

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

УДК 616-006.04:618.19:616-008.6

КЛІНІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПУХЛИН У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

В.В. Бородай,
С.М. Грибач

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
Київський обласний онкологічний диспансер

Резюме. Клінічні та біологічні особливості раку молочної залози у хворих похилого віку з метаболічним синдромом. Нашими дослідженнями доведено, що частота метаболічного синдрому (МС) у хворих на РМЗ похилого віку, становить 56%. Встановлено, що у хворих на РМЗ з МС пухлини мають більший розмір та вищий метастатичний потенціал. Такі пухлини характеризуються експресією рецепторів естрогенів та прогестерону та гіперекспресією онкогену HER-2 neu. Отже МС може бути фактором ризику розвитку РМЗ та погіршувати прогноз перебігу захворювання.

Ключові слова: рак молочної залози, метаболічний синдром, клінічні особливості, хворі похилого віку.

Вступ

Статистичні дані з кожним роком неухабно констатують збільшення числа випадків раку молочної залози (РМЗ), що вперше діагностуються. За даними міжнародних досліджень, число хворих в світі збільшується щорічно на 1-2%. У багатьох країнах світу злоякісні пухлини молочної залози займають перше місце [4]. В Україні РМЗ посідає також перше місце. Згідно даних Національного онкологічного реєстру, інтенсивний показник захворюваності у 2009 р. склав 19,6%, а показник захворюваності на 100 тисяч населення – 33,5. В останній час увагу дослідників привертає метаболічний синдром (МС), який розглядається з позицій медико-соціальної проблеми. Це обумовлено, з одного боку, широким поширенням даного симптомокомплексу в популяції, переважно серед осіб похилого віку, а з другого, тим, що МС є одним із головних факторів ризику розвитку захворювань органів серцево-судинної системи, опорно-рухового апарату, порушень вуглеводного обміну, пухлин різної локалізації, в тому числі молочної залози [1-3].

Концепція метаболічного синдрому, або синдрому інсулінорезистентності, або «смертельного квартету», вперше була висунута в 1988 році американським професором

I. Raven, який припустив, що складовою цього синдрому є єдиний патогенетичний механізм – інсулінорезистентність з подальшою компенсаторною інсулінемією. Цей синдром включав центральне ожиріння, цукровий діабет, порушення ліпідного обміну, артеріальну гіпертензію. У квітні 2005 р. International Diabetes Federation (IDF) визначила єдині критерії постановки діагнозу «метаболічний синдром» [15]. Згідно з рекомендаціями IDF, обов'язковим критерієм МС є центральне (абдомінальне) ожиріння (більше 80 см для жінок) в поєднанні, як мінімум, з двома з наступних 4 чинників: підвищенням тригліцеридів (ТГ) понад 1,7 ммоль/л або специфічним лікуванням дисліпідемії; зниженням ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) менш за 1,29 ммоль/л або специфічним лікуванням; підвищенням артеріального тиску (АТ): систолічного АТ більше 130 мм рт. ст. або діастолічного АТ більше 85 мм рт. ст., або антигіпертензивною терапією; підвищенням глюкози венозної плазми натщесерце більше 5,6 ммоль/л або раніше виявленим цукровим діабетом II типу.

Показано, що наявність МС пригнічує імунологічну реактивність, протипухлинну резистентність, викликає більш виражене ушкодження ДНК, впливає на процеси анги-

огенезу та метастазування, а також на індукцію додаткової, асоційованої з порушенням вуглеводного обміну, коморбідності, включаючи серцево-судинну і ниркову патологію [6,8,12]. Хворі з МС в більшій мірі, ніж в популяції схильні до розвитку цілого ряду злоякісних новоутворень [3,10, 11].

Отже, проблема частоти МС у хворих на РМЗ може бути пов'язана з цілим рядом суто практичних проблем. А саме, з питанням діагностики, особливостями клінічного перебігу РМЗ (розвиток рецидивів та виживаність), вибором тактики та ефективності лікування [14].

Мета роботи - охарактеризувати біологічні особливості перебігу РМЗ у хворих з метаболічним синдромом та без нього.

Об'єкт і методи

В дослідженні взяли участь 50 хворих на РМЗ віком від 46 до 82 років (середній вік 64 роки), які проходили лікування в Київському обласному онкологічному диспансері з серпня 2008 року по лютий 2010 року.

