

На правах рукописи

ЛЕПКОВА НАТАЛЬЯ ВАСИЛЬЕВНА

МЕТАХРОННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
(ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ)

14.00.14-онкология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва-2007 г.

Работа выполнена в ГУ Российском  
Онкологическом Научном Центре  
им. Н.Н. Блохина РАМН  
(директор академик РАН и РАМН, проф. М.И.Давыдов)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

К.П.Лактионов  
В.Н.Богатырев

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук

И.В. Высоцкая  
Р.А. Керимов

Ведущее научное учреждение:

Российская Медицинская Академия последипломного образования Росздрава

Защита диссертации состоится «\_\_»\_\_\_\_\_2007 года

На заседании диссертационного совета (Д 001.17.01) ГУ Российского  
Онкологического Научного Центра им.Н.Н.Блохина РАМН

По адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, д.24

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ Российского  
онкологического научного центра им.Н.Н.Блохина РАМН

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_2007 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Ю.В.Шишкин

## АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Рак молочной железы в настоящее время является распространенным злокачественным новообразованием у женщин, занимающим первое место в структуре онкологической заболеваемости и являющимся одной из наиболее частых причин смерти женщин по сравнению с другими формами злокачественных новообразований (Давыдов М.И., Аксель С.М., 2006).

Статистические данные последних лет свидетельствуют об интенсивном росте заболеваемости и смертности от рака молочной железы (Давыдов М.И., Аксель С.М., 2006). Многолетнее наблюдение за больными со злокачественными опухолями молочных желез выявило у значительной части из них первично-множественные неоплазии (Галстян А.М., 2004).

Первично-множественный рак молочной железы может быть представлен мультицентрической формой роста, а также двухсторонним поражением молочных желез. Последнее подразделяется на две различные по генезу формы рака: первичный (синхронный и метахронный) и метастатический рак контрлатеральной молочной железы (Керимов Р.А., 2004)

При этом, одной из наименее изученных представляется проблема диагностики и лечения метахронного рака молочной железы.

Метахронный рак молочных желез составляет 69,6% всех первично-множественных опухолей, занимая среди них первое место по частоте возникновения. Частота его возникновения по отношению к общему числу заболеваний раком молочной железы по данным разных авторов колеблется от 2 до 15%. При этом до настоящего времени не выявлено достоверных клинико-морфологических и биологических факторов, которые позволили бы прогнозировать возможность возникновения метахронного рака молочной железы.

Вероятность возникновения метахронного рака молочной железы выше у женщин с «отягощенным» семейным анамнезом, т.е. у 26,3% больных родственники страдали раком молочной железы. Известно, что при мутации гена BRCA-1 в 60-80% случаев обнаруживался рак молочной железы. Риск

развития рака в контрлатеральной молочной железе составляет 64% (Любченко Л.Н., 2002).

Интервал между выявлением первичной опухоли и метакронной в среднем составляет 5 лет (Важенин А.В., 2000, Керимов Р.А., 2005). Данный срок позволяет выявлять метакронный рак на более ранней стадии. Это объясняется тем, что больные, уже получавшие специальное лечение по поводу рака молочной железы, находятся под тщательным диспансерным наблюдением (Керимов Р.А., 2001), а по данным Чиссова В.И., 2000г., второй рак выявляется на более поздней стадии т.к. за 5 лет больные перестают внимательно относиться к своему здоровью. В данной ситуации сразу встает вопрос о частоте и длительности диспансерного наблюдения за больными раком молочной железы, имеющими определенные факторы риска развития метакронного рака.

Вероятность развития рака в другой молочной железе у пременопаузальных женщин с «отягощенным» семейным анамнезом, составляет 35-38% (Бит-Сава Е.М., 2004). Также существенную роль в развитии метакронного рака молочной железы играют стадия опухолевого процесса, наличие метастазов в лимфатических узлах и возраст менархе до 13 лет. До настоящего времени не было достоверных биологических методов обследования, для прогнозирования возможного возникновения метакронного рака при выявлении первичной опухоли. Не освещен вопрос влияния Her-2/neu на риск возникновения, течение и прогноз метакронного рака. Хотя было проведено большое число исследований, оценивающих влияние нарушений Her-2/neu на исход рака молочной железы. Гиперэкспрессия протоонкогена Her-2/neu на клеточной поверхности приводит в конечном итоге к пролиферации клеток опухоли. Выявляется гиперэкспрессия данного белка в 30% случаев у больных раком молочной железы и ассоциируется с агрессивным течением заболевания (Owens M.A. et al., 2004).

Встает вопрос: достаточна ли стандартная диагностика, применяемая при метакронном раке молочной железы. Лечение метакронного рака является сложной проблемой и вызывает много дискуссий. Одни считают, что лечение надо проводить, как и при солидной опухоли в зависимости от стадии процесса (Бехтерева Е.И.,2000). Другие, что лечение должно отличаться большим радикализмом.

Выживаемость также является спорным вопросом. Данные Robinson E. et.al, 1993 и Керимова Р.А.,2005, показали, что локализованная опухоль в контрлатеральной молочной железе не оказывает неблагоприятного влияния на прогноз. Напротив, исследования Bellantone R., 2001, говорят что, выживаемость этих больных намного ниже. Больные метакронным раком молочной железы подвержены гораздо большему риску последующего развития местных рецидивов и отдаленных метастазов.

