Влияние функциональной асимметрии на прогноз рака молочной железы

Ерендеева Л.Э., Завьялова М.В., Слонимская Е.М., Перельмутер В.М.

The influence of functional skewness on prognosis of cancer of mammary gland

Erendeeva L.E., Zavyalova M.V., Slonimskaya E.M., Perelmuter V.M.

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск
НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск*

© Ерендеева Л.Э., Завьялова М.В., Слонимская Е.М., Перельмутер В.М.

Проведен сравнительный анализ особенностей клинических проявлений и исхода заболевания в зависимости от локализации злокачественного новообразования в левой или в правой молочной железах. Из 45 сравниваемых параметров, характеризующих клинические и морфологические признаки заболевания, выделено 5 наиболее информативных, показывающих, что рак в правой и левой молочных железах протекает по-разному. Делается вывод, что локализация злокачественного новообразования в правой молочной железе является менее благоприятной, чем в левой.

Ключевые слова: рак молочной железы, асимметрия, прогноз

In this study the features of developing cancer both in the left and right breast have been compared. We examined 45 parameters which characterize clinical as well as morphological features of breast cancer. Of all parameters investigated only 5 are more informative ones. They show that breast cancer is developing differently in the right and the left breast. We conclude that localization of cancer in the right breast has a worse prognosis. The results obtained are discussed.

Key words: breast cancer, asymmetry, prognosis.

УДК 618.19-006

В последнее время все больший интерес исследователей привлекают вопросы энантиоморфности (левизны-правизны). Достаточно хорошо изучена межполушарная асимметрия головного мозга у человека [4]. Имеются сведения о неодинаковом течении патологических процессов в парных органах [2, 3, 7]. Получены данные о латерализованном взаимовлиянии гипоталамуса и яичников. Так, показано, что только левостороннее повреждение переднего гипоталамуса приводит к компенсаторной гипертрофии яичника и увеличению концентрации фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови [15]. Обнаружен феномен видовой функциональной асимметрии тимики-адреналовой системы [5]. Применительно к онкологии этот вопрос обсуждается достаточно редко.

В литературе имеются многочисленные сведения об особенностях клинического течения рака молочной железы и прогнозе заболевания в зависимости от возраста больных, стадии заболевания, гистологического варианта опухоли, наличия или отсутствия метастазов в регионарные лимфатические узлы и ряда других параметров [1, 11 — 13].

Вопрос энантиоморфности рака молочной железы рассматривается в двух аспектах: во-первых, анализируется частота встречаемости опухоли в правой и левой молочных железах и, во-вторых, оценивается влияние этого признака на исход заболевания. Так, по данным Эстонского регистра рака, злокачественные новообразования в левой молочной железе встречаются чаще в 1,12 раза ($P < 0,001$) [14]. В публикациях Израильского реги-

стра рака отражен аспект прогноза, в частности, показано, что выживаемость больных в зависимости от сторонности локализации опухоли достоверно не различалась [14]. Другая точка зрения представлена в исследованиях Hartveit и соавт., согласно которой выживаемость больных левосторонним раком выше, чем правосторонним [14]. В связи с этим представляет интерес изучение особенностей проявления и исхода заболевания в зависимости от локализации злокачественного новообразования в правой или левой молочной железах.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни 200 больных раком молочной железы в возрасте от 28 до 89 лет, находившихся на лечении в отделении общей онкологии ТНЦ СО РАМН за период 1980 — 1998 гг. Особенности проявления опухолевой болезни оценивались по ряду клинических и морфологических признаков. Из клинических параметров заболевания принимались во внимание возраст больных, размер первичного опухолевого очага, локализация опухоли в различных квадрантах молочной железы, такие клинические симптомы, как боль, краснота, выделения из соска, наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы. Из морфологических характеристик анализировались гистологические варианты опухоли, распространенность опухолевого процесса, а также различные варианты фоновой патологии. Всего проанализированы 45 параметров этих признаков. Полученные данные обработаны с помощью пакета программ «Statistica for Windows 5.0». Для оценки достоверности результатов использованы критерий Student(a) и дискриминантный анализ.

Результаты исследования

У 106 пациенток (53%) рак локализовался в правой молочной железе, у 94 (47%) — в левой. Нами была проанализирована частота встречаемости различных клинико-морфологических характеристик опухоли при право- и левостороннем поражении РМЖ. Оценка степени информативности выявленных различий в частоте встречае-

мости некоторых клинико-морфологических особенностей РМЖ проводилась с помощью дискриминантного анализа, который позволил выявить наиболее значимые из них по 5 параметрам, вошедшим в линейную дискриминантную функцию (таблица).