Хворим проводили фізикальне обстеження, застосовували інструментальні методи, спрямовані на уточнення розповсюдження пухлини: рентгенівську та ультразвукову мамографію, тонкогалькову або аспіраційну трепан-біопсію, рентгенографію органів грудної клітки, ультрасонографію органів черевної порожнини, заочеревинного простору, малого тазу. При патогістологічному дослідженні операційного матеріалу виявляли морфологічну будову та ступінь диференціювання пухлини, метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Проводилось також імуногістохімічне дослідження пухлин для визначення експресії рецепторів стероїдних гормонів (прогестерону, естрогенів) та рівня експресії онкогену HER-2 neu. Поряд з вищеперахованими методами застосовувались дослідження для виявлення МС у хворих на РМЗ: зріст, маса тіла, окружність талії (ОТ), рівень глікемії натщесерце, рівень артеріального тиску (АТ), наявність ішемічної хвороби серця (ІХС) та/або гіпертонічної хвороби (ГХ), цукрового діабету. За допомогою біохімічного методу проводилось дослідження показників ліпідного обміну: рівень тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності.

Одержані результати інструментальних і лабораторних досліджень статистично було оброблено з використанням критерію Стьюдента (t) з визначенням показника вірогід-

ності (p) парним методом. Різниця показників вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

В якості прогностично несприятливих факторів при РМЗ були використані наступні фактори: розмір пухлини, статус регіонарних лімфатичних вузлів (РЛВ), експресія онкогену HER-2 neu.

Хворим було проведено наступне оперативне втручання: в дослідній групі квадрантектomia з лімфодисекцією – 3 хворих, мастектомія за Мадденом – 16, мастектомія за Пейті – 5, ампутація молочної залози – 4; в контрольній групі: квадрантектomia з лімфодисекцією – 8 хворих, мастектомія за Мадденом – 12, мастектомія за Пейті – 2, ампутація молочної залози – 0.

Результати та їх обговорення

Згідно з критеріями International Diabetes Federation (IDF), хворі були розподілені на 2 групи: дослідну та контрольну. До дослідної групи увійшли жінки хворі на РМЗ, у яких був виявлений МС – 28 осіб, а до – контрольної групи хворі на РМЗ без МС – 22 особи (таб.1). Отже, хворі на РМЗ з МС склали 56% обстежених нами пацієнток.

Виявлено, що хворі дослідної групи були старші, ніж в контрольній (середній вік – 64 ± 13 та 54 ± 11 років відповідно) та мали більшу окружність талії (ОТ) – $98,2 \pm 10$ та $78,5 \pm 12$ см. При аналізі показників ліпідного обміну крові визначено, що в дослідній групі рівень тригліцеридів (ТГ) був вищий, ніж в дослідній і становив $1,78 \pm 0,2$ ммоль/л та $1,5 \pm 0,14$ ммоль/л, а рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) був нижчий – $1,23 \pm 0,2$ ммоль/л та $1,29 \pm 0,16$ ммоль/л відповідно. Рівень глікемії натщесерце в дослідній групі був вищий та складав $5,84 \pm 1,8$, а в контрольній – $4,9 \pm 1,04$ ммоль/л. Рівень систолического артеріального тиску в дослідній групі був вищий, ніж в контрольній (149 ± 27 мм.рт.ст та 130 ± 18 мм.рт.ст відповідно).

Розподіл хворих за стадіями наведений в таблиці 2.

В групі хворих з МС хворих на РМЗ з 3 та 4 стадією було більше, ніж у контрольній групі. В цих двох групах було проведено також аналіз супутньої патології (таб. 3).

Показано, що в дослідній групі хворих на РМЗ із супутньою патологією було більше, ніж в контрольній. В тому числі ожиріння виявлено у 50% хворих з МС і тільки у 22,7% хворих контрольної групи. Ожиріння розглядається як несприятливий фактор ризику розвитку РМЗ, а як також одна з головних причин порушення репродуктивної системи

ТАБЛИЦЯ 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА РМЗ (ЗА КРИТЕРІЯМИ IDF)

Групи	Вік (роки)	Окружність талії (ОТ), см	Рівень тригліцеридів (ТГ) (ммоль/л)	Рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) (ммоль/л)	Рівень глікемії натщесерце (ммоль/л)	Рівень систолического артеріального тиску (мм.рт.ст.)
Дослідна (n=28)	64±13	98,2±10	1,78±0,21	1,23±0,2	5,84±1,8	149±27
Контрольна (n=22)	54±11	78,5±12	1,5±0,14	1,29±0,16	4,9±1,04	130±18

ТАБЛИЦЯ 2

РОЗПОДІЛ ХВОРИХ НА РМЗ ЗА СТАДІЯМИ (АБС., %)

Групи	I стадія (T1N0M0)	II стадія (TisN1M0, T1N1M0, T2N0-1M0, T3N0M0)	III стадія (TisN2M0, T1-2N2M0, T3N1-2M0, T4N0-2M0)	IV стадія (будь-яке T та N + M1)
Дослідна (n=28)	4 (14,3%)	13 (46,4%)	8 (28,6%)	3 (10,7%)
Контрольна (n=22)	7(31,8%)	13 (59%)	2 (9,2%)	0

