

**В. Лю,
І.М. Бондаренко,
О.І. Асєєв,
В.Ф. Завізіон,
М.В. Артеменко,
М.Х. Ельхажж**

ВПЛИВ ПРОГНОСТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ТРИВАЛІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ З МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧІНКУ

*ДЗ Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України
кафедра онкології та медичної радіології
(зав. – д.мед.н., проф. І.М. Бондаренко)*

Ключові слова: рак молочної залози, метастази в печінку, рецептори стероїдних гормонів, епідермальний фактор росту 2-го типу, прогноз

Key words: breast cancer, metastases in the liver, steroid hormone receptors, epidermal growth factor type-2

Резюме. *Метастази в печень встречаются у каждой пятой больной раком молочной железы и являются независимым фактором плохого прогноза. Позитивный статус рецепторов 2-го типа эпидермального фактора роста человека оказывает достоверно негативное влияние на выживаемость. Уровень рецепторов стероидных гормонов на выживаемость больных с метастатическим поражением печени при раке молочной железы достоверного влияния на прогноз не оказывает. Биохимические изменения крови при химиотерапии больных раком молочной железы с метастазами в печень не являются независимым критерием плохого прогноза.*

Summary. *Metastases in liver occur in every fifth woman with breast cancer being an independent factor of bad prognosis. Positive status of receptors of type-2 of human epidermal growth factor causes authentically negative influence on survival. Level of steroid hormone receptors does not influence survival of patients with liver metastatic breast cancer as well as have no authentic influence on prognosis. Biochemical blood changes during chemotherapy are not considered as an independent criterion of bad prognosis in patients with liver metastatic breast cancer.*

Рак молочної залози (РМЗ) сьогодні є однією з найбільш поширених злоякісних пухлин і набуває характеру епідемії у жінок старше 40 років як в економічно розвинених країнах, так і в країнах з низьким рівнем медичного забезпечення. РМЗ є поліетіологічним захворюванням, у розвитку якого відіграють роль різні фактори (спадкові, репродуктивні, гормональні, метаболічні та ін.) [3, 6, 7]. У 1999р. колегією американських патологів розроблено комплекс прогностичних чинників, що мають принципове значення при РМЗ, які були структуровані у 3 категорії (за рівнем клінічної значущості). До першої категорії входять розмір пухлини, статус лімфовузлів, гістологічна форма та ступінь диференціації пухлини, число мітотичних фігур, визначення рецепторів до естрогенів та прогестерону. До другої категорії віднесені експресія Her-2/neu, p53-онкопротеїна, маркера проліферації Ki-67 та наявність інвазії в лімфатичні або кровоносні судини. До третьої категорії включені показники плоідності пухлини, активності ангіогенезу, експресія pS2-протеїну, bcl-2-онкопротеїну, катепсину D, EFGF [2, 8].

Відомо також, що пухлини молочної залози, що містять обидва чи хоча б один з рецепторів стероїдних гормонів, мають більш сприятливий перебіг [5].

Клінічний перебіг РМЗ з метастазами в печінку має свої особливості [3, 6, 7, 8]. Печінка є мішенню для метастазів злоякісних новоутворень багатьох органів. Найбільш часто в печінку метастазують рак легенів, товстої кишки, молочних залоз, підшлункової залози й шлунка. Метастатичні пухлини зазвичай представлені множинними, іноді поодинокими вузлами. Метастази, як правило, повторюють будову первинної пухлини і зберігають властиві їй імуногістохімічні й молекулярні маркери [4].

Печінка – найбільш часта локалізація гематогенних метастазів пухлин незалежно від того, чи дренується первинна пухлина системою ворітної вени або іншими венами великого кола кровообігу. Метастази в печінку виявляють приблизно у 20% хворих зі злоякісними пухлинами молочної залози. Досить рідко відбувається інвазія печінки шляхом проростання в неї злоякісних пухлин сусідніх органів, а також ретроградне

метастазування по лімфатичних шляхах і розповсюдження по ходу кровоносних судин [9].

Метастазування в печінку відбувається частіше при розташуванні пухлини в нижніх квадрантах, звідки лімфатичний і венозний відтік йде в черевну порожнину.

Симптоми метастазування в печінку на початкових стадіях практично відсутні, може збільшитися зміст пухлинних маркерів: в першу чергу раково-ембріонального антигену (РЕА) і муциноподібного карцинома-асоційованого антигену (МСА).

