

## ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ У ХВОРИХ ЗА РАНЬОГО РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

М. Ф. Щуров, Н. М. Волошина, Т. Ю. Погоріла

Запорізький державний медичний університет,  
Запорізька медична академія післядипломної освіти

## FACTORS OF PROGNOSIS IN PATIENTS WITH EARLY CANCER OF MAMMARY GLAND

M. F. Shchurov, N. M. Voloshyna, T. Yu. Pogorila

Сучасні методи лікування РГЗ передбачають застосування нових класів хімотерапевтичних засобів, гормональних препаратів і навіть моноклональних антитіл (герцептин) [1]. Проте, результати лікування РГЗ, як раннього, так і поширеного, незадовільні. Актуальною проблемою є пошук маркерів пухлинних клітин, експресія яких має зв'язок з клінічним перебігом і прогнозом. Для прогнозування перебігу та розроблення раціональної лікувальної тактики використовують різні маркери, пов'язані з біологічними особливостями пухлин [2].

Немає однозначних думок щодо таких факторів прогнозу, як ступінь злоякісності і присутність пухлинних клітин в судинах, розташованих поруч з пухлиною; плоідність пухлинних клітин, інтенсивність їх проліферації, рівень рецепторів естрогенів (РЕ) і прогестерону (РП)[3, 4].

Додаткові складності виникають в ситуаціях, коли вплив факторів прогнозу аналізують, не зважаючи на проведення ад'ювантної терапії та її інтенсивність [5]. Вивчення факторів прогнозу — це вивчення механізмів перебігу хвороби, що дозволяє найбільш ефективно на неї впливати [6].

Таким чином, при РМЗ у початкових стадіях стандартні клінічні й морфологічні фактори не дозволяють прогнозувати перебіг хвороби і можливість виникнення рецидивів.

Отже, комплексний аналіз факторів прогнозу і варіантів лікування РГЗ є важливим і перспективним.

### Реферат

Показники виживання хворих на ранній рак грудної залози (РГЗ) у стадії T1—2N0M0, гістологічної форми протокового інфільтруючого раку, яких лікували відповідно до існуючих стандартів, значно різняться, що свідчить про необхідність пошуку додаткових прогностичних критеріїв. Мета дослідження: вивчити вплив незалежних і взаємопов'язаних клінічних, морфологічних, біохімічних факторів прогнозу на показники виживання хворих на РГЗ стадії T1—2N0M0 в умовах місцевого та системного лікування.

**Ключові слова:** рак грудної залози; строма; паренхіма пухлини; експресія Ki—67, p53, CD 34.

### Abstract

A survival indices in patients with early mammary gland cancer of a ductal infiltrating histology stage T1—2N0M0, who were treated in accordance to actual standards, differ significantly, what witnesses the necessity for searching of additional prognostic criteria. The investigation objective was to study the impact of independent and interrelated clinical, morphological and biochemical factors of prognosis on the survival indices in patients with mammary gland cancer stage T1—2N0M0 in conditions of local and systemic treatment.

**Key words:** mammary gland cancer; stroma; parenchyma of tumor; expression of Ki—67, p53, CD 34.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 250 хворих, яких лікували у Запорізькому обласному клінічному онкологічному диспансері з приводу РГЗ у стадії T1—2N0M0 в період з 2003 по 2012 р.

Вік пацієнтів від 31 до 68 років, у середньому (45,2 ± 4,8) року. Віком до 45 років було 93 (37,2%) хворих, від 46 до 55 років — 123 (49,2%), старше 55 років — 34 (13,6%).

Всім пацієнтам здійснене хірургічне лікування в обсязі радикальної мастектомії — у 181 (72,4%) або радикальної резекції грудної залози — у 69 (27,6%) з подальшим гістологічним дослідженням препаратів, забарвлених гематоксилином та еозином, з метою морфологічної верифікації діагнозу. Встановлений протоковий інфільтруючий РМЗ

низького ступеня диференціювання (G3). Імуногістохімічне дослідження проведене на парафінових зрізах операційного матеріалу з використанням моноклональних антитіл Mo.a—Hu. Protein, Clone DO—7 ("Dako Cytomation Co") відповідно до рекомендацій фірми—виробника, з дотриманням стандартних методик аналізу. Результати реакцій з антигенами ядерної локалізації оцінювали за системою підрахунку histochemical score (С. В. Петров, Н. Т. Райхлін, 2004). Для визначення співвідношення площі строми/паренхіми використовували програму для аналізу зображень "Відеотест" майстер морфологія. Всім пацієнтам проведене комбіноване або комплексне лікування за показаннями, відповідно до існуючих стандартів лікування МОЗ України № 554 від