у жінок [11-13]. Але механізм впливу жирової тканини на репродуктивну функцію до кінця ще не з'ясований [10,12]. Відомо, що жирова тканина виконує не тільки традиційні фізіологічні функції, які спрямовані на зберігання енергії, регуляцію теплообміну та захист, а і виступає як своєрідна залоза, виконуючи ауто-, пара- та ендокринні функції, клітини якої – адипоцити активно секретують велику кількість речовин, дія яких зумовлює різні біологічні ефекти, в тому числі потенційно канцерогенні [4,9]. Жирова тканина також пов'язана з утворенням та обміном стероїдних гормонів. Стероїди утворюються та взаємоперетворюються у жировій тканині за рахунок ферментів, таких як ароматаза, деякі цитохрокси стероїдгидрогенази та стероїд-5 α -редуктази. Найбільш вагома роль ароматази у жировій тканині в період менопаузи, коли продукція цих гормонів в яєчниках суттєво знижується. Отже, ожиріння в цей період може бути фактором ризику для виникнення карцином ендометрія та МЗ. Крім того, було показано, що лептин (один з основних гормонів жирової тканини) сприяє розвитку РМЗ у жінок з ожирінням шляхом збільшення рівня естрогенів в тканинах молочної залози [2, 12,15]. Лептин також стимулює синтез Е-кадгерину – внутрішньоклітинної молекули, яка вважається супресором пухлинно-

го росту і сприяє трансформації нормальних клітин в пухлинні та стимулює збільшення маси пухлин. Крім того, жирова тканина також активно секретує цитокіни (фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8 та інші), які регулюють цілу низку фізіологічних процесів в організмі. Так, фактор некрозу пухлин-альфа стимулює утворення циклооксигенази-2-ферменту, який приймає участь в синтезі простагландинів, що в свою чергу активують NF- κ B. Останній включає експресію генів, які стимулюють поділ клітин (EIF, VEIF, LIF). Отже, порушення метаболізму жирів в організмі веде до цілого ряду патологічних змін з боку різних органів і систем, в тому числі і молочних залоз [5,7].

Стосовно наявності прогностично несприятливих факторів перебігу РМЗ нами було показано наступне. У дослідній групі було 17 жінок з пухлинами від 2 до 5см, а в контрольній групі – 12 (таб. 4). Пухлини розміром понад 5 см діаметрі в дослідній групі виявлені у 9 жінок, а в контрольній – у 2. Таким чином, у пацієток хворих на РМЗ з МС, розмір пухлин більший, ніж у жінок без МС. При аналізі ураження лімфатичних вузлів метастазами показано що, у дослідній групі було 7 жінок без метастазів, 21 – з метастазами, а в контрольній групі виявлені 8 жінок без метастазів, 14 – з метастазами. Метастази в 1-3

ТАБЛИЦЯ 3

СУПУТНЯ ПАТОЛОГІЯ У ХВОРИХ НА РМЗ (АБС., %)

Групи	Гіпертонічна хвороба	Ішемічна хвороба серця	Цукровий діабет 2 типу	Ожиріння
Дослідна (n=28)	26 (93%)	25(89%)	8 (28,5%)	14 (50%)
Контрольна (n=22)	8 (36,3%)	10 (45,5%)	2 (9%)	5 (22,7%)
Вірогідність (p)	p<0,05	p<0,05	p≥0,05	p<0,05

ТАБЛИЦЯ 4

ДЕЯКІ КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Групи	Розмір пухлин, (см)			Кількість уражених лімфатичних вузлів (ЛВ)			Гістологічний тип пухлин		
	До 2	2-5	5 і більше	Без метастазів в ЛВ	Метастази в 1-3 ЛВ	Метастази в 4 і більше ЛВ	Протоковий	Дольковий	Інші типи
Дослідна (n=28)	2	17	9	7	12	9	10	12	6
Контрольна (n=22)	8	12	2	8	10	4	9	10	3

ТАБЛИЦЯ 5

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПУХЛИН У ХВОРИХ НА РМЗ

Групи хворих	Кількість хворих з експресією рецепторів стероїдних гормонів та HER-2 neu				
	ER(+)/PR(+)	ER(-)/PR(-)	ER(+)/PR(-)	ER(-)/PR(+)	HER-2 neu
Дослідна (n=28)	16(57%)	5 (17,8%)	4 (14,2%)	3 (11%)	14 (50%)
Контрольна (n=22)	8 (36,4%)	6 (27,3%)	6 (27,3%)	2 (9%)	8 (36,4%)
Вірогідність (p)	p<0,05	p≥0,05	p≥0,05	p≥0,05	p<0,05

лімфатичні вузли виявлені у 12 хворих з МС і у 10 без МС. Метастази в 4 і більше лімфатичних вузлах виявлені у 9 хворих з МС і у 4 без МС. Отже нами було визначено, що ураження лімфатичних вузлів метастазами частіше зустрічається у пацієнток з метаболічним синдромом.

