

ОЖИРЕНИЕ – ФАКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Меньщикова Е.В.

*Московский государственный медико-стоматологический университет,
кафедра онкологии и лучевой терапии, г. Москва*

Ключевые слова: рак молочной железы(РМЖ), ожирение, избыточная масса тела.

Резюме: Мы провели ретроспективное исследование, в котором оценивали связь между индексом массы тела (ИМТ) и риском неблагоприятного прогноза для больных РМЖ. У женщин с ожирением достоверно чаще диагностируется больший размер опухоли, а также прогностически неблагоприятный тройной негативный рак(ТНРМЖ) и высокий уровень пролиферации опухолевых клеток. Исходя из полученных данных, мы можем сделать вывод, что ожирение положительно коррелирует с постановкой диагноза на более поздней стадии опухолевого процесса и является возможным фактором риска возникновения агрессивного типа РМЖ, благодаря чему пациентки имеют неблагоприятный прогноз.

Resume: We performed a retrospective study of sixty-six patients with breast cancer. In the study, we evaluated the association between BMI and the risk of poor prognosis breast cancer. Obese women were diagnosed with larger tumor size, than patients with normal body weight. Prognostically unfavorable triple negative breast cancer was more common among women with. A high level of tumor cell proliferation, identified by using a marker Ki- 67, also was seen in patients with a large body mass index. Based on the received data, we can conclude that obesity can cause a diagnosis at a later stage of the tu-

mor process and are possible risk factors for aggressive type of breast cancer, this is why patients have a poor prognosis.

Актуальность. По данным сайта Globocan рак молочной железы составляет 25% всех случаев рака у женщин и до сих пор остается одной из наиболее частых причин смерти у онкологических пациенток [1]. Инновационным прорывом в онкологии молочной железы стало открытие Pten С.М. и соавт. молекулярно-биологических подтипов, которые имеют разные клинико-патологические и прогностические особенности, а также нуждаются в разных подходах при подборе терапии. Известно, что риск возникновения рака молочной железы выше при избыточной массе тела и ожирении [2]. Кроме того, ожирение является предиктором развития наиболее агрессивного - тройного негативного рака молочной железы [6]. Жировая ткань является органом эндокринной секреции, который осуществляет ароматизацию стероидов, продуцирует большое количество биологически активных веществ (интерлейкин-6, лептин, фактор некроза опухоли-альфа.), участвующих в процессах канцерогенеза. Мы изучили опубликованные данные по этой тематике и провели ретроспективное исследование шестидесяти шести больных раком молочной железы.

Цель: Доказать, что ожирение и избыточная масса тела положительно коррелируют с постановкой диагноза на более поздней стадии опухолевого процесса, являются возможными факторами риска возникновения прогностически неблагоприятного фенотипа рака молочной железы – тройного негативного, а также высокого уровня пролиферации опухолевых клеток.

Задачи: Оценить связь между антропометрическим показателем – индексом массы тела и риском неблагоприятного прогноза у больных раком молочной железы.

Материал и методы. В ретроспективное исследование было включено 66 пациенток с диагнозом аденокарцинома молочной железы. Критерий исключения - первично-множественный рак. У всех пациенток определяли ИМТ, размер опухолевого узла, гистологический морфотип опухоли, а также уровень пролиферации - антиген Ki-67. По данным ИМТ пациенты были разделены на 3 группы: страдающие ожирением – ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$, имеющие избыточную массу тела – ИМТ = 25-30 кг/м^2 , имеющие нормальную массу тела – ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$. Результаты оценивали с помощью точного критерия Фишера.

Результаты и их обсуждение. У 96% больных раком молочной железы с ожирением и у 73% пациенток с избыточной массой тела при первичном обращении в хирургический стационар диагностируют достоверно больший размер опухоли ($>T1$), по сравнению с больными, имеющими нормальную массу тела ($p < 0,01$). Это объясняется многими факторами. Во-первых, у женщин с высоким индексом массы тела вероятность обнаружения опухоли при самообследовании ниже из-за большого объема молочной железы. Кроме того, доказано, что при ожирении увеличивается толщина сжатия молочной железы при маммографии, и как следствие этого снижается контрастность изображения и повышается геометрическая нерезкость, что ведет к ложноположительным и ложноотрицательным результатам [3]. Во-вторых, известно, что избыток жировой ткани предрасполагает к инсулинорезистентности, что

в свою очередь компенсаторно ведет к повышению уровня инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1(ИРФ-1) в крови. Для рака молочной железы характерна гиперэкспрессия рецептора ИРФ-1, она отмечается приблизительно в 50% случаев [4]. Инсулиноподобный фактор роста способен активировать сигнальный путь mTOR, что сопровождается увеличением выработки ростовых факторов, ингибиторов апоптоза, активаторов клеточного цикла и факторов ангиогенеза, стимулирующих рост и инвазию опухолей [5]. В-третьих, жировая ткань способна вырабатывать адипокины, которые потенцируют канцерогенез. В нашем исследовании частота встречаемости люминального и Her2-позитивного молекулярных подтипов опухоли не отличалась в заданных группах. Но прогностически неблагоприятный тройной негативный рак чаще встречался у женщин с ожирением (в 22% случаев) и избыточной массой тела (в 19% случаев) по сравнению с пациентками, имеющими нормальную массу тела (6,5 % случаев). Статистическая значимость не была достигнута, но верность гипотезы подтверждает мета-анализ «Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis», где Pierobon M. и соавт. показали, что у женщин с ожирением выше вероятность возникновения ТНРМЖ, чем у женщин, не страдающих данной коморбидной патологией [6]. Уровень пролиферации опухолевых клеток, определяемый с помощью маркера Ki-67, оказался прямо пропорционален индексу массы тела, так у пациенток с ожирением этот маркер встречался в 61% случаев, у пациенток с избыточной массой тела в 54%, а у больных с нормальной массой тела в 31% случаев. Аналогичные данные приведены в исследовании «Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma», где Daling J.R. и соавт. при сравнении опухолей равного размера, удаленных у женщин с ожирением и женщин с нормальным индексом массы тела, выявили, что в первом случае экспрессия антигена ki-67 и количество митозов в опухоли достоверно выше [7].

Выводы: женщины с более поздними стадиями РМЖ (II, III) достоверно чаще имеют ожирение и избыточную массу тела. Эти коморбидные состояния являются возможными факторами риска возникновения прогностически неблагоприятного фенотипа рака молочной железы – тройного негативного, а также высокого уровня пролиферации опухолевых клеток.

Литература

1. International Agency for Research on Cancer URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (дата обращения: 08.10.2014.).
2. Carmichael AR. Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer // An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. - 2006. - №113. - P. - 1160-1166.
3. Guest AR. Adverse effects of increased body weight on quantitative measures of mammographic image quality. AJR Am J Roentgenol. 2000 Sep;175(3):805-10.
4. Slattery ML, Sweeney C, Wolff R, et al. Genetic variation in IGF1, IGFBP3, IRS1, IRS2 and risk of breast cancer in women living in Southwestern United States // Breast Cancer Research and Treatment. - 2007. - №104(2). - P. 197-209.
5. Трошина Е.А., Румянцев П.О., Алташина М.В., Плохая А.А. Влияние избыточной массы тела и ожирения на факторы развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе. // Ожирение и метаболизм. 2012. №3.
6. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. // Breast Cancer Res Treat. 2013 Jan;137(1):307-14.

7. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Johnson LG, Gralow JR, Porter PL. Relation of body mass index to tumor markers and survival among women with invasive ductal breast carcinoma // *Cancer* 2001. - № 92. - P. 720-729.