, что развитие и прогрессия большинства злокачественных опухолей, в том числе и РМЖ подчиняется определенным закономерностям, отражающим взаимосвязи между клиническими и морфологическими характеристиками опухоли [9]. Нами были уточнены корреляции между такими показателями, как размер и распространение опухоли, наличие или отсутствие регионарных метастазов, количество пораженных лимфатических узлов, СЗ опухоли, экспрессия ER и PR, менструальный статус.

При корреляционном анализе выбранных признаков в общей группе пациенток без учета наличия или отсутствия прогрессирования были выявлены следующие явления. Наблюдались положительные корреляционные связи между показателями размеров и распространением опухоли, наличием регионарных метастазов ( $p=0,001$ ),

размером и распространением опухоли и количеством пораженных лимфоузлов ( $p = 0,001$ ), наличием регионарных метастазов и количеством пораженных метастазами лимфоузлов ( $p = 0,001$ ), размером и распространением опухоли и СЗ ( $p = 0,001$ ), наличием регионарных метастазов и СЗ ( $p = 0,014$ ), количеством пораженных метастазами лимфоузлов и СЗ ( $p = 0,019$ ), экспрессией ER и PR, ( $p = 0,001$ ), экспрессией PR и менструальным статусом ( $p = 0,047$ ). Корреляционные связи обратного характера отмечались между СЗ и экспрессией ER ( $p = 0,001$ ), СЗ и экспрессией PR ( $p=0,003$ ), СЗ и менструальным статусом (при наличии менструальной функции СЗ снижалась) ( $p = 0,038$ ).

Проводилось динамическое наблюдение раннего прогрессирования РМЖ. При этом в качестве гипотезы было выдвинуто предположение, что характер корреляционных связей между основными клинико-морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками может иметь прогностическое значение в ходе раннего прогрессирования заболевания. Проведение корреляционного анализа по Спирмену в группе больных с отсутствием раннего прогрессирования заболевания на момент завершения наблюдения показало, что характер связей, в основном, был аналогичен таковому в общей группе. Сохранились положительные корреляционные связи между размером и распространением опухоли и наличием регионарных метастазов, размером и распространением опухоли и количеством пораженных лимфоузлов, наличием регионарных метастазов и количеством пораженных метастазами лимфоузлов, размером и распространением опухоли и СЗ, наличием регионарных метастазов и СЗ, количеством пораженных метастазами лимфоузлов и СЗ, экспрессией ER и PR. Отрица-

тельные корреляционные связи отмечались между СЗ и экспрессией ER, СЗ и экспрессией PR, СЗ и менструальным статусом (при наличии менструальной функции СЗ снижалась). Отсутствовала прямая корреляционная связь между PR и менструальным статусом больных, наблюдаемая в общей группе, однако достоверность коэффициента корреляции  $r = 0,08$  свидетельствовала о зависимости на уровне тенденции. Следовательно, в целом характер корреляционных связей в группе пациенток без раннего прогресси-

вания был аналогичен таковому в общей группе наблюдения.

При проведении анализа в группе пациенток, имеющих раннее прогрессирующее, выявленные корреляционные связи носили совершенно отличный характер. В отличие от группы больных без прогрессирующего, где наблюдалось 7 положительных и 3 отрицательных корреляционных связи, в группе больных с развившимся ранним прогрессирующим было выявлено всего 3 корреляционных связи.