Виявлення метастазів у вісцеральних органах при РМЗ є серйозною проблемою в онкології, яка вивчена недостатньо. Відомо, що наявність вісцеральних метастазів сильно погіршує прогноз у хворих з РМЗ. Цей фактор визначено рекомендаціями Європейського товариства онкологів як один з тих, що найбільш сильно впливає на результат захворювання. Серед вісцеральних метастазів найчастіше зустрічаються ураження таких органів як вісцеральні лімфатичні вузли, печінка, легені. При цьому існують розрізнені дані про те, що прогноз РМЗ сильно відрізняється залежно від наявності метастазів кожної з локалізацій [2, 3].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Ретроспективно проаналізовано історії хвороби 57 хворих на РМЗ з метастазами, при цьому 37 пацієнтів мали метастази в печінку - ці хворі увійшли в основну групу нашого дослідження, 20 жінок мали метастатичний РМЗ без виявлених метастазів в печінці і були включені в контрольну групу. Всі пацієнтки проходили стандартне обстеження й комплексне лікування на базі Дніпропетровської міської багатопрофільної клінічної лікарні № 4. Тривалість спостереження від 1 до 90 місяців. Для верифікації пухлини використовувався гістологічний метод. Матеріал для дослідження отримано шляхом біопсії первинної пухлини або радикальної чи діагностичної операції. Фенотип пухлини (естрогенові, прогестеронові рецептори й рецептори до епідермального фактору росту 2-го типу) вивчався за допомогою імуногістохімічного методу. Оцінка ефективності лікування проводилася за допомогою спіральної комп'ютерної томографії із застосуванням критеріїв RECIST версія 1.0.

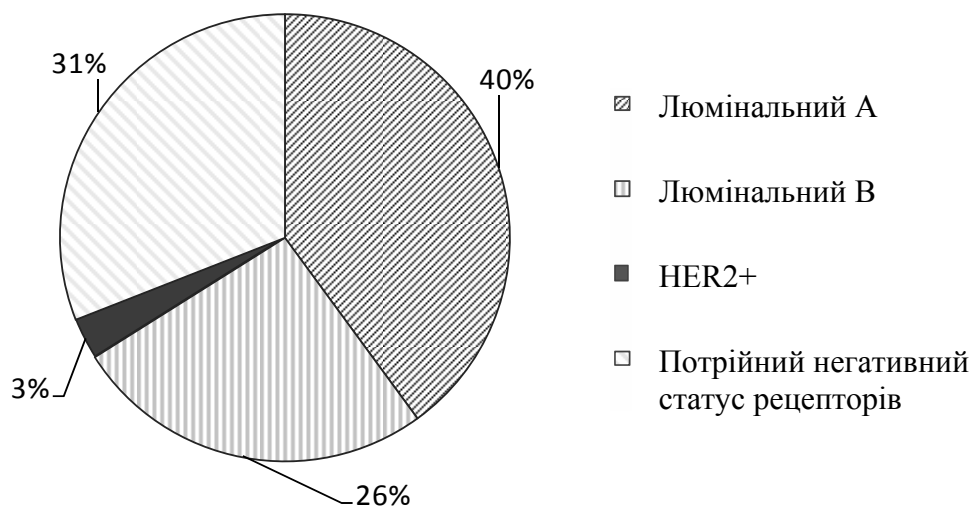


Рис. 1. Характеристика груп хворих за імуногістохімічним типом пухлини

Усі хворі на момент аналізу історії хвороби мали РМЗ з метастазами й хоча б одну лінію лікування (хіміо- або гормонотерапії) з приводу метастатичного раку в анамнезі.

На момент перших проявів захворювання в репродуктивному віці були 17 (46%) хворих, у менопаузі 20 (54%).

Вузлову форму раку мали 25 (68%) пацієнток, дифузну - 12 (32%). У 6 (6%) хворих у процесі

спостереження з'являлися нові вогнища пухлини (внутрішньоорганні метастази) в ураженій молочній залозі.

За ступенем злоякісності пухлини (G) хворі розподілилися таким чином: G1 та G4 не були виявлені в жодної пацієнтки, G2 була в 12 пацієнток (32%), G3 - у 17 (46%), у 8 пацієнток (22%) ступінь злоякісності не був встановлений.