В последнее время в клинической онкологии широко используется прогностическое значение параметров лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии. Безусловными преимуществами этого метода являются прекрасная воспроизводимость и объективная оценка сразу нескольких индивидуальных морфологических характеристик опухоли, отражающих степень ее злокачественности: плоидность (индекса ДНК (ИДНК)), процентное содержание анеуплоидных клеток в опухоли, число клеток в G0/1-, S- и G2+M-фазах клеточного цикла и индекс пролиферации клеток опухоли. До настоящего времени активно исследуется прогностическая значимость параметров лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии при злокачественных опухолях женской репродуктивной системы.

Все вышеизложенное позволяет считать, что комплексное исследование молекулярно-биологических маркеров и сопоставление их с клинико-морфологическими данными поможет определить их прогностическую значимость для своевременного выявления метакронного рака молочной железы.

### **Цель исследования**

Оценить влияние некоторых клинико-морфологических (возраст, менструальный статус, степень распространенности процесса по системе TNM, наличие и степень поражения регионарных лимфатических узлов, морфологическая форма опухоли) и биологических факторов (количественное содержание РЭ и РП, ploидность и пролиферативная активность клеток опухоли, уровень экспрессии Her-2/neu) прогноза, а также методов лечения больных первичным раком молочной железы на степень риска развития метастатического рака с целью повышения эффективности мониторинга, диагностики и лечения этой категории больных.

### **Задачи исследования**

1. Определить наиболее значимые клинико-морфологические факторы первичного рака молочной железы (возраст, менструальный статус, степень распространенности процесса по системе TNM, наличие и степень поражения регионарных лимфатических узлов, морфологическую форму опухоли), влияющие на вероятность развития метастатического рака.
2. Оценить значение морфологических факторов (количественное содержание РЭ и РП, ploидность и пролиферативную активность клеток опухоли, уровень экспрессии Her-2/neu) первичной опухоли для прогноза развития метастатического рака молочной железы и сопоставить их с клиническими данными.
3. Проанализировать отдаленные результаты лечения метастатического рака молочной железы.
4. Разработать критерии оценки степени риска развития метастатического рака молочной железы, а также уточнить клинико-диагностические методы, их последовательность и частоту в процессе мониторинга этой группы больных.

## **Научно-практическая значимость**

Впервые, при одном исследовании определены наиболее значимые клинико-морфологические и биологические факторы, что позволит с большей достоверностью прогнозировать вероятность возникновения метакронного рака молочной железы. Изучено влияние различных методов лечения (хирургического, комбинированного и комплексного), с учетом агрессивности первичного рака молочной железы на возможность возникновения метакронного рака. С целью повышения эффективности диагностики и лечения изучены отдаленные результаты лечения больных метакронным раком молочной железы.

## **Объем и структура диссертации.**

Материалы диссертации изложены на 144 страницах машинописного текста и состоят из списка сокращений, оглавления, введения, обзора литературы, клинической характеристики материала и методов исследования, трех глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, выводов и указателя литературы, состоящего из 21 источника отечественной и 117 источников зарубежной литературы. Текст иллюстрирован 4 графиками, 37 таблицами и 36 диаграммами.

## **Апробация работы**

Апробация состоялась 3 октября 2006 года на совместной научной конференции с участием хирургического отделения опухолей женской репродуктивной системы, отделения опухолей молочных желез, отделения диагностики опухолей, отделения сосудистой хирургии, лаборатории клинической цитологии НИИ КО ГУ РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ.

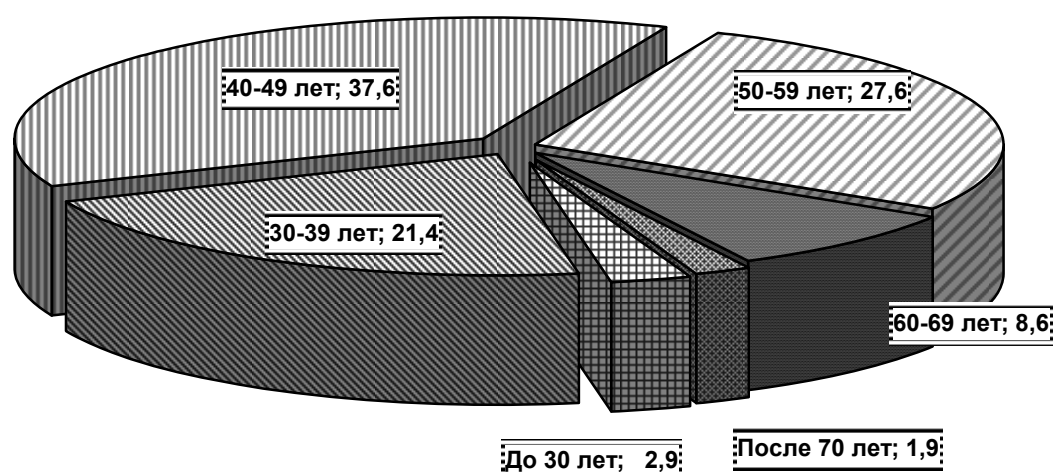
## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В настоящее исследование были включены 210 больных метакронным раком молочной железы, которые получали лечение по поводу данного заболевания в ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН с 1984 по 2005 год. Самой младшей пациентке при выявлении первой опухоли было 26 лет, самой старшей 72 года. 79 больных (37.6%) было в возрасте от 40 до 49 лет. 58 больных (27.6%) в возрасте от 50 до 59 лет. Так же большую группу 45 человек (21.4%) составили пациентки в возрасте от 30 до 39 лет. Это согласуется с данными литературы, о том, что первая опухоль при метакронном раке выявляется в среднем в более молодом возрасте, чем при одностороннем раке молочной железы.