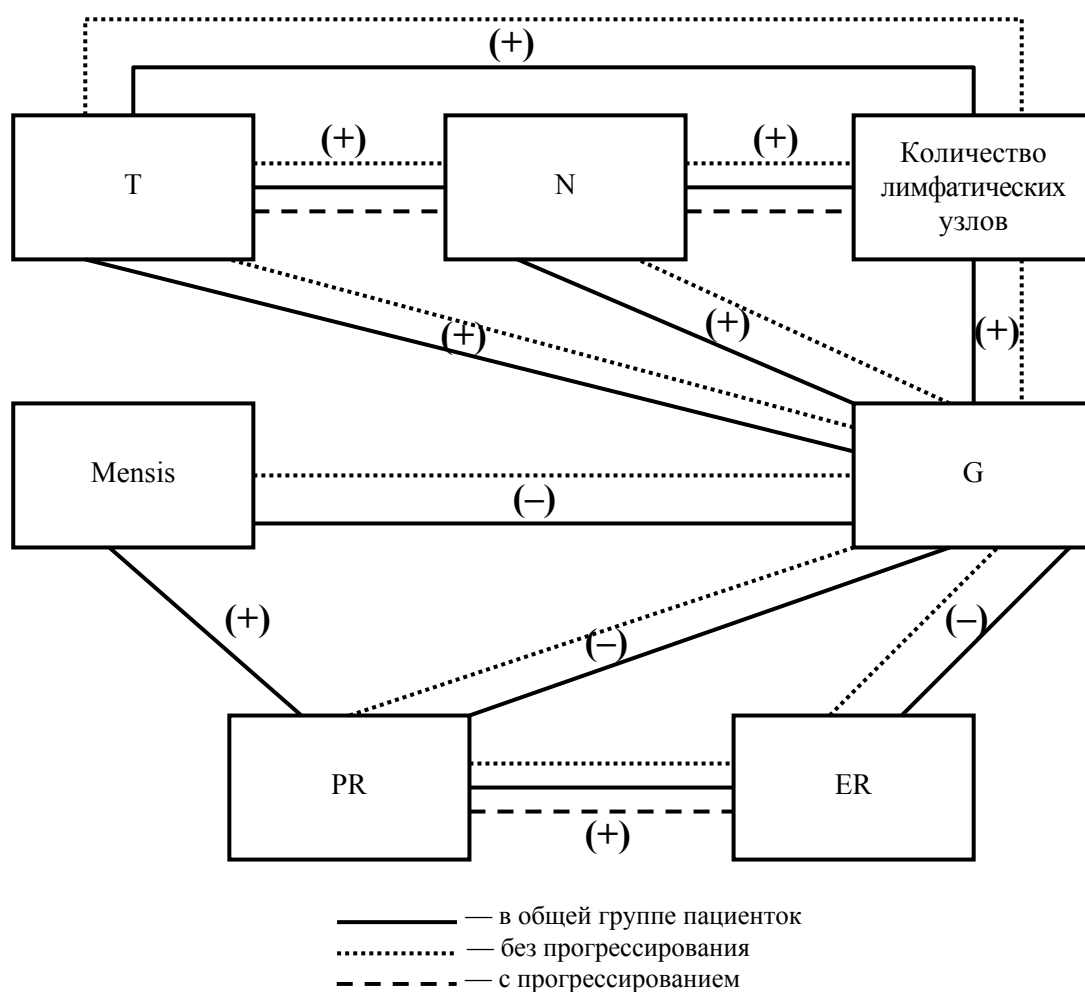


Рис. 1. Характер корреляционных связей

Имеются положительные связи между размером и распространением опухоли и наличием регионарных метастазов ( $p = 0,04$ ), наличием регионарных метастазов и количеством пораженных лимфатических узлов ( $p = 0,001$ ), а также между экспрессией ER и PR ( $p = 0,002$ ). Ни одна из других связей, наблюдаемых в общей группе и группе больных без прогрессирующего, не присутствовала в наблюдениях с ран-

ним прогрессирующим РМЖ. Характер связей во всех трех группах представлен на рисунке 1.

Анализ характера корреляционных связей в группе пациенток с ранним прогрессирующим показывает на значительное уменьшение количества прямых корреляционных связей и полное отсутствие обратных. Данный характер зависимости (исчезновение корреляционных связей) характе-

ризует нарушение закономерностей течения опухолевого процесса и свидетельствует о прогрессии карциномы.

### **Заключение**

Таким образом, с высокой степенью вероятности можно говорить о том, что факторами, достоверно ухудшающими прогноз течения заболевания и свидетельствующими о потенциальной возможности прогрессирования, являются наличие регионарных метастазов, а также отсутствие экспрессии PR. Прогностическое значение СЗ, размера и распространения опухоли прослеживается на уровне тенденции, что можно объяснить относительно небольшим размером выборки наблюдений с прогрессированием карциномы. Характер корреляционных связей между клинико-морфологическими и иммуногистохимическими показателями имеет определенные закономерности, которые отражают особенности течения канцерогенеза и потенциальную способность опухолевой ткани к прогрессированию. Имеется принципиальная разница в характере корреляционных связей между группами больных без прогрессирования и с развившимся ранним прогрессированием рака молочной железы. При прогрессировании заболевания наблюдается значительное сокращение корреляционных связей между клинико-морфологическими и иммуногистологическими характеристиками опухолевой ткани.

### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями в 2000 г. / В. В. Старинский [и др.] // Российский онкологический журнал. — 2003. — № 3. — С. 39–44.
2. Злокачественные новообразования в Беларуси 1995–2005 гг. / С. М. Поляков, Л. Ф. Левин, Н. Г. Шибко; под ред. А. А. Граковича, И. В. Залуцкого. — Мн. : БЕЛЦМТ, 2006. — 194 с.
3. *Путырский, Л. А.* Рак молочной железы / Л. А. Путырский. — Мн. : Вышэйшая школа, 1998.
4. *Кушлинский, Н. Е.* Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического «поведения» рака молочной железы / Н. Е. Кушлинский, Е. С. Герштейн // Вестн. РАМН. — 2001. — № 9. — С. 65–70.
5. Duffy, M.J. Biochemical markers in breast cancer: which ones are clinically useful. / M.J. Duffy // Clin. Biochem. — 2001. — Vol. 34(5). — P. 347–352
6. 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.
7. *Ермилова, В. Д.* Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы / В. Д. Ермилова // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 15–20.
8. *Боровиков, В.* СТАТИСТИКА. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов / В. Боровиков. — 2-е изд. — СПб. : Питер, 2003. — 688 с.
9. *Пожарисский, К. М.* Прогностическое и предсказательное значение иммуногистохимических маркеров при онкологических заболеваниях. / К. М. Пожарисский, Е. Е. Леенман. // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ: Минск, 25–28 мая, 2004 г. В 2 ч. Ч. 1. — Мн. : ОДО «Тонпик», 2004. — 424 с.

*Поступила 23.01.2007*

**УДК 616.33-006.6-089.168.1:**

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА**

**А. К. Аль-Яхири, И. В. Михайлов, В. М. Бондаренко, В. Н. Беляковский**

**Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельский областной клинический онкологический диспансер**

Изучены непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения 24 больных местнораспространенным РЖ IV стадии (T4N2-3M0), проведенного в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере в период с 1996 по 2002 гг. Всем больным выполнены комбинированные операции с лимфодиссекцией в объеме не менее D2, проведен послеоперационный курс лучевой терапии (ЛТ) суммарной очаговой дозой 40–60 Гр и 4–6 курсов адъювантной химиотерапии 5-фторурацилом. Анализ отдаленных результатов лечения показал, что использование послеоперационной химиолучевой те-