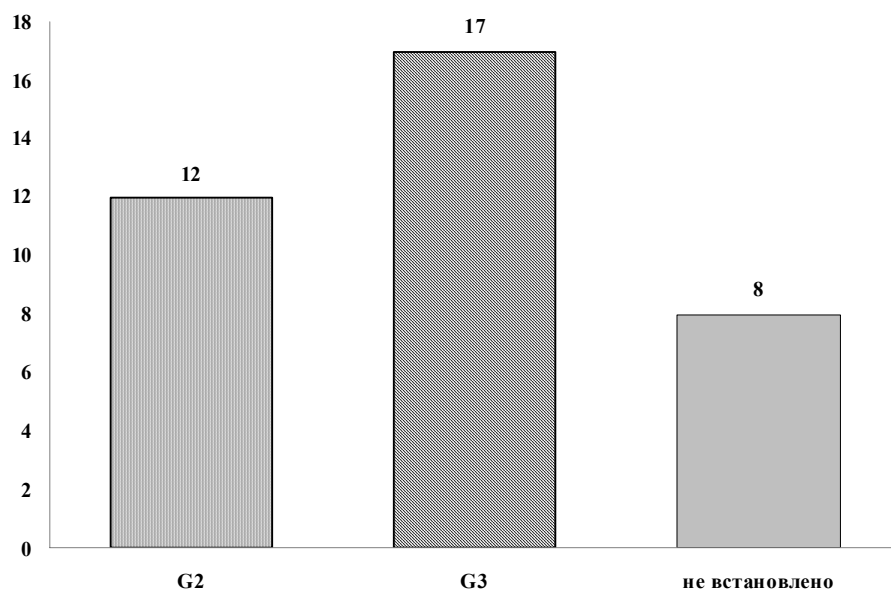


Рис. 2. Розподіл хворих за ступенем злоякісності пухлини молочної залози

Матеріали, отримані в результаті дослідження, піддавалися варіаційно-статистичній обробці. Обробка результатів досліджень проводилася з використанням загальноприйнятих методів математичної статистики: для кількісних ознак - параметричними методами, для якісних - непараметричними [1].

Аналіз результатів проводився на підставі оцінки достовірності відмінностей середніх величин вибірок шляхом розрахунку помилок середніх значень.

Для виявлення достовірності у відмінностях порівнюваних величин використовували критерій Стюдента, ксі-квадрат, критерій Краскела-Уолліса. Використано програмне забезпечення IBM SPSS Statistic 19.0 (trial version).

За мінімальну допустиму ймовірність відповідно до рекомендацій для медичних досліджень брали $p < 0,05$, тобто ймовірність безпомилкового прогнозу становила 95% і більше.

Результати дослідження. За даними літератури вивчена поширеність метастатичного ураження печінки у хворих на РМЗ. У різних дослідженнях відзначено, що метастази в печінку виявляються приблизно у кожної 5-ї хворої на РМЗ. При цьому, у 70% наявні симптоми, а у 30% спостерігається безсимптомна наявність метастатичних вогнищ у печінці. Найбільшу точність у діагностиці метастатичного ураження печінки має комп'ютерна томографія - 95,3% [10].

Однією з причин незадовільних результатів лікування при метастазах РМЗ є відсутність специфічних симптомів ураження печінки протягом тривалого часу. Пацієнтки пред'являють скарги на відчуття тяжкості в правому підребер'ї, погіршення апетиту, озноби, періодичну субфебрильну лихоманку, нездужання, підвищену стомлюваність, втрату маси тіла. Печінка збільшується, виступає з-під краю реберної дуги, край її стає щільним, бугристим та болючим при пальпації. Однак виражена болючість при пальпації для метастазів печінки все ж не є характерною.

Прогностичне значення метастатичного ураження печінки у хворих на РМЗ становить особливий інтерес для сучасної онкології.

У результаті проведеного аналізу встановлено, що наявність метастазів у печінку у хворих на РМЗ є незалежним достовірним фактором прогнозу загальної виживаності.

Як показано на рисунку 3, загальна виживаність значно нижча у хворих з метастазами в печінку. Так, у пацієнтів з ураженням печінки (А) медіана загальної виживаності становила 10,59 міс. (індекс довіри (ІД) – 95%, від 3,56 до 21,96), а у разі відсутності ураження печінки (В) – 25,20 міс. (ІД – 95%, від 16,15 до 32,2). При цьому середнє значення загального виживання становило 27,11 міс. та 15,2 міс. відповідно.

Встановлено, що в поєднанні з таким чинником, як інфільтративна форма росту (рис.4), прогноз достовірно погіршується.

