

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ, ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И НАПРЯЖЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО, АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
Вознюк Л.А.

Резюме. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) - одна из наиболее актуальных мировых проблем современной кардиологии является основной причиной инвалидности и смертности на Украине. В то же время отдельные патогенетические механизмы ИБС ещё недостаточно изучены и обращают на себя внимание многих исследователей. Приведен обзор литературы о современных взглядах на патогенез атеросклероза и ИБС.

Ключевые слова: атеросклероз, липидный обмен, ишемическая болезнь сердца, иммунитет.

THE RELATIONSHIP BETWEEN SYSTEMIC INFLAMMATION, BACTERIAL AND VIRAL INFACTION AND LIPID ABNORMALITIES AT PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE
Voznyuk L.A.

Summary. Ischemic heart disease (IHD) is the most actual problem of contemporary cardiology; and is a basic cause of disablement and mortality among of population in Ukraine. All the same time many investigators pay attention to insufficient mechanisms of IHD pathogenesis. The review of the literature of modern opinion about pathogenesis atherosclerosis and IHD is presented.

Key words: atherosclerosis, lipid abnormalities, ischemic heart disease, immunity.

УДК: 616-071:576.2:618.19-006.6:616-037

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТОКОВОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ. КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ ПРОГНОЗУ (ЧАСТИНА I) (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Біктіміров В.В., Андрєєв С.А., Король Т.М., Король А.П.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Резюме. Представлені результати аналізу та узагальнення даних літератури теоретичних аспектів розвитку РМЗ в світлі теорії *Natural History of Breast Cancer*. Представлена морфологічна характеристика внутрішньопроктового раку, визначені прогностичні фактори операбельних випадків (розмір, морфологічна будова, стан регіонарних лімфовузлів) та передбачувальні фактори.

Ключові слова: рак молочної залози, прогностичні фактори, передбачувальні фактори.

За раком молочної залози (РМЗ) в Україні закріпилося перше місце серед усіх локалізацій злоякісних новоутворень у жінок [Зотов и др., 2002; Олійниченко и др. on CD ROM, 2006]. Кожна жінка, що захворіла на РМЗ, в середньому втрачає 17-18 років життя, і це складає 53% від усіх втрат жіночої популяції України [Зотов и др., 2002]. При аналізі захворюваності на РМЗ чітко простежуються наступні тенденції: - дана патологія зустрічається, переважно, у жінок (в структурі онкологічної захворюваності чоловіків займає менше 1%) [Олійниченко и др