

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ УЗЛОВОЙ И ОТЕЧНОЙ ФОРМАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.Д. Пак, Э.К. Сарибекян, М.В. Ермощенко

*ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, e-mail: maryerm@mail.ru*

Показано, что более 75 % больных раком молочной железы страдают избыточным весом и ожирением различной степени. Средний индекс массы тела выше у больных с агрессивными отечными формами рака по сравнению с более благоприятными по прогнозу узловыми формами. Имеются различия в возрастной структуре. У больных отечным раком молочной железы по сравнению с узловым средний возраст меньше и преобладает группа с перименопаузальным возрастом.

Ключевые слова: рак молочной железы, отечная, узловая форма рака молочной железы, индекс массы тела, избыточный вес, ожирение, возраст.

ROLE OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN PATIENTS WITH EDEMATOUS AND NODULAR FORMS OF BREAST CANCER

D.D. Pak, E.K. Sarybekyan, M.V. Ermoshchenkova
*P.A. Gertsen Oncology Research Institute, Moscow
The 2-nd Botkinsky pr. 3, Moscow-125284, e-mail: maryerm@mail.ru*

More than 75 % of breast cancer patients have been shown to be overweight or obese. The average body mass index is higher in patients with aggressive edematous-infiltrative forms of breast cancer than in patients with more favorable nodular forms of breast cancer. There are differences in the age structure. The median age is less in patients with edematous-infiltrating forms of breast cancer than in patients with nodular forms of breast cancer.

Key words: breast cancer, edematous and nodular forms of breast cancer, body mass index, overweight, obesity, age.

Заболееваемость раком молочной железы (РМЖ) в связи с неуклонным ростом занимает лидирующие позиции. Ежегодно в мире регистрируют более 1 млн новых случаев РМЖ. В 1997 г. абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ в России составило 40360, в 2009 г. – уже 52157 [3]. Средний возраст больных – 60 лет. Кумулятивный риск развития РМЖ в течение жизни у женщин занимает первое место среди всех нозологий и в 2007 г. достиг 4,81 %. В структуре смертности женщин в России злокачественные новообразования молочной железы имеют наибольший удельный вес – 17,3 %. Риск умереть от РМЖ у женщин в 2008 г. составил 2 %. В большинстве стран мира РМЖ является одной из важнейших проблем современной онкологии.

Рак молочной железы – гетерогенное заболевание, патогенез которого основан на комплексном взаимодействии генетических, гормональных, метаболических, экзогенных и других факторов. Главным направлением в

поиске причин развития рака молочной железы в настоящее время является изучение молекулярно-биологических процессов, обуславливающих неконтролируемый инвазивный рост и метастазирование опухоли с развитием ее гормонорезистентности. В комплексе причин эстрогенам принадлежит заметная и, возможно, решающая роль [4]. Увеличение концентрации эстрогенов повышает пролиферативную активность клеток тканей-мишеней (молочной железы, матки и пр.), приводя к возрастанию риска развития в них злокачественных новообразований.

Выделяют два основных типа гормонально-го канцерогенеза: промоторный, при котором под влиянием гормонов создаются условия для увеличения числа опухолевых клеток, и генотоксический [1]. Две основные эстрогенные фракции (эстрадиол и эстрон) образуются под влиянием фермента ароматазы из андрогенных предшественников тестостерона и андростендиола. Взаимопревращения эстрадиола и

эстрогена осуществляются при участии фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы [10]. Ряд исследователей считают, что метаболиты, образующиеся при внутритканевом образовании гидроксипроизводных эстрогенов, обладают канцерогенным и генотоксическим действием [13]. Также установлено, что в гормональном канцерогенезе важную роль имеют так называемые катехолэстрогены, то есть метаболиты эстрогенов, образующихся в результате внедрения гидроксильной группы во 2-е или в 4-е положение молекулы [7]. Один из важных вариантов влияния эстрогенов на клеточный аппарат может быть связан с угнетением репарации ДНК. Было установлено, что под влиянием некоторых агентов (радиация, курение, алкоголизация, избыточное употребление насыщенных/твердых жиров) развивается фазное изменение эффекта эстрогенов в виде ослабления его гормональной составляющей (индукция рецепторов прогестерона) и увеличения степени повреждения ДНК [1]. Эстрогены, обнаруживаемые в циркуляторном русле, попадают в него из разных источников, наиболее важным из которых у женщин репродуктивного возраста являются яичники. Биосинтез эстрогенов в менопаузе совершается внегонадно – в жировой мышечной ткани, ЦНС и др. В гонадах и внегонадно эстрогены образуются из андрогенных предшественников, на основе одних и тех же биохимических реакций под действием фермента ароматазы. Периферическая ароматизация андрогенов в жировой ткани у женщин с избыточной массой тела и ожирением в постменопаузе, приводящая к повышенной концентрации циркулирующих эстрогенов, является одной из причин связи между ожирением в постменопаузе и раком молочной железы. Ожирение – накопление жира в организме, приводящее к увеличению избыточной массы тела на 20 % и более от средних нормальных величин, характеризуется избыточным отложением жира в жировых депо организма и представляет не только медицинскую, но и социальную проблему. В промышленно развитых странах лица, страдающие различными формами ожирения, составляют 20–30 % от общего числа популяции, а 40–50 % имеют избыточную массу тела. Согласно эпидемиологическим прогнозам, предполагается,