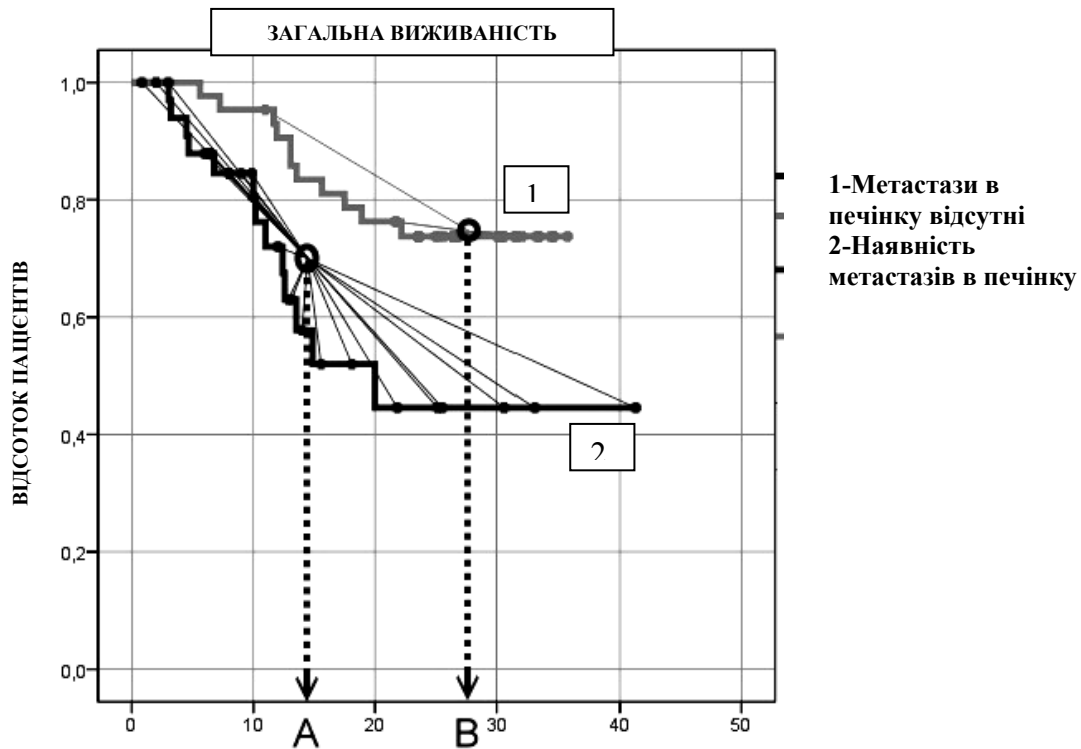


Рис. 3. Оцінка прогностичного впливу на загальну виживаність наявності метастатичного ураження печінки у хворих на рак молочної залози (Функція дожиття, метод Каплана-Майєра, тест LogRank, $p < 0,05$)

Вивчені результати імуногістохімічних досліджень пухлин у хворих на РМЗ з метастазами в печінку. Встановлено, що позитивний статус рецепторів 2-го типу епідермального фактора росту людини має достовірно негативний вплив

на прогноз у пацієнтів з РМЗ з метастазами в печінку (рис. 5). Статус рецепторів прогестерону не мав достовірного впливу на прогноз у хворих на РМЗ з метастатичним ураженням печінки.