Диаграмма №1

Группы больных метакронным раком молочной железы  
в зависимости от возраста



■ До 30 лет   ■ 30-39 лет   ■ 40-49 лет   ■ 50-59 лет   ■ 60-69 лет   ■ После 70 лет

Интервал между возникновением метакронных опухолей составил от 1 до 19 лет. У 61 (29.1%) из 210 больных метакронный рак выявлен не позже,



чем через 3 года после окончания лечения первой опухоли. В интервале от 3 до 5 лет вторая опухоль обнаружена у 69 больных, что составило 32.8%. У 80 пациенток (38.1%) срок выявления метакронного рака после лечения первой опухоли превысил 5 лет.

У 135 женщин - 63.8% случаев первый рак молочной железы развился на фоне сохраненной менструальной функции.

При выявлении первого рака молочной железы I стадия заболевания диагностирована в 23% случаев, IIa стадия в 31%, IIb в 15%. Оставшийся 31% приходится на III и IV стадии.

Таблица № 1.

**Распределение больных метакронным раком молочной железы в зависимости от стадии**

Стадия	Первичный рак		Метакронный рак	
	Количество больных	%	Количество больных	%
I	48	22,9	67	31,9
IIa	66	31,4	59	28,1
IIb	32	15,3	35	16,6
IIIa	21	10,0	16	7,6
IIIb	37	17,6	24	11,5
IV	6	2,8	9	4,3
Всего:	210	100	210	100

При обнаружении метакронного рака отмечается увеличение количества больных с I стадией заболевания с 23 до 31%, что связано с тщательным диспансерным наблюдением за больными, уже получавшими специфическое противоопухолевое лечение. У 56 больных с различной степенью распространенности процесса стадия заболевания при выявлении первого и метакронного рака была одинаковой.

У пациентов изученной группы встречались практически все морфологические формы рака молочной железы. Достоверных различий выявить не удалось ( $p > 0,05$ ).

Лечение больных метакронным раком молочной железы проводилось в соответствии со стандартами, принятыми на момент постановки диагноза.

Для определения влияния морфологических и биологических факторов первичной опухоли молочной железы, на прогноз возникновения метакронного рака у 37 женщин методом лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии были исследованы клетки первой и метакронной опухоли. Определялись такие параметры, как плоидность опухоли (индекс ДНК), содержание клеток в G0/1, S- и G2+M фазах клеточного цикла, а также индекс пролиферации.

У 48 больных первично-множественным метакронным раком молочной железы была определена экспрессия Her-2/neu.

Критерии оценок.

Экспрессию Her-2/neu оценивали, используя систему оценок, предложенную Food and Drug Administration (FDA, США). За положительную реакцию принимали окрашивание средней (2+) и сильной (3+) интенсивности целой клеточной мембраны в более чем в 10% опухолевых клеток. Окрашивание низкой интенсивности (1+) на части клеточной мембраны, а также цитоплазматическое окрашивание не считали положительной реакцией.

Лазерная ДНК-проточная цитофлуорометрия.

Для проведения исследований содержания ДНК в клетках с помощью проточной цитофлуорометрии из материала парафиновых блоков на микротоме нарезались толстые 50 микронные срезы по специальной технологии для получения клеточной суспензии по методике Samplejohn R.S. и соавт., (1985) и Hedloy D.W., (1989) в нашей модификации. Клеточный состав суспензии, ее гомогенность контролировали под микроскопом по методике Cytospin (Shandon Co., Великобритания). Концентрацию клеток в

суспензии до  $12 \times 10^6$  в 1 мл. Затем к 0,2 мл суспензии добавляли 0,4 мл холодного ( $4^\circ\text{C}$ ) раствора пропидиума йодида («Sigma», США), полученную смесь несколько раз встряхивали и анализировали на проточном цитофлуорометре EPICS-XL (Coulter Beckman, США). Для характеристики степени анеуплоидии клеток опухоли вычисляли ИДНК, который характеризовал отношение интенсивности флуоресценции пика анеуплоидных клеток (его номер канала) к диплоидному. Диплоидными опухолями считали новообразования, у которых G0/1 пик находился в пределах контрольного пика диплоидных стандартов и, соответственно, их ИДНК всегда равен 1,0. В анеуплоидных новообразованиях он был больше или меньше 1,0. В полученной ДНК-гистограмме процент клеточных ядер с различным содержанием ДНК вычисляли по отношению к общему числу исследованных клеток с помощью компьютерной программы MultiCycle (Phoenix Flow System, США). Программа автоматически рассчитывала плоидность опухоли и число клеток в G0/1-, S- и G2+M- фазах клеточного цикла, количество анеуплоидных клеток опухоли в процентах. Индекс пролиферации (ИП) определяли как сумму количества клеток в S- и G2+M- фазах.