Наиболее значимыми были следующие: размер первичного опухолевого очага, его локализация в различных квадрантах молочной железы, наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы, гистологический вариант опухоли, фоновая патология.

При этом оказалось, что в правой молочной железе в 1,3 раза чаще наблюдались опухоли, размер которых превышал 5 см (T_3) в диаметре ($P < 0,03$), в то время как новообразования размером менее 2 см (T_1)

Оценка информативности признаков, включенных в линейную дискриминантную функцию (ЛДФ)

Признак	Критерий включения признака в ЛДФ	Квадрат коэффициента множественной корреляции	P
1-я стадия рака молочной железы	9,372	0,107	0,002
Локализация опухоли на границе нижних квадрантов	4,517	0,044	0,035
Наличие мазоплазии как фоновой патологии	4,576	0,078	0,034
Инфильтративный протоковый рак	6,632	0,088	0,011
Метастазы в регионарные лимфоузлы	3,896	0,880	0,050

преобладали в 2,8 раза чаще слева ($P < 0,002$). Опухоли, соответствующие обозначению T_2 , наблюдались с одинаковой частотой в обеих молочных железах (рис. 1).

Рис. 1. Частота встречаемости различных размеров первичного опухолевого узла в зависимости от сторонности локализации;

* различия достоверны

Злокачественные новообразования левой молочной железы в 2,3 раза чаще определялись на границе нижних квадрантов ($P < 0,035$), тогда как для опухолей правой молочной железы не было получено достоверных различий по этому показателю (рис. 2).

При локализации опухоли в правой молочной железе выявлена отчетливо выраженная тенденция к более частому возникновению метастазов в регионарные лимфатические узлы ($P < 0,077$) (рис. 3).

Рис. 2. Частота локализации опухоли в зависимости от сторонности: 1 — верхненаружный квадрант; 2 — нижненаружный квадрант; 3 — нижневнутренний квадрант; 4 — верхневнутренний квадрант; 5 — граница наружных квадрантов; 6 — граница нижних квадрантов; 7 — граница внутренних квадрантов; 8 — граница верхних квадрантов, центральные отделы; * различия достоверны; ** тенденция к различиям

Рис. 3. Частота встречаемости покраснения кожи над опухолью в зависимости от сторонности локализации опухоли; ** тенденция к различиям

Рассмотрение морфологических критериев относительно сторонности локализации РМЖ показало, что инфильтрирующие и неинфильтрирующие формы рака (без указания клеточного источника роста) наблюдались примерно одинаково часто с обеих сторон. При этом отмечена тенденция к более частому возникновению инфильтрирующего долькового рака в левой молочной железе ($P < 0,063$), а инфильтрирующего протокового — в правой молочной железе ($P < 0,072$) (рис. 4).

В качестве одного из прогностических морфологических критериев оценивалась фоновая патология, при этом среди различных форм фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) особый акцент делался на наличие мазоплазии как заболевания, проявляющегося выраженными

Рис. 4. Частота встречаемости морфологических вариантов опухоли в зависимости от сторонности локализации: 1 — инфильтрирующий рак; 2 — неинфильтрирующий рак; 3 — инфильтрирующий дольковый рак; 4 — инфильтрирующий прото-

ковый рак; * различия достоверны; ** тенденция к различиям

процессами пролиферации в ткани молочной железы. Отмечено, что при правосторонней локализации опухоли мазоплазия наблюдалась в 5 раз чаще по сравнению с противоположной стороной ($P < 0,05$), в то время как непролиферативные формы ФКМ несколько чаще выявлялись при локализации РМЖ в левой молочной железе ($P < 0,075$) (рис. 5).

Рис. 5. Частота встречаемости различных видов фоновой патологии в зависимости от сторонности локализации: 1 — непролиферативные формы фиброзно-кистозной мастопатии; 2 — мазоплазия; * различия достоверны; ** тенденция к различиям

Обсуждение

Проведенный анализ показал, что при локализации опухоли в правой молочной железе чаще наблюдаются прогностически неблагоприятные признаки, такие как размер первичного опухолевого очага более 5 см в диаметре (T_3), наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, инфильтрирующий протоковый рак, мазоплазия — как фоновая патология.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что сторонность локализации РМЖ является одним из прогностических критериев относительно исхода заболевания. По-видимому, это может быть обусловлено тем, что рак молочной железы — гормонально зависимая опухоль, подвергающаяся сложному нейрогуморальному воздействию со стороны гипоталамо-гипофизарной системы, яичников и надпочечников, обладающих функциональной асимметрией [6, 8].