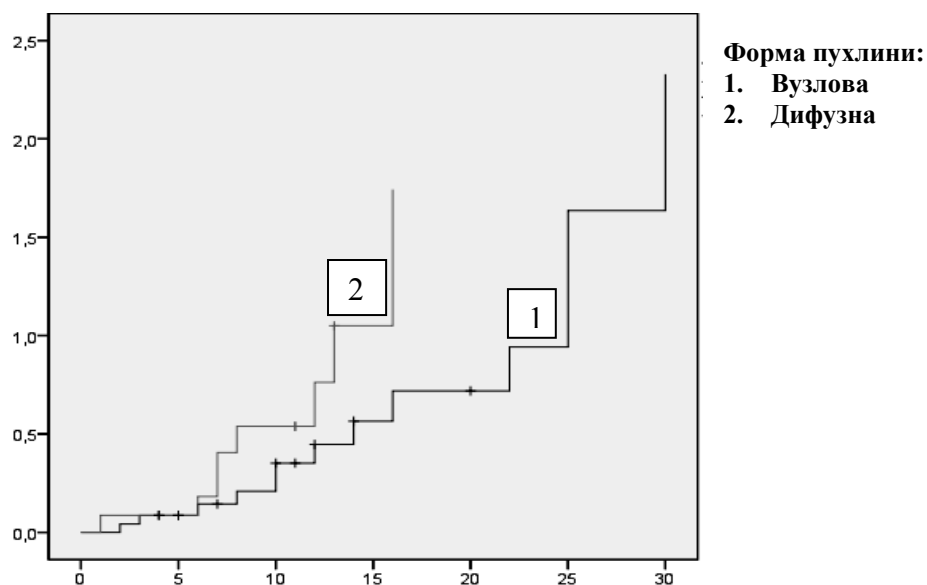


Рис. 4. Оцінка ризику настання смерті внаслідок хвороби у пацієнтів з метастатичним ураженням печінки залежно від форми первинної пухлини (Функція ризику, метод Каплана-Майєра, тест LogRank, $p < 0,05$)

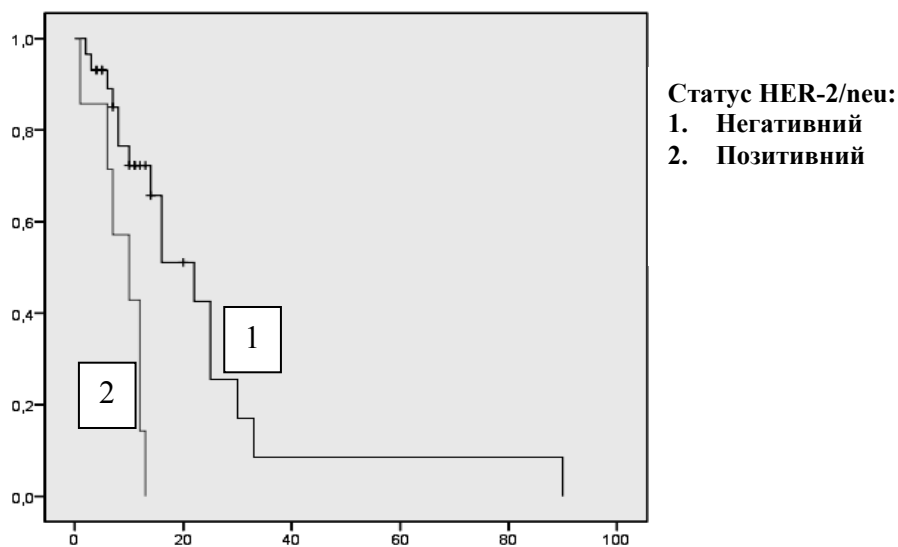


Рис. 5. Оцінка прогностичного впливу на загальну виживаність у хворих з метастатичним ураженням печінки статусу рецепторів епідермального фактора росту людини 2-го типу– Her-2/neu (Функція дожиття, метод Каплана-Майера, тест LogRank, $p < 0,01$)

Особливості зміни імуногістохімічних показників біологічної агресивності пухлини у хворих на рак молочної залози з метастазами в печінку також представляють особливий інтерес. У межах нашої роботи були вивчені результати імуногістохімічних досліджень пухлини у хворих на рак молочної залози з метастазами в печінку.

Як показано в таблиці 1, проведення хіміотерапії призводить до достовірної зміни біохімічних показників крові у пацієнтів у процесі лікування. Так, до 10-го циклу хіміотерапії відзначено достовірне підвищення рівнів лужної

фосфатази з 146,91 до 169,81, АЛТ - з 30,43 до 43,69, АСТ - з 32,68 до 46,50, ЛДГ – з 353,88 до 519,95, загального білірубину – з 14,67 до 17,53. Однак жоден з проаналізованих показників не був незалежним прогностичним фактором загального виживання в досліджуваній групі хворих.

Таким чином, на основі даних біохімічних аналізів крові проаналізовано особливості функції печінки у хворих з метастатичним пошкодженням печінки.

Таблиця 1

Особливості біохімічних показників функції печінки у хворих з метастатичним ураженням печінки