Статистическая обработка.

Параметры лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии в большинстве наблюдений подчинялись нормальному распределению, что позволило использовать для статистического анализа параметрический критерий Стьюдента. При числе наблюдений менее 30 применялся и непараметрический анализ по Колмогорову-Смирнову (Гублер Е.В., 1978). Статистический анализ и графика выполнялись с помощью стандартного пакета Statistica (version 5.0, Statsoft Inc., США).

Вычисление частотных характеристик были выполнены средствами базы Paradox, сравнение достоверности различий проведено с использованием t-критерия Стьюдента.

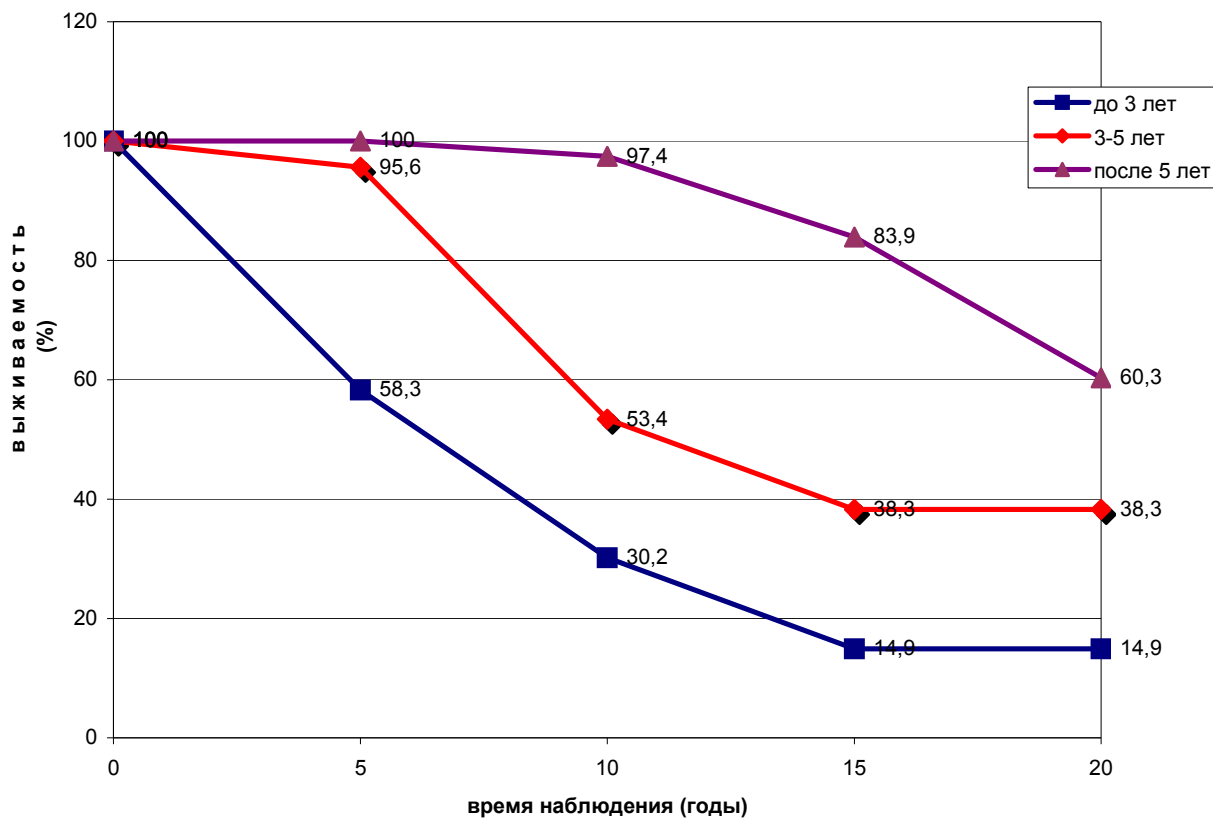
Для оценки отдаленных результатов лечения проведен анализ с использованием метода Kaplan-Meier, а сравнение достоверности различий этого показателя оценивали с помощью log-rank теста с вероятностью не менее 95% ( $p=0.05$ ). На этом этапе анализа применялась программа «SURVAN», разработанная Техаским Университетом для Национального Ракового Института США.

### **Результаты исследования**

При проведении анализа продолжительности жизни в исследованной группе больных замечено, что продолжительность жизни больных метакронным раком молочной железы прямо коррелирует с интервалом между первой и второй опухолью. В случае возникновения второй опухоли до 3 лет после окончания лечения первой опухоли, общая 10-летняя выживаемость составила 30,2%. При выявлении второй опухоли в сроки от 3 до 5 лет, общая 10-летняя выживаемость составила 53,4% случаев. Если вторая опухоль возникла после 5 лет, то общая 10-летняя выживаемость составила 97,4% случаев.