Воздействие гормонов на опухолевую клетку осуществляется посредством ряда рецепторов, среди которых наибольшее значение имеют эстрогенные и прогестероновые [9, 10]. Возможно, что это воздействие неравнозначно, поскольку влияние гормонов и в норме асимметрично. Не исключено, что железистый эпителий левой и правой молочных желез может различаться как скоростью экспрессии рецепторов, так и их плотностью и аффинностью. В связи с этим можно предположить, что правая и левая молочные железы, испытывающие в норме асимметричное влияние гормонов, функционируют по-разному. Вполне вероятно, что и опухоль, возникающая из паренхиматозных элементов правой и левой молочных желез, испытывает неодинаковое влияние со стороны гормонов.

Кроме того, в ранее проведенных экспериментальных работах было показано, что сохранение левой половины тимико-адреналовой системы почти не изменяло, а правой — заметно искажало морфофункциональные проявления иммуногенеза в паховых лимфатических узлах мышей. Установлено, что иммунный ответ у мышей, включая его эффекторную фазу, в правой и левой половинах тела протекает различно. В частности, степень выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа на эритроциты барана в левой задней лапке животных была больше, чем справа [5]. Проводя ассоциацию с этими экспериментальными данными, можно полагать, что при локализации опухоли в левой молочной железе наблюдается более выраженный иммунный ответ со стороны организма на опухолевые антигены и это в определенной мере способствует более благоприятному течению заболевания и прогнозу.

Таким образом, правосторонняя локализация РМЖ может рассматриваться как критерий неблагоприятного прогноза, что может быть следствием как функциональной асимметрии парных органов, проявляющейся неодинаковым влиянием на опухолевые клетки половых гормонов, так и различий в развитии эффекторных иммунных реакций в опухолях и регионарных лимфатических узлах. Однако для уточнения вероятности

реализации этих механизмов необходимы дополнительные исследования.

Литература

1. Гриневич Ю.А. Иммунология и иммунотерапия опухолей молочной железы. Киев: Здоровье, 1990. 173 с.
2. Струков А.И., Соловьев И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. М.: Медицина, 1986. 250 с.
3. Струков А.И., Кодолова И.И. Хронические неспецифические заболевания легких. М.: Медицина, 1970. 270 с.
4. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. М.: Медицина, 1988. 238 с.
5. Перельмутер В.М. Функциональная асимметрия тимико-адреналовой системы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Томск, 1996. 36 с.
6. Юнкеров В.И. Основы математико-статистического моделирования и применение вычислительной техники в научных исследованиях. СПб., 2000. 140 с.
7. Ашоф Л. Современные проблемы патологии. М.; Л.: Гос. мед. изд-во, 1932.
8. Цыганков В.И., Коваленко В.Л., Щвец С.И., Мельникова Н.П., Тазалов В.А., Ладнюк П.Б., Ворсова Е.Ф. // Тихоокеанский медицинский журнал. 2000. Вып. 4. С. 47—48.
9. Вишнякова В.В., Ермилова В.Д., Муравьева Н.И., Бассалык Л.С. // Архив патологии. 1981. < 7. С. 20—23.
10. Волченко Н.Н., Завалишина Л.Э., Шимберева И.Б. // Рос. онкол. журн. 1999. < 3. С. 10—11.
11. Волченко Н.Н. Морфологические факторы прогноза при раке молочной железы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1998. 23 с.
12. Портной С.М. Возможности диагностики прогнозирования течения и коррекции лечения рака молочной железы с помощью внутритканевого радиофосфорного исследования. М., 1992. 54 с.
13. Семиглазов В.Ф. Разработка новых подходов к лечению рака молочной железы // Вопр. онкологии. 1997. < 1. С. 22—26.
14. Аарелейд Т.П., Хинт Э.К. О преобладании опухолей в левой молочной железе // Вопросы онкологии. 1987. < 5. С. 37—42.
15. Fukuda M., Hashimotoryerhei, Ymanouchi K. et al. Effect of unilateral hypothalamic leasin on serum gonadotropin in hemiovariectomised rats // Zool. sci. 1992. V. 9. < 1. P. 223—226.

Поступила в редакцию 10.09.2001 г.