№ циклу	Кількість пацієнтів	Лужна фосфатаза	АЛТ	АСТ	ЛДГ	Гамма-ГТ	Білірубін
0	37	146,91	30,43	32,68	353,88	10,33	14,67
1	37	137,32	34,65	34,76	392,78	13,00	14,47
2	36	175,19	40,33	33,72	410,81	15,00	14,32
3	36	147,92	39,11	31,22	360,48	17,00	14,45
4	34	129,35	32,29	33,24	361,08	12,50	14,32
5	33	137,67	37,09	32,76	375,46	23,00	15,45
6	33	135,39	38,55	33,58	412,38	17,00	14,18
7	30	138,71	36,74	35,90	372,91	21,50	16,23
8	29	132,41	38,24	37,59	430,67	-	15,26
9	28	162,89	35,71	38,89	392,86	-	14,79
10	26	169,81	43,69	46,50	519,95	-	17,53
11	25	164,40	35,08	45,84	471,78	-	13,20
12	21	163,33	38,00	42,14	404,75	-	12,84
13	16	154,88	40,13	39,38	419,00	-	16,06
14	12	186,08	34,08	38,83	375,91	-	13,43
15	11	202,36	33,36	35,55	436,30	-	13,26
16	10	190,90	29,60	33,50	423,33	-	15,58
17	9	186,00	35,44	38,67	373,00	-	16,38
18	9	176,78	33,33	40,78	322,67	-	16,73

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані літератури свідчать про те, що у кожної 5-ї хворої РМЗ печінка уражається метастазами. Клініка метастатичного ураження печінки відзначається у 70%, а у 30% спостерігається безсимптомна наявність метастатичних вогнищ. Найбільшу точність у діагностиці метастатичного ураження печінки має комп'ютерна томографія - 95,3%.

Власні дослідження дозволили встановити таке:

- наявність метастазів у печінці у хворих на РМЗ є незалежним достовірним фактором прогнозу загальної виживаності;
- позитивний статус рецепторів 2-го типу епідермального фактора росту людини має достовірно негативний вплив на прогноз у пацієнтів з РМЗ з метастазами в печінку;

• статус рецепторів естрогенів і прогестерону не має достовірного впливу на прогноз у хворих на РМЗ з метастатичним ураженням печінки;

• у хворих з метастатичним пошкодженням печінки виявлено, що проведення хіміотерапії призводить до достовірної зміни біохімічних показників крові у пацієнтів у процесі лікування, проте жоден з проаналізованих показників не був незалежним прогностичним фактором загального виживання в досліджуваній групі хворих.

ПІДСУМОК

Таким чином, метастатичне ураження печінки у хворих на РМЗ є свідченням поганого прогнозу захворювання. При цьому в роботі ми встановили, що в поєднанні з іншими чинниками, такими як інфільтративна форма росту пухлини й позитивний статус рецепторів епідермального фактору росту людини 2-го типу – Her-2/neu, прогноз достовірно погіршується.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю.Антомонов. - К.: Фірма малого друку, 2006.- 508с.
2. Асеев О.І. Сучасні підходи до оцінки ризику розвитку метастазів та прогресії раку молочної залози / О.І. Асеев // Медичні перспективи. – 2008. – Т. XIII, №1. – С.75-80.
3. Бондаренко І.М. Дослідження факторів прогнозу ефективності гормонотерапії метастатичного раку молочної залози у хворих в менопаузі / І.М. Бондаренко, О.І. Асеев, К.О. Дмитренко // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2008. – Т.1, вип. XXI. – С.8-14.
4. Брагіна Д.О. Взаимосвязь лимфогематогенного метастазирования с гистогенетическими вариантами рака молочной железы/Д.О. Брагіна // Материалы Всерос. 68-ой итоговой студ. науч. конф. им. Н.И. Пирогова. –М., 2009. – С.6-7.
5. Закономірності метастазування раку молочної залози в залежності від імуногістохімічних показників біологічної агресивності / М.В. Артеменко, О.І. Асеев,

- І.М.Бондаренко, В.Ф. Завізіон // Медичні перспективи. – 2011. – Т. XV, №1. – С.58-65.
6. Basal vs. luminal A breast cancer subtypes: a matched case-control study using estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 as surrogate markers/ E.Ibrahim, A.M. Al-Gahmi, A.A.Zeenelin [et al.] // Med. Oncol. – 2009. – Vol.26, N3. – P.372-378.
7. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases/ Nam B.N., Kim S.Y., Han H.S. [et al.] // Breast Cancer Res. - 2008. – Vol. 10, N 1. – P.20.
8. Howard E.M. Correlation and expression of p53, HER-2, vascular endothelial growth factor (VEGF), and e-cadherin in a high-risk breast-cancer population / E.M. Howard // Int.J.Clin.Oncol. - 2004.- Vol.9, N3. - P.154-160.
9. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / F. Cardoso, E. Senkus-Konefka, L. Fallowfield, [et al.] // Ann.Oncology.-2010.-Vol.21, Supp 1.5. – P.15-19.
10. NCCN guidelines in Breast cancer.- 2.2011.-New York, 2011.-147 p.

