

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Батыралиев, Т. А. Обзор клинических исследований по ишемической болезни сердца и ее инвазивному лечению / Т. А. Батыралиев, И. В. Першуков // Кардиология. — 2002. — № 5. — С. 68–70.
2. Непосредственные и отдаленные результаты стентирования ствола левой коронарной артерии у больных ишемической болезнью сердца / Л. А. Бокерия [и др.] // Кардиология. — 2006. — № 3. — С. 4–12.
3. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. — М.: Медиа Сфера, 2001. — 392 с.
4. Захарова, О. В. Эндovasкулярные методы лечения больных ИБС с рестенозом после первичной баллонной ангиопластики / О. В. Захарова, А. В. Араблинский, Д. Г. Иоселиани // Клиническая медицина. — 2004. — № 10. — С. 22–26.
5. Козлов, С. Г. Эндovasкулярная реваскуляризация миокарда у больных сахарным диабетом / С. Г. Козлов, К. Н. Петрова // Кардиология. — 2006. — № 9. — С. 57–66.
6. Коломбо, А. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование — основные принципы и клиническое применение / А. Коломбо, Г. Станкович, Л. Финчи // Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца / НИЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; редкол.: Л. А. Бокерия [и др.]. — М., 2002. — С. 96–119.
7. Лечение коронарного атеросклероза: влияние массового применения стентов на ближайшие и отдаленные результаты коронарной ангиопластики / А. М. Бубунашвили [и др.] // Кардиология. — 2004. — № 5. — С. 23–29.
8. Постоялко, А. С. Эффективность применения стентов с лекарственным покрытием у больных ишемической болезнью сердца / А. С. Постоялко // Здоровоохранение. — 2004. — № 11. — С. 46–50.
9. Colombo, A. Complications / A Colombo, J. Tobis // Techniques in coronary artery stenting / A. Colombo, J. Tobis. — Martin Dunitz, 2000. — P. 259–284.
10. Colombo, A. Complications in coronary artery stenting / A. Colombo, J. Tobis. — Martin Dunitz, 2000. — P. 259–284.
11. Colombo, A. Evolution in our approach to stenting / A Colombo, J. Tobis // Techniques in coronary artery stenting / A. Colombo, J. Tobis. — Martin Dunitz, 2000. — P. 111–127.
12. De Feyter, P. J. Anti-restenosis Trials / P. J. De Feyter, J. Vos, B. J. Rensing // Curr Interv Cardiol Rep. — 2000. — Vol. 2. — P. 326–331.
13. Diabetes and cardiovascular disease writing group VI: revascularization in diabetic patients / S. C. Smith [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 165–169.
14. Long-term follow-up of incomplete stent apposition in patients who received sirolimus-eluting stent for de novo coronary lesions / M. Degertekin [et al.] // Circulation. — 2003. — Vol. 108, № 22. — P. 2747.

Поступила 01.07.2009

УДК 618.19-006-091.8-071-037

АНАЛИЗ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ РАЗВИТИИ РАННИХ РЕЦИДИВОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНО- ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Э. А. Надыров

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

Изучены основные клинико-диагностические показатели при различных исходах рака молочной железы. Показано, что раннее прогрессирование заболевания (до 3-х лет) определяется размерами опухоли, метастатическим поражением лимфатических узлов, высокой гистологической степенью злокачественности, возрастом на момент заболевания, а также комбинацией рецепторов половых гормонов.

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

ANALYSIS OF CLINICAL-MORPHOLOGICAL INDICATORS AT DEVELOPMENT OF EARLY RELAPSES IN PATIENTS WITH INITIALLY OPERABLE BREAST CANCER

E. A. Nadyrov

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

We studied the major clinical-diagnostic indicators with different clinical outcomes of breast cancer. We show that early disease progression (up to 3 years) is defined by tumor size, lymph nodes metastases, high histological degree of malignancy, age at the moment of disease, as well as the combination of sex hormone receptors.

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

Введение

Локальный рецидив рака молочной железы (РМЖ) — опухоль, появляющаяся после радикального хирургического вмешательства (мастэктомии или органосохраняющего лечения), состоящая из одиночного или множественного узла, аналогичная по гистологическому строению первичной опухоли на поверхности грудной клетки, соответствующей стороне поражения. Локальные рецидивы РМЖ в 75 %

случаев возникают в первые 5 лет после перенесенной операции и могут быть первым признаком прогрессирования заболевания [1].