что к 2025 г. ожирением будет страдать около 40 % мужчин и 50 % женщин. Для определения степени ожирения учитывается избыток массы тела по сравнению с «идеальной» или «теоретической» массой тела. В зависимости от массы тела различают ожирение I степени (увеличение массы по сравнению с «идеальной» более чем на 29 %), II степени (избыток массы тела составляет 30–49 %), III степени (избыток массы тела равен 50–99 %) и IV степени (избыток массы тела 100 % и более). В настоящее время наибольшее распространение получил так называемый индекс массы тела (ИМТ), который наилучшим образом коррелирует с массой жировой ткани в организме (Герроу Д., 1981). Показатель индекса массы тела был разработан бельгийским социологом и статистиком А. Кетеле в 1869 г. При ожирении у женщин изменяется функция гипоталамо-гипофизарной системы, нарушается гипоталамический контроль за продукцией фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов яичников. Могут иметь место аменорея, меноррагия или удлинение менструального цикла. Повышается уровень ФСГ в крови в преовуляторный период, интегрированная же секреция ЛГ снижена. Отмечается незначительная недостаточность желтого тела, проявляющаяся снижением уровня прогестерона в крови. В настоящее время установлено, что у больных с ожирением наблюдается относительный иммунодефицит, преимущественно связанный с нарушением Т-клеточных функций и фагоцитоза. Наблюдается достоверное повышение секреции кортикотропина и нарушение его суточного ритма параллельно увеличению степени ожирения. Избыточная секреция кортикотропина стимулирует продукцию андрогенов надпочечниками, что сопровождается симптомами маскулинизации у женщин. Существует связь между антропометрическими данными и риском РМЖ. По данным Р.А. Van den Brandt [8], рост является независимым фактором риска для постменопаузального РМЖ, тогда как у женщин до менопаузы эта связь менее отчетлива. В исследовательской программе EPIC с участием 9 европейских стран изучены данные о 73542 женщинах до менопаузы и 103355 женщинах после менопаузы, рассчитаны показатели относительного риска развития РМЖ в зависимости

от роста, веса, ИМТ, окружности талии и бедра. У женщин после менопаузы использование заместительной гормонотерапии (ЗГТ) влияло на связь между размером тела и развитием РМЖ. У женщин, не использующих ЗГТ, страдающих ожирением (ИМТ более 30), риск РМЖ был на 31 % выше, чем у женщин с ИМТ менее 25. Повышенный риск РМЖ среди использующих ЗГТ был выявлен у худощавых женщин. У женщин после менопаузы, не принимающих экзогенные гормоны, общее ожирение являлось существенным прогностическим фактором для РМЖ, тогда как избыток абдоминального жира (отношение окружности талии к окружности бедра) не был связан с РМЖ. Среди женщин после менопаузы имелись недостоверные положительные связи РМЖ с весом и ИМТ [5, 11].

Все вышеперечисленные факторы патогенеза ожирения играют прямую или опосредованную роль в развитии гиперэстрогемии – одного из самых существенных факторов риска рака молочной железы. В МНИОИ им. П.А. Герцена изучены конституциональные особенности больных РМЖ и проведен анализ влияния избыточной массы тела и ожирения женщин различных возрастных категорий на развитие той или иной формы рака молочной железы.

В настоящее время в клинической практике выделяют две основные формы РМЖ: узловую и отечную. Узловая форма рака составляет около 75 % и представлена при всех стадиях. Отечные формы (синонимы: инфильтративно-отечный рак, отечный рак) составляют около 15 % и относятся к особым формам, отличающимся неблагоприятным прогнозом и крайне агрессивным течением с быстрым локорегионарным и отдаленным метастазированием. Основным клиническим признаком данной формы является наличие отека железы [14]. Причем достаточно только данного признака, чтобы поставить IIIB или IV (при наличии отдаленных метастазов) стадии независимо от других факторов – размера опухоли, наличия и количества метастатических лимфатических узлов и др. F. Nakhlis et al. [12] указывают, что диффузное утолщение кожи и аномальные изменения сосудов выявляются до подтверждения клинического диагноза отечный РМЖ. В соответствии с международной классификацией TNM под инфильтративно-отечным