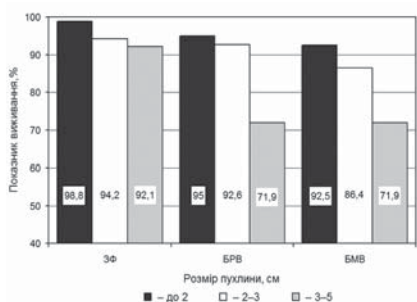


Рис. 1. Показники п'ятирічного загального (ЗВ), безрецидивного (БРВ) і безметастатичного (БМВ) виживання хворих на РМЗ T1-2N0M0 залежно від розміру пухлини.

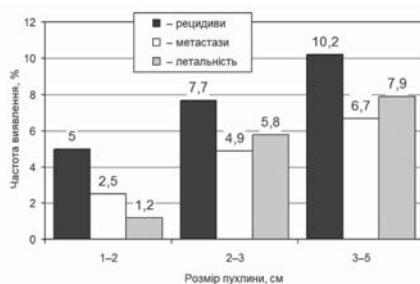


Рис. 2. Частота рецидивів, метастазів і летальність за РМЗ T1-2N0M0 залежно від розміру пухлини.

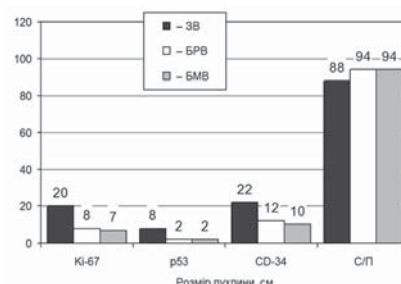


Рис. 3. Значення експресії Ki-67, p53, CD 34, співвідношення стромы/паренхіми в пухлині у хворих за показниками ЗВ, БРВ, БМВ.

17.09.07. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням програми Microsoft Office Excel 2007, Statistica 6.0, SPSS. Критерій статистичної значущості  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчений зв'язок між розміром пухлинного вузла РМЗ і показниками загального, безрецидивного і безметастатичного виживання. Для вирішення цього завдання хворі розподілені на три групи за розміром пухлини: у 80 (32%  $\pm$  2,3%) хворих (1—ша група) розмір пухлини 1—2 см, у 81 (32,4%  $\pm$  5,2%) хворого (2—га група) — 2—3 см, у 89 (35,6%  $\pm$  3,6%) хворих (3—тя група) — 3—5 см. Показники п'ятирічного виживання в групах представлені на рис. 1.

Отримані дані свідчать, що, у міру збільшення пухлини, показники п'ятирічного виживання зменшуються.

У 1—й групі: рецидив пухлини виник у 4 (5%  $\pm$  8,5%) хворих, метастази — у 2 (2,5%  $\pm$  5,4%), летальність становила 1,2%. Показники п'ятирічного загального, безрецидивного і безметастатичного виживання становили відповідно (98,8  $\pm$  6,2), (95  $\pm$  4,2) і (92,5  $\pm$  8,4)% ( $p < 0,005$ ). За наявності пухлин розміром понад 2 см відзначали тенденцію до збільшення частоти виявлення рецидивів, метастазів пухлини і летальності.

Так, у 2—й групі рецидив пухлини виявлений у 6 (7,4%  $\pm$  5,3%) хво-

рих, віддалені метастази — у 4 (4,9%  $\pm$  6,2%), померли 5 (5,8%  $\pm$  4,4%). Показники п'ятирічного безрецидивного виживання становили (92,6  $\pm$  8,2)%, безметастатичного — (86,4  $\pm$  9,3)%, загального — (94,2  $\pm$  8,2)% ( $p < 0,005$ ).

У 3—й групі рецидив виник у 9 (10,2%  $\pm$  7,5%) хворих, метастази — у 6 (6,7%  $\pm$  3,4%), померли — 7 (7,9%  $\pm$  8,5%). Показники безрецидивного і безметастатичного виживання становили (71,9  $\pm$  4,6)%, загального — (92,1  $\pm$  7,4)% за 5 років спостереження ( $p < 0,005$ ). Найменші показники безрецидивного, безметастатичного і загального виживання відзначені у пацієнтів за розміру пухлини 4—5 см — (76,4  $\pm$  7,2)% (рис. 2).