Факторами, способствующими развитию рецидива, могут быть многие клинико-морфологические параметры: возраст больных, объем хирургического вмешательства, применение послеоперационной лучевой терапии [2, 3, 4], размер опухоли [5, 6], поражение подмышечных лимфатических узлов [7, 8]. Важным в

прогностическом плане является распространение клеток рака за пределы основного опухолевого узла. Такое распространение возможно по прилежащим протокам и долькам (внутрипротоковый компонент), а также по кровеносным и лимфатическим сосудам (лимфоваскулярная инвазия или раковая эмболия) [9].

Прогностическая и предсказательная роль рецепторного статуса опухоли также достаточно известна. Гормонально-зависимые опухоли молочной железы, содержащие рецепторы эстрогенов (ER+) или прогестерона (PR+), имеют более благоприятное течение. При этом пациенты с отсутствием экспрессии (ER-) имеют риск смерти от прогрессирования, который достигает максимума через 3 года [10, 11, 12].

Целью работы явилось изучение роли клинико-морфологических параметров опухоли в возникновении ранних рецидивов (до 3-х лет) как первого признака прогрессирования болезни.

Материал и метод исследования

Для исследований была определена выборка из 283 пациенток 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 64 пациентки, вторую — 219. Все больные подвергались комплексному клинико-лабораторному обследованию. Для гистологического исследования срезы с парафиновых блоков окрашивались гематоксилином и эозином по традиционной методике. Определение рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR) в ткани опухоли проводилось иммуногистохимически.

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, корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического критерия Спирмана.

Результаты исследования

Возраст пациенток, вошедших в исследование, был практически одинаков и составил в группе с прогрессией заболевания $47,23 \pm 11,0$, без прогрессии — $45,61 \pm 6,75$ лет. В группе с рецидивом заболевания в возрастном интервале до 30 лет имелись 2 случая заболевания (3,12 %), в то же время в группе сравнения случаев заболевания в данном возрастном интервале выявлено не было. В возрастном интервале от 30–40 лет в группе с неблагоприятным течением заболевания выявлено 13 случаев РМЖ (20,31 %), в группе сравнения — 48 (21,92 %). В группе пациентов в возрасте от 40 до 50 лет при прогрессии заболевания был определен 31 случай (48,43 %), без таковой — 135 (61,64 %). В возрастном интервале 50–60 лет у пациентов с прогрессией заболевания определялось 11 случаев (17,19 %), без прогрессии — 27 (12,33 %). В старшей возрастной группе (60 лет и более) прогрессия заболевания наблюдалась в 7 случаях (10,94 %), в то же время в группе сравнения — в 9 случаях (4,11 %). Сравнительный анализ частот встречаемости возрастных интервалов показал статистически значимое ($\chi^2 = 15,89$; $p < 0,001$) преобладание пациенток моложе 50 лет в группе с прогрессией заболевания. Данные частот встречаемости по возрасту, размеру опухоли (T), гистологическому типу и степени злокачественности (G) представлены в таблице 1.

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

Показатель		Прогрессия (n = 64)		Без прогрессии (n = 219)		p
		абс.	%	абс.	%	
Возраст	< 50 лет	45	70,31	92	42,01	< 0,001
	> 51 лет	19	29,69	127	57,99	
Размер опухоли (T)	< 2 см	10	15,62	98	44,75	< 0,001
	> 2 см	54	74,48	121	55,25	
Степень злокачественности(G)	1,2	10	18,75	72	32,88	< 0,001
	3	52	81,25	147	67,12	
Гистологический тип	Протоковый	61	95,31	191	87,21	0,017
	Дольковый	1	1,56	25	11,41	

Как видно из таблицы 1, размер опухоли более 2 см с высокой степенью статистической значимости являлся преобладающим при про-

грессии заболевания ($\chi^2 = 17,80$; $p < 0,001$). Следует отметить, что в данной группе больных каких-либо корреляций данного показате-

ля с другими клинико-диагностическими параметрами выявлено не было. В то же время в группе сравнения прослеживались значимые прямые связи с наличием региональных метастазов ($r = 0,168$; $p = 0,012$), количеством пораженных лимфатических узлов ($r = 0,168$; $p = 0,006$), непрямого характера — с и наличием экспрессии PR ($r = -0,137$; $p = 0,041$).