В групі хворих на РМЗ з МС та без нього за гістологічним типом пухлин переважав протоковий рак, на другому місці – дольовий рак, на третьому – пухлини іншої гістологічної структури.

При аналізі біологічних особливостей пухлин виявлено, що у 16 хворих на РМЗ з МС в пухлинах спостерігається експресія стероїдних гормонів (ER(+)/PR(+)), а в контрольній

групі – лише у 8 хворих. Рецептор-негативні пухлини ER(-) PR(-) виявлені в дослідній групі у 5 хворих, в контрольній у 6 хворих; ER(+)/PR(-) пухлини в дослідній групі були у 4 хворих, а в контрольній – у 2; ER(-)/PR(+) – у 3 хворих в дослідній групі та у 2 в контрольній (таб. 5). Гіперекспресія онкогену HER-2 neu виявлена в пухлинах 14 хворих дослідної групи і тільки у 8 хворих контрольної групи (таб.5).

Висновки

Таким чином, в результаті проведеного дослідження нами було встановлено, що у хворих на РМЗ з МС пухлини були більші за розміром, частіше виявлялись уражені

метастазами регіонарні лімфатичні вузли. Аналіз біологічних особливостей показав, що у жінок з МС частіше зустрічаються пухлини з експресією рецепторів до естрогенів і прогестерону та гіперекспресією онкогену HER-2 neu. Виходячи з того, що МС можна розглядати як фактор ризику розвитку РМЗ та погіршення прогнозу перебігу останнього, адекватна медикаментозна корекція мета-

болічного синдрому може бути додатковим напрямком спеціального лікування, а також заходом первинної і вторинної профілактики РМЗ. Отже РМЗ на фоні МС є складною комплексною проблемою, яка потребує подальшого вивчення.

CLINICAL AND BIOLOGICAL FEATURES OF BREAST CANCER IN ELDERLY PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Boroday N.V., Gribach S.M.

Abstract. *The incidence of the metabolic syndrome (MS) in elderly patients with breast cancer (BC) was studied and was 56%. The size of the tumors and metastatic potential in MS patients exceeded that in BC patients without MS. Expression of estrogen and progesterone receptors and overexpression HER-2 neu were evident in patients with MS. Therefore MS is unfavorable risk factor of tumors growth and prognosis of the disease.*

Key words: *breast cancer, metabolic syndrome, clinical features, elderly patients.*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анцифиров М.Б. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. Москва: Медицина, 2000. 200 с.
2. Берштейн Л. М. «Эндокринная функция жировой ткани». <http://www.vivovoco.rls.ru>
3. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Русский Медицинский Журнал 2001; 9 (2): 56–62.
4. Гріневич Ю. Я., Шалімов С.О., Возіанов О. Ф. та ін. Довідник з онкології. Київ: Здоров'я, 2000. 560 с.
5. Григорян О.Р. Современные принципы коррекции метаболического синдрома у женщин в период постменопаузы. Consilium Medicum 2005; 7 (9): 45–47.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. Ожирение и метаболизм 2004; 1: 3–9.
7. Дильман В. М. Четыре модели медицины. Ленинград: Медицина, 1987. 287 с.
8. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Метаболический синдром: принципы лечения. Русский медицинский журнал 2005; 13 (7): 451–458.
9. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. Санкт-Петербург: Медицина, 2006. 349с.
10. Целуйко В. И, Чернышов В. А., Малая Л. Т. - Метаболический синдром X. Москва: Грифон, 2002. 250 с.
11. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Асадчикова О.Н. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия. Сибирский онкологический журнал 2008; 5: 68-74
12. Щепотін І.Б., Зотов О.С., Любота Р.В., Любота І.І. Клінічні та лабораторні показники синдрому інсулінорезистентності, як фактор прогнозу перебігу рака молочної залози. Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця 2009; 2: 168-173.
13. Dilman V. M. Development, ageing and disease. A new rationale for an intervention strategy. Chur (Switzerland): Harwood Acad. Publ., 1994. 387 p.
14. Fitzgibbons M.D. et al. Prognostic Factors in Breast Cancer. Arch. Pathol. Lab. Med. 2000; 124: 966–978.
15. World Health Organization: Report of a WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Geneva, World Health Organization, 2006. 81 p.