Отримані дані свідчать про зв'язок розміру пухлини та частоти виникнення рецидивів, метастазів і летальність, що підтвержене достовірним зменшенням показників безрецидивного виживання, особливо при збільшенні розмірів пухлини.

В групах хворих за розміру пухлини понад 2 см смертність перевищувала частоту метастазування, відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ).

За даними імуногістологічного аналізу у хворих встановлені такі гістологічні підтипи пухлини (див. таблицю).

Тобто у (83,2  $\pm$  6,2)% хворих мали пухлини належали до люмінального А і В підтипів. Це підтверджує, що за малого розміру пухлин прогноз сприятливий.

Аналізуючи показники п'ятирічного виживання, виділили групу хворих, у яких відзначені несприятливі прогностичні фактори: за розміром пухлини понад 3 см (89 хворих), за гістологічним підтипом HER/2neu—позитивний і базально-подібний, ступенем диференціювання G3 (42 хворих).

Показники п'ятирічного виживання становили (81,2  $\pm$  5,4)%. Проаналізовані дані проліферації Ki-67, експресії p53, співвідношення стромы/паренхіми пухлини, вміст CD 34 (рис. 3).

Всі пацієнти жили 5 років з несприятливими прогностичними факторами, зокрема, розмір пухлини понад 3 см, HER/2neu—позитивний і базально-подібний гістологічний підтип РГЗ, показники експресії Ki-67, p53, CD 34 були най-

### Гістологічні підтипи пухлини у хворих на РМЗ T1-2N0M0

Гістологічний підтип	Кількість хворих	
	абс.	% ( $\bar{x} \pm m$ )
Люмінальний – А	112	44,8 $\pm$ 3,5
Люмінальний – В	96	38,4 $\pm$ 1,3
HER/2neu—позитивний	15	5,9 $\pm$ 1,2
Базальноподібний	27	10,9 $\pm$ 1,7
Разом ...	250	100

нижчими, значно виражена строма в пухлині.

Таким чином, виражена строма в пухлині відображає захисну реакцію пухлини від рецидивів і метастазів. Під час планування лікування хворих навіть за малих форм РГЗ необхідно зважати на всі прогностичні фактори і особливо — співвідношення строми/паренхіми в пухлині.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Кулигина Е. Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы / Е. Ш. Кулигина // *Практ. онкология*. — 2010. — № 4(11). — С. 203 — 204.
2. Ермилова В. Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы / В. Д. Ермилова // *Там же*. — 2002. — № 1(3). — С. 15 — 20.
3. Карселадзе Д. А. Морфология тройного негативного рака молочной железы / Д. А. Карселадзе, И. В. Поддубная, А. И. Карселадзе // *Арх. патологии*. — 2010. — № 2(72) — С. 8 — 12.
4. p53 mutation, deprivation and poor prognosis in primary breast cancer / L. Baker, P. R. Quinlan, N. Patten [et al.] // *Br. J. Cancer*. — 2010. — N 6. — P. 719 — 726.
5. Cheang M. C. Gene expression profiling of breast cancer / M. C. Cheang, M. van de Rijn, T. O. Nielsen // *Ann. Rev. Pathol.* — 2008. — Vol. 3. — P. 67 — 97.
6. Eeles R. Multicentric breast cancer: clonality and prognostic studies / R. Eeles, G. Kneep // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2011. — Vol. 129, N 3. — P. 703 — 716.

#### ВИСНОВКИ

1. Встановлений прямий кореляційний зв'язок між розміром пухлинного вузла і показниками виживання пацієнтів при РГЗ. Показники п'ятирічного виживання за пухлини розміром до 2 см становили (98,8 ± 6,2)%, понад 4 см — (78,4 ± 3,2)%.

2. У хворих, які жили протягом 5 років з несприятливими прогностичними факторами (розмір пухли-

ни понад 3 см, G3), було найбільше співвідношення строми/паренхіми в пухлині — 88 — 94%.

3. Прогноз у хворих на РГЗ пов'язаний не тільки з рівнем експресії Ki-67, p53, CD 34 в пухлинних клітинах, а й з співвідношенням строми/паренхіми в пухлині.