В группе пациенток без прогрессии заболевания низкая степень злокачественности (G1 и 2) определялась почти в 2 раза реже в сравнении с G 3, при этом в группе сравнения данный показатель имел обратную зависимость. Сравнительный анализ частотного распределения признака определил высокую прогностическую значимость данного показателя в качестве фактора неблагоприятного прогноза ($\chi^2 = 5,64$; $p = 0,001$).

Корреляционный анализ показал, что в группе пациенток с неблагоприятным течением заболевания возрастание параметра G имеет значимые связи обратного характера со следующими клинико-диагностическими параметрами: гистологическим типом опухоли, что характеризует преобладание протокового варианта рака ($r = -0,336$; $p = 0,007$), характером роста ($r = -0,272$; $p = 0,031$), прямыми — с количеством эмболов в сосудах опухолевой ткани ($r = 0,336$; $p = 0,007$). В группе сравнения определялось большее количество корреляционных связей: прямые — с гистологическим типом опухоли ($r = 0,448$; $p < 0,001$), наличием региональных метастазов ($r = 0,149$; $p = 0,028$) и количеством пораженных лимфатических узлов ($r = 0,135$; $p = 0,029$), обратного характера — с наличием экспрессии к ER и PR ($r = -0,203$; $p = 0,003$, $r = -0,229$; $p = 0,001$ соответственно).

Преобладающим гистологическим типом опухоли в группах наблюдения явился потоко-

вый рак, который определялся при прогрессии заболевания в 95,31 %, без таковой — в 87,21 %, при сравнении частот встречаемости определена прогностическая значимость данного параметра ($\chi^2 = 5,64$; $p < 0,017$). Следует отметить, что для сравнительного анализа не использовались данные о других гистологических типах опухолей РМЖ, т. к. медуллярный и слизистые раки определялись в нашем исследовании в небольшом количестве.

В таблице 2 представлены особенности регионарного метастазирования при различном клиническом течении РМЖ. У пациенток с прогрессией заболевания наличие регионарных метастазов (N1) являлись преобладающими и определялись в 86,7 % случаев заболевания, в то же время без таковой — 46,48 % ($\chi^2 = 21,87$; $p = 0,001$).

При корреляционном анализе установлено, что наличие N1 в группе с прогрессией заболевания имело прямую зависимость с количеством пораженных лимфатических узлов ($r = 0,605$; $p < 0,001$). При этом увеличение количества лимфатических узлов имело прямую зависимость с числом опухолевых эмболов в ткани опухоли ($r = 0,254$; $p = 0,015$). В группе пациентов без прогрессии заболевания отсутствовала зависимость N1 с количеством пораженных лимфатических узлов и числом опухолевых эмболов, однако сохранялась зависимость N1 с количеством пораженных лимфатических узлов ($r = 0,862$; $p < 0,001$). Кроме того, определялись дополнительные прямые корреляционные связи: N1 с T ($r = 0,160$; $p = 0,014$) и N1 с G ($r = 0,149$; $p = 0,028$), аналогичные зависимости были определены между количеством пораженных лимфатических узлов и T ($r = 0,168$; $p = 0,006$), а также G ($r = 0,135$; $p = 0,029$).

Таблица 2 — Регионарное метастазирование при различном клиническом течении РМЖ (χ^2)

Показатель	Прогрессия заболевания (n = 64)		Без прогрессии (n = 219)		p
	абс.	%	абс.	%	
N0	13	20,32	117	53,42	0,001
N1	51	79,68	102	46,58	

Таблица 3 — Эмболия кровеносных и лимфатических сосудов клетками опухоли при различном клиническом течении РМЖ (χ^2)

Эмболы	Прогрессия заболевания (n = 64)		Без прогрессии (n = 219)		p
	абс.	%	абс.	%	
Отсутствуют	0	0	25	11,42	<0,001
Единичные	3	4,69	191	87,22	<0,001
Умеренное количество	13	20,31	1	0,45	<0,001
Большое количество	48	75,00	2	0,91	<0,001