раком понимают сочетание симптомов: наличие диффузного утолщения кожи в виде симптома «лимонной корки», отсутствие четко пальпируемого узла опухоли, увеличение железы в размере и уплотнение ткани, гиперемия кожи. В случае морфологического подтверждения наличия клеток рака в коже железы ставят индекс T_{4d} (carcinoma inflammatory) и называют воспалительным раком. При отсутствии клеток рака в коже – T_{4b} . Патогенез появления отека полностью не изучен. Большая часть исследователей считают, что развитие отека молочной железы связано с биологическими свойствами опухоли, высокими темпами удвоения, с продукцией ею вазоактивных и других факторов, удерживающих жидкость в молочной железе [6]. Учитывая взаимосвязь системы опухоль–организм в появлении отека, можно говорить и о гормональных предикторах развития отека, и, следовательно, о возможных конституциональных особенностях пациенток с инфильтративно-отечным раком. Косвенным подтверждением вышеуказанного являются данные некоторых авторов о существенном уменьшении отека при применении пролактинблокирующих препаратов (перлодел и др.) и выключении функции яичников вне зависимости от уровня гормональных рецепторов опухоли [2].

Вопрос о конституциональных особенностях женщин при инфильтративно-отечном РМЖ мало изучен и относительно скудно представлен в литературе. S. Chang et al. [9] обратили внимание на более высокий ИМТ (26,65 кг/м²) у 68 женщин с инфильтративно-отечным раком по сравнению с 143 больными неотечным раком (22,27 кг/м²). Средний вес соответственно составил 77,6 и 68,0 кг. Различий в росте не выявлено. Группы мало отличались по статусу менопаузы, хотя имелась тенденция к превалированию пременопаузальных больных. По данным А.А. Дорофеева [2], при инфильтративно-отечном раке, по сравнению с узловыми формами, отмечаются плавный подъем заболеваемости с 40 до 55 лет и более поздние сроки наступления менопаузы.

Цель исследования – установить влияние некоторых антропометрических показателей у больных раком молочной железы на развитие узловой и отечной форм данного заболевания.

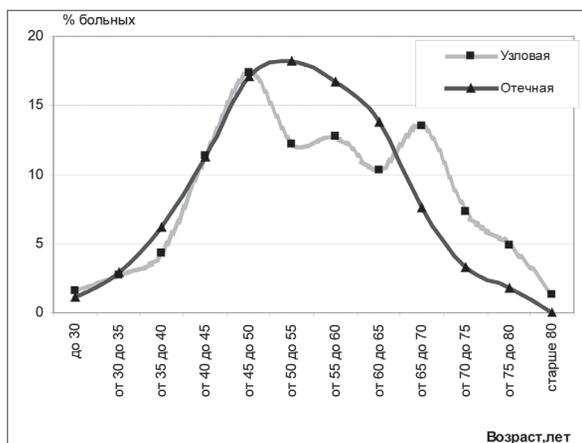


Рис. 1. Распределение больных по возрасту в зависимости от формы рака молочной железы

Материал и методы

Объектом исследования явились 668 больных раком молочной железы, госпитализированных в отделение общей онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена с 2000 по 2010 г. Из них больных с узловой формой рака (I, IIА, В, IIIА стадии) – 680, отечной формой (ШВ Т_{4b,d} стадии) – 300. Средний возраст пациенток составил 55,16 года. Средние показатели роста – 162,28 см, веса – 74,29 кг, ИМТ – 28,23.

Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле: $ИМТ = m (кг) / h^2 (м)$, где m – масса тела больного (кг), h – рост больного (м). Значения ИМТ определялись соответственно общепринятой градации: 18,5–25 кг/м² – нормальный ИМТ, от 25 кг/м² до 29,9 кг/м² – избыточный вес; от 30 кг/м² до 34,9 кг/м² – I степень ожирения; от 35 кг/м² до 39,9 кг/м² – II степень ожирения; более 40 кг/м² – III степень ожирения.

Результаты и обсуждение

Сравнение больных с двумя основными формами рака молочной железы (отечной и узловой) по некоторым конституциональным особенностям выявило определенные отличия, что косвенно свидетельствует об их различном

патогенезе. При изучении возрастных показателей обращает внимание большой процент пациенток в возрасте от 53 до 68 лет. Это наиболее многочисленная группа больных РМЖ, причем ее доля при отечном РМЖ составляет почти половину и статистически значимо выше, чем при узловой форме. Данная возрастная группа относится к категории повышенного риска развития рака молочной железы. Этот факт косвенно подтверждает мнение о значении гормонального фактора в патогенезе отечного рака. Средний возраст больных отечным раком несколько ниже по сравнению с узловым раком – 53,0 и 56,2 соответственно ($p \leq 0,005$) (рис. 1).