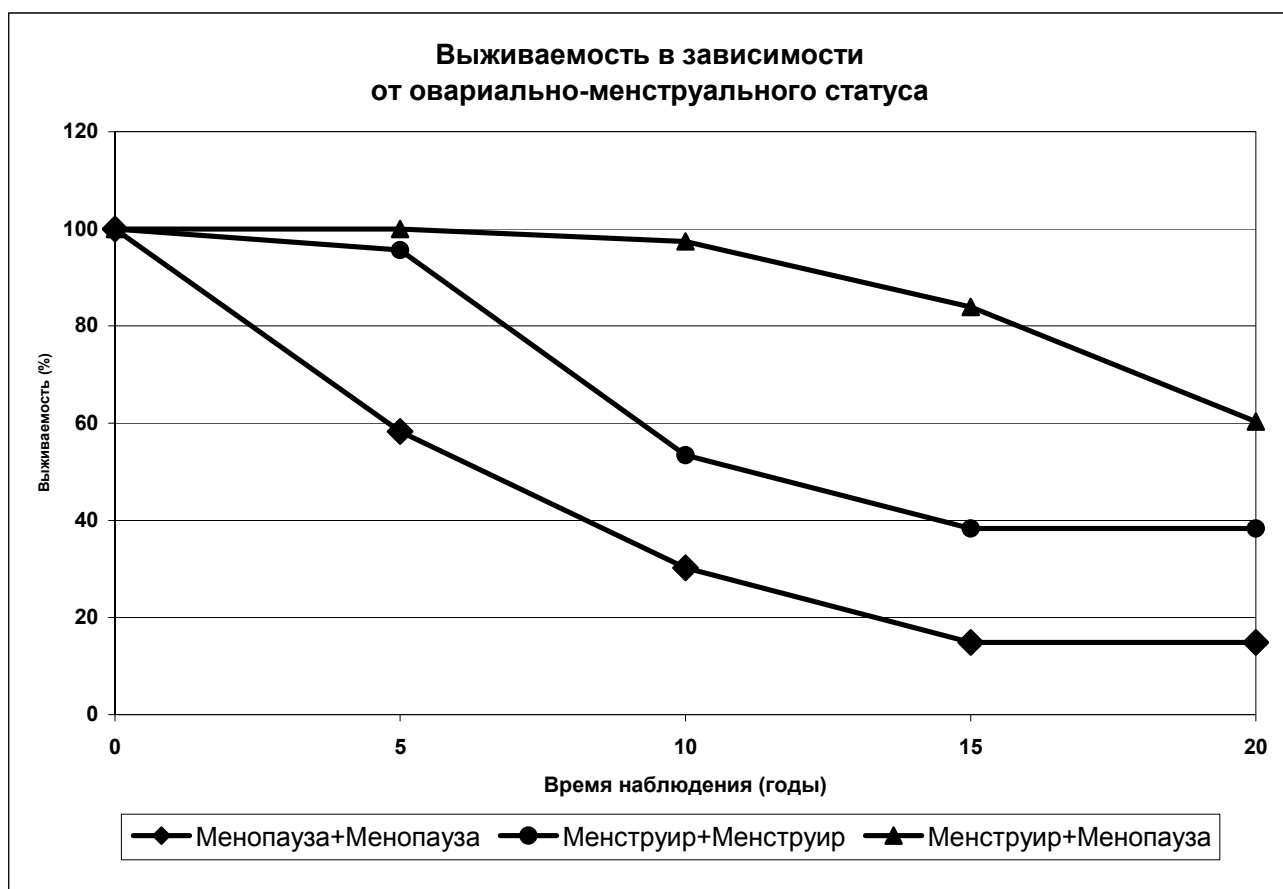
Выживаемость больных представлена на рисунке №1. На графике видно, что меньше всех живет группа больных при возникновении второй опухоли через 1-2 года. А дольше всех – группа, в которой опухоль возникла после 5 лет от момента окончания лечения первой. Статистически достоверные различия были отмечены при сравнении всех трех временных интервалов ( $p<0,05$ ).

**Выживаемость больных в зависимости от времени возникновения второй опухоли**



При сравнении показателей выживаемости в зависимости от возраста и овариально-менструальной функции лучшие результаты отмечены у молодых менструирующих женщин (рисунок №2).

Рисунок № 2.



Конечно, существенное влияние на прогноз оказывает и стадия заболевания: чем меньше стадия, тем выше выживаемость. Это верно как для первого рака, так и для метастатического (таблица №2).

Таблица № 2.

**Выживаемость больных метакронным раком молочной железы  
в зависимости от стадии заболевания**

Стадия ПРМЖ	Стадия МРМЖ	Число больных	Общая 5-летняя выживаемость	Общая 10-летняя выживаемость
T1-2N0	T1-2N0	59	94,9+2,8*	83,0+5,2*
T1-2N0	T1-2N1-3	32	93,4+4,5	64,8+7,3
T1-2N0	T3-4N0-3	9	81,3+4,2	77,8+7,4
T1-2N1-3	T1-2N0	32	78,2+2,1	85,6+4,8
T1-2N1-3	T1-2N1-3	21	72,1+4,5*	62,7+7,8*
T1-2N1-3	T3-4N0-3	8	87,5+1,7	70,0+8,2
T3-4N0-3	T1-2N0	21	80,7+4,6	53,8+7,6
T3-4N0-3	T1-2N1-3	11	76,6+7,6	40,9+11,6
T3-4N0-3	T3-4N0-3	17	29,4+5,7*	11,3+7,2*
Достоверность*			P<0,05	P<0,05

При оценке ploидности у 34 больных из 37- это 91.9% выявлены анеуплоидные опухоли, причем у 14 больных (37.8%) -это анеуплоидные опухоли с потерей хромосомного материала (ИДНК<1.0). Следует отметить и еще одну важную особенность. У 35 больных из 37 обе опухоли, первая и метакронная имели одинаковую ploидность. То есть, если при первом раке опухоль, была анеуплоидной с потерей хромосомного материала, то и при метакронном раке выявлялась анеуплоидия с потерей хромосомного материала. Мы считаем весьма вероятным, что эти факты подтверждают генетическую предрасположенность к развитию метакронного рака.

**Плоидность опухолей больных метакронным раком молочных желез  
(МРМЖ)**

Плоидность	ПРМЖ	МРМЖ
Диплоидные	3(8.1%)	3(8.1%)
Анеуплоидные с потерей хромосомного материала	13(35.2%)	14(37.8%)
Анеуплоидные с ИДНК в пределах митотического цикла	12(32.4%)	11(29.8%)
Тетраплоидные	1(2.7%)	1(2.7%)
Многоклоновые (анеуплоидные)	8(21.6%)	8(21.6%)
Всего:	37(100%)	37(100%)

Анеуплоидные опухоли преобладали у больных до 50 лет, а диплоидные у пациенток старше этого возраста.

Частота анеуплоидных опухолей у больных метакронным раком молочной железы была максимальной при раннем раке. При больших значениях показателя «Т» частота анеуплоидных опухолей снижается. В то же время при одностороннем раке молочной железы такая тенденция отмечается у больных с диплоидной опухолью. В нашем исследовании первичные диплоидные опухоли, обнаружены при местно-распространенной стадии. Метакронные опухоли у этих пациенток выявлены в течение 3 лет после окончания лечения первого рака, прогрессирования заболевания за время наблюдения у них не отмечено.

Во всех группах плоидности, как при первичном, так и при метакронном раке, чаще всего встречались опухоли 2 степени злокачественности; возможно, это говорит об умеренной агрессивности метакронного рака.



Анализ ploидности опухоли в зависимости от интервала возникновения метакронного рака показал, что чаще всего в ближайшие два года после лечения первой опухоли метакронный рак выявляется у больных с анеуплоидными многокловыми опухолями, что говорит о высокой злокачественности данного вида опухолей. В интервале от 3 до 5 лет метакронный рак был чаще представлен анеуплоидными опухолями с ИДНК в пределах митотического цикла. Анеуплоидные же опухоли с потерей хромосомного материала в большинстве случаев выявлялись через 5 и более лет после лечения первого рака.

Больные с одинаковой ploидностью опухоли были условно разделены на 2 группы: выжившие в течение срока наблюдения и умершие. Большую часть группы выживших больных -39 %- составили пациенты, опухоли которых были анеуплоидными с потерей хромосомного материала.

Таблица № 4.

**Плоидность опухолей при метакронном раке у выживших больных**

Плоидность ПРМЖ	Плоидность МРМЖ	Количество больных	%
Диплоидные	Диплоидные	2	8.7
Анеуплоидные с потерей хромосом	Анеуплоидные с потерей хромосом	9	39.3
Анеуплоидные в пределах митотического цикла	Анеуплоидные в пределах митотического цикла	5	21.7
Анеуплоидные в пределах митотического цикла	Анеуплоидные многокловые	1	4.3
Анеуплоидные тетраплоидные	Анеуплоидные тетраплоидные	1	4.3
Анеуплоидные многокловые	Анеуплоидные многокловые	5	21.7
Всего:		23	100

В группе умерших больных в 43% случаев обнаружены анеуплоидные опухоли с ИДНК в пределах митотического цикла; данный тип плоидности характерен и для одностороннего рака. Все пациентки с тетраплоидными опухолями живы в течение срока наблюдения.