Умеренное и большое количество опухолевых эмболов являлось преобладающим параметром при прогрессии заболевания (20,31 и

75,0 % соответственно), обратная закономерность определялась при безрецидивном течении заболевания ($\chi^2 = 430,04$ и $\chi^2 = 422,15$; $p <$

0,001). Увеличение данного параметра при прогрессии заболевания характеризовалась наличием прямых связей с количеством пораженных

лимфатических узлов и G, как уже было указано выше. Экспрессия иммуногистохимических маркеров показана в таблице 4.

Таблица 4 — Экспрессия ER и PR, характеризующая особенности исходов РМЖ (χ^2)

Показатель		Прогрессия (n = 64)	Без прогрессии (n = 219)	p
ER	–	14 (21,87 %)	27 (12,33 %)	0,056
	+	50 (78,13 %)	192 (87,77 %)	
PR	–	19 (29,69 %)	44 (20,01 %)	0,104
	+	45 (70,31 %)	175 (79,91 %)	
ER/PR	+/+	36 (56,25 %)	164 (74,88 %)	< 0,001
	-/-	13 (20,31 %)	16 (7,3 %)	
ER/PR	-/+	5 (7,81 %)	11 (5,02,0 %)	0,056
	+/-	4 (6,25 %)	0 (0,0 %)	

Анализ показателей экспрессии ER и PR показал отсутствие статистически значимой разницы в группах больных с ранней прогрессией заболевания и без таковой ($\chi^2 = 3,64$; $p = 0,056$ и $\chi^2 = 2,64$; $p = 0,104$ соответственно). Особый интерес представляло изучение вариантов экспрессии половых гормонов. Как видно из таблицы 4, неблагоприятное течение заболевания характеризовалось сочетанием ER/PR -/- ($\chi^2 = 10,84$; $p < 0,001$), при этом комбинация ER/PR +/- для неблагоприятного прогноза была значима только на уровне тенденций ($\chi^2 = 3,65$; $p = 0,056$).

При корреляционном анализе в группе пациентов с прогрессией заболевания определялась прямая корреляционная связь между экспрессией ER и PR ($p < 0,001$). В группе без прогрессии заболевания аналогичной зависимости определено не было, в то же время наличие экспрессии ER обратно коррелировало с высокой степенью значимости ($p < 0,001$) с G ($p = 0,002$) и T ($p = 0,041$).

Заключение

Проведенное исследование показало, что независимыми факторами раннего рецидива рака молочной железы являются: размеры опухоли, метастатическое поражение лимфатических узлов, высокая гистологическая степень злокачественности, гистологический тип опухоли, возраст пациентов моложе 50 лет. Среди иммуногистохимических показателей в качестве маркера неблагоприятного прогноза значение имеет сочетание ER/PR -/-, а также с высокой долей вероятности – ER/PR +/- . Характер корреляционных связей между клинико-морфологическим и иммуногистохимическими показателями имеет определенные закономерности, которые отражают особенности течения процесса канцерогенеза и потенциальную способность опухолевой ткани к прогрессированию заболевания. Прогрессирование заболевания характеризуется значительным уменьшением количества корреляционных связей между клинико-

морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками опухолевой ткани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials / M. Clarke [et al.] // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366, № 9503. — P. 2087–2106.
2. 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.
3. 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.
4. Patterns of Locoregional Failure in Patients With Operable Breast Cancer Treated by Mastectomy and Adjuvant Chemotherapy With or Without Tamoxifen and Without Radiotherapy: Results From Five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Randomized Clinical Trials / A. Taghian [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 4247–4254.
5. 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.
6. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The M. D. Anderson cancer center experience / A. M. Chen [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 2303–2312.
7. 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.
8. 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.
9. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII / A. Wallgren [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21, № 7. — P. 1205–1213.
10. 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.
11. 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.
12. Божок, А. А. Прогностические и предсказующие факторы при раке молочной железы / А. А. Божок. // *Матер. IV ежегодной конф. «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы».* — М., 2007. — С. 26.

Поступила 01.07.2009