Всем больным в нашем исследовании при поступлении были измерены рост и вес с целью вычисления индекса массы тела. По росту отличий не выявлено, средний рост составил 162,36 при отечном раке и 162,2 – при узловом. Выявлена существенная разница в весе (табл. 1).

Распределение больных с отечными и узловыми формами рака молочной железы в зависимости от индекса массы тела представлено в табл. 2, 3. Обращает внимание наличие избыточного веса у большинства больных в обеих исследуемых группах. Причем статистически значимый больший показатель избыточного веса имеется у больных с наиболее прогностически неблагоприятной формой рака – инфильтративно-отечной.

Таким образом, избыточная масса тела и ожирение являются факторами риска развития рака молочной железы. Отечная форма рака молочной железы приобретает большую вероятность у больных с избыточной массой тела и ожирением, по сравнению с риском развития узловой формы.

Борьба с избыточной массой тела и ожирением у женщин должна быть социальной программой, направленной на профилактику рака молочной железы.

Таблица 1

Распределение больных раком молочной железы в зависимости от веса тела

Вес	Минимальный	Максимальный	Средний
Отечные формы РМЖ (n=300)	46	153	76,96
Узловые формы РМЖ (n=366)	38	120	72,7

Таблица 2

Распределение больных с диагнозом отечная и узловая формы рака молочной железы в зависимости от индекса массы тела

Индекс массы тела	Отечные формы РМЖ (n=300)	Узловые формы РМЖ (n=366)
Дефицит массы тела (15–19,9)	5 (1,67 %)	17 (4,62 %)
Норма (20–24,9)	65 (21,7 %)	108 (29,35 %)
Избыточная масса тела (25–29,9)	118 (39,3 %)	139 (37,77 %)
Ожирение I ст. (30–34,9)	67 (22,33 %)	72 (19,57 %)
Ожирение II ст. (35–39,9)	35 (11,66 %)	26 (7,07 %)
Ожирение III ст. (40 и более)	10 (3,33 %)	6 (1,63 %)

Таблица 3

Выборка больных раком молочной железы по особенностям веса

ИМТ	Минимальный ИМТ	Максимальный ИМТ	Средний ИМТ
Отечные формы РМЖ (n=300)	18,57	62,07	29,2
Узловые формы РМЖ (n=366)	16,4	44,1	27,7

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб., 2000. 199 с.
2. Дорофеев А.В. Оптимизация диагностики и лечения больных отечно-инфильтративным раком молочной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Уфа, 2003. 45 с.
3. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2011. 260 с.
4. Рак молочной железы / Под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. М.: Издательство РАМН, 2005. 480 с.
5. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoadьювантное и адьювантное лечение рака молочной железы. М.: ООО «МИА», 2008. С. 13–23.
6. Янишевский Ф.И. Рак молочной железы. М.: Медицина, 1966. 331 с.
7. Adlercreutz H., Gorbach S.L., Goldin B.R. et al. Estrogen metabolism and excretion in Oriental and Caucasian Women // J. Natl. Cancer Inst. 1994. Vol. 86. P. 1076–1082.
8. Brandt P.A. van den, Spiegelman D., Yaun S. et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk // Am. J. Epidem. 2000. Vol. 152. P. 514–527.

9. Chang S., Buzdar A.U., Hursting S.D. Inflammatory breast cancer and body mass index // J. Clin. Oncol. 1998. Vol. 16 (12). P. 3731–3735.
10. Chetrite G.S., Cortes-Prieto J., Philippe J.C. et al. Comparison of estrogen concentrations, estrone sulfatase and aromatase activities in normal, and in cancerous, human breast tissues // J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 2000. Vol. 72. P. 23–27.
11. Lahmann P.H., Gullberg B., Olsson H. et al. Birth weight is associated with postmenopausal breast cancer risk in Swedish women // Br. J. Cancer. 2004. Vol. 91 (9). P. 1666–1668.
12. Nakhlis F., Duggan M., Golshan M., Levin E. Preclinical breast MRI findings in inflammatory breast carcinoma // ASCO Meeting Abstracts. 2005. Vol. 23. P. 899.
13. Telang N.T., Suto A., Wong G.Y. et al. Induction by estrogen metabolite 16-alpha-hydroxyestrone of genotoxic damage and aberrant proliferation in mouse mammary epithelial cells // J. Natl. Cancer Inst. 1992. Vol. 84. P. 634–638.
14. Yang W.T., Le-Petross H.T., Macapinlac H. et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings // Breast Cancer Res. Treat. 2007. Vol. 109 (3). P. 417–426.

Поступила 26.05.11