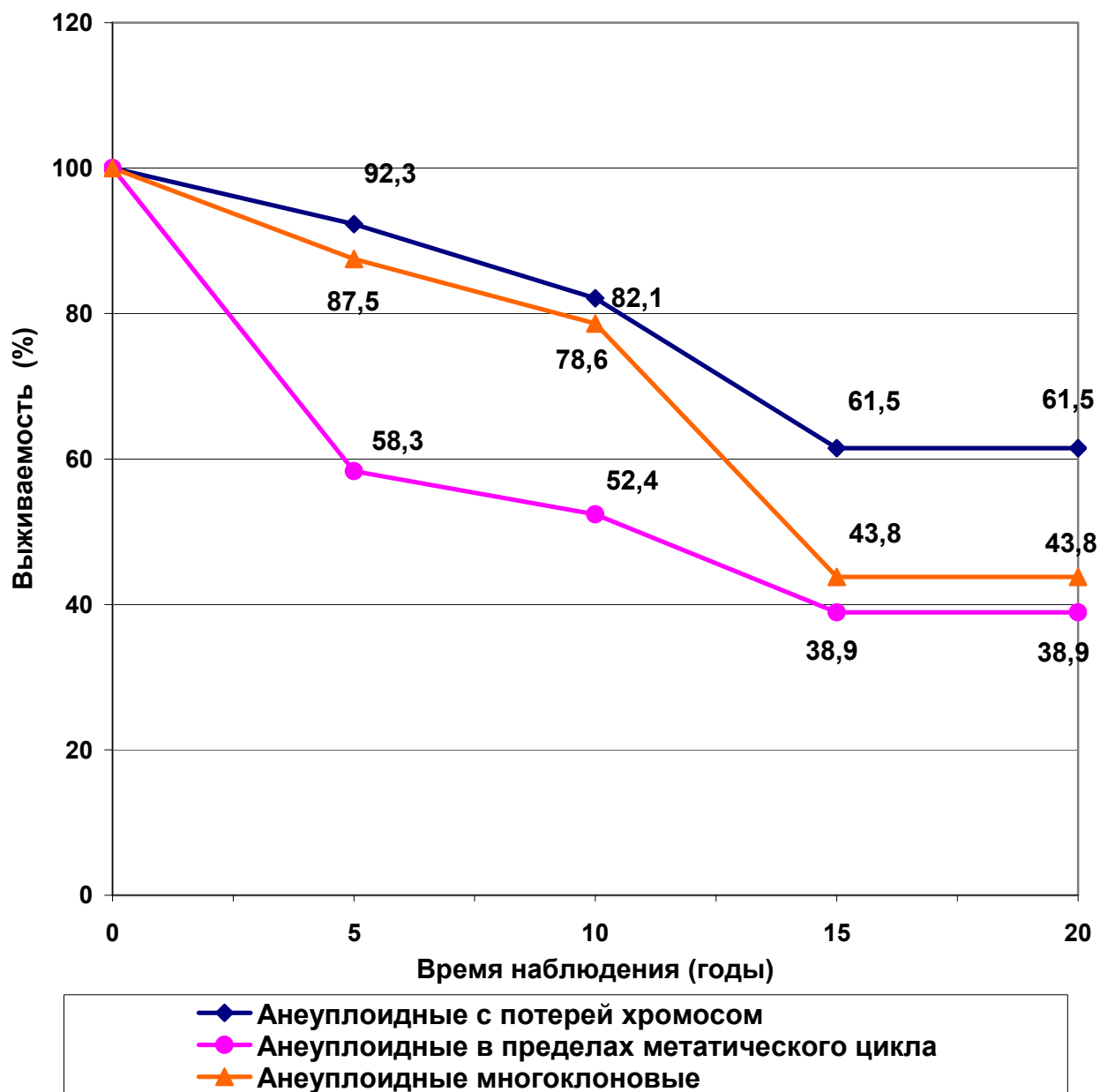
Был проведен сравнительный анализ в группах выживших и умерших больных с одинаковой плоидностью по таким параметрам, как ИП и распределение клеток по фазам клеточного цикла. Как следует из ранее полученных данных, неблагоприятное течение заболевания наблюдается при количестве клеток в G0/1 фазе клеточного цикла менее 80%, в S-фазе более 6%, в G2+M-фазе более 10%, и при индексе пролиферации более 25%.

Из полученных нами данных видно, что у умерших больных показатели ИП и процентное количество клеток в S и G2+M фазах клеточного цикла были почти в два раза выше, чем эти же показатели у выживших пациентов.

У умерших больных количество клеток в G0/1 фазе менее 80%, в отличие от выживших.

При анализе отдаленных результатов у больных с анеуплоидными опухолями выявлено, что 5 летняя общая выживаемость в группе анеуплоидных опухолей с потерей хромосомного материала составила 92.3%, а в группе анеуплоидных опухолей в пределах митотического цикла только 58.3% ( $p < 0,05$ ).

**Общая выживаемость больных метастатическим раком молочной железы в зависимости от индекса ДНК**



У 48 больных первично-множественным метакронным раком молочной железы был определен протоонкоген Her-2/neu. Почти у 84% этих пациентов показатели Her-2/neu были одинаковыми как для первой, так и для второй опухоли. При этом у 10 больных 20.8% как при первичном, так и при метакронном раке была отмечена гиперэкспрессия Her-2/neu. Так как данный факт является неблагоприятным в прогностическом отношении (Gusterson et.al., 1992), поэтому гиперэкспрессия Her-2/neu отмечена лишь у относительно небольшого числа больных.

Таблица №5

**Результаты экспрессии Her-2/neu  
при первичном и метакронном раке молочной железы**

Her-2/neu при ПРМЖ	Her-2/neu при МРМЖ	Количество больных	%
+	+	6	12.5
-	-	34	70.9
+	-	4	8.3
-	+	4	8.3
Всего:		48	100

Для выявления наиболее значимых факторов прогноза, влияющих на выживаемость пациентов, проведен многофакторный анализ течения первого рака молочной железы у больных, у которых в последствии выявлен метакронный рак. Весовые коэффициенты информативности (по Шеннону), были рассчитаны по 8 признакам, которые внесли наиболее значимый вклад в прогноз жизни больных. Это в первую очередь время возникновения второй опухоли- весовой коэффициент данного признака наибольший- 9.2. Так же на прогноз жизни влияет размер опухоли, вид лечения, количество пораженных

регионарных лимфатических узлов, возраст, репродуктивный статус, количество стероидных гормонов и плоидность опухоли.

Диаграмма №. 2

**Весовые коэффициенты (по Шеннону) прогностически значимых признаков**



Для того, что бы определить, какие из клинических и биологических факторов особенно важны для прогнозирования возникновения метакронного рака, мы провели сравнительный анализ двух групп больных. Одну составили пациенты, у которых в последствии развился метакронный рак, другую-больные односторонним раком молочной железы. Эта контрольная группа из 300 человек была подобрана с учетом возраста, стадии заболевания и рецепторного статуса опухоли, которые соответствовали таковым у изучаемых больных метакронным раком. При многофакторном анализе, взяв за критерий прогноз возникновения опухоли во второй молочной железе, мы с точностью до 80% определили признаки, влияющие на развитие метакронного рака. В группу риска входят молодые больные в репродуктивном возрасте, страдающие ранним раком молочной железы,

опухоль у которых является анеуплоидной с потерей хромосомного материала.

Эти пациенты требуют наиболее тщательного наблюдения с целью возможно более раннего выявления метакронного рака молочной железы.

### **Выводы**

1. Прогностически значимыми признаками при первично-множественном метакронном раке – являются время возникновения второй опухоли, возраст, репродуктивный статус, размер опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов, уровень рецепторов стероидных гормонов, вид лечения и плоидность опухоли.

2. Как при первичном раке молочной железы, так и при метакронном наблюдается преимущественно анеуплоидные опухоли (91,9%), большая часть из них (35,2%) с потерей хромосомного материала.

3. Любой из неблагоприятных клинико-морфологических факторов прогноза у больных метакронным раком молочной железы сочетается, по крайней мере, с одним из параметров лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии, свидетельствующих о повышении пролиферативной активности опухоли: повышением содержания клеток в S-фазе более 6% и в G2+M фазе клеточного цикла более 10% или повышением индекса пролиферации более 25%.

4. Первичный и метакронный рак молочной железы имеют в 83,4% случаев одинаковые показатели Her-2/neu. Гиперэкспрессия протоонкогена Her-2/neu наблюдается только в 20,8% случаев у больных метакронным раком молочной железы.

5. Общая выживаемость больных метакронным раком, прежде всего, зависит от срока развития опухоли в контрлатеральной молочной железе и возрастает с увеличением этого временного интервала с 30,2% при выявлении второй опухоли в первые 3 года с момента окончания лечения первой до 97,4% при выявлении второй опухоли после 5 лет ( $p < 0,05$ ).

6. Группу риска по возникновению метакронного рака молочной железы составляют молодые больные в репродуктивном возрасте, с I и II стадией заболевания, у которых анеуплоидная опухоль с потерей хромосомного материала. Вероятность развития метакронного рака молочной железы у этих больных составляет 73%.

#### **Список печатных работ по теме диссертации.**

- 1 Прогнозирование течения метастатического поражения контрлатеральной молочной железы «Цитологічна I клінічна діагностика пухлин грудної порожні молочної залози» Тезисы научно-практической конференции-г.Киев, 20-21 квітня, 2004 год, С.39. (с соавт. Керимов Р.А., Кочоян Т.М., Богатырев В.Н., Хайленко В.А., Комов Д.В.)
- 2 Факторы прогноза метакронного рака молочной железы. «Цитологічна I клінічна діагностика пухлин грудної порожні молочної залози» Тезисы научно-практической конференции-г.Киев, 20-21 квітня, 2004 год, С.43. (с соавт. Богатырев В.Н., Лактионов К.П.)
- 3 Клинико-морфологические факторы первичного и метакронного рака молочной железы. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск, 2004, С. 347. (с соавт. Лактионов К.П., Богатырев В.Н.)
- 4 Сравнительный анализ клинических и морфологических проявлений первичного и метакронного рака молочной железы. «Белые ночи Санкт-Петербурга» тезисы научно-практической конференции г. Санкт-Петербург, 22-24 июня, 2005 год, С.125-126. (с соавт. Лактионов К.П., Богатырев В.Н.)
- 5 Сроки возникновения и выживаемость больных с метакронным раком молочной железы. Материалы VI Всероссийского съезда онкологов г. Ростов-на-Дону 2005 год, т.2, с.360 (с соавт. Лактионов К.П., Богатырев В.Н.)
- 6 Клинико-морфологическая характеристика первичного и метакронного рака молочной железы. Материалы National de oncologie. Congresul II Chisinau, 2005, p. 87 (с соавт. Лактионов К.П., Богатырев В.Н.)

- 7 Сравнительный анализ клинических и морфологических проявлений первичного и метакронного рака молочной железы Материалы National de oncologie. Congresul II Chisinau, 2005, p. 87-88 (с соавт Лактионов К.П., Богатырев В.Н)
- 8 Факторы прогноза метакронного рака молочной железы. Научно-практический медицинский журнал Медицинские вести регионов 2007, №2, с.51-55 (с соавт.Лактионов К.П., Богатырев В.Н, Коротких И.Ю.)
- 9 Диагностика метакронного рака молочной железы Журнал Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, 2007,№3 том 18, с.45-49 (с соавт.Лактионов К.П., Богатырев В.Н, Мехеда Л.В., Якупова Л.М.)
- 10 Генетические аспекты метакронного рака молочной железы. Российский Онкологический журнал, 2008 №2, с. (с соавт. Богатырев В.Н, Лактионов К.П., Мехеда Л.В., Якупова Л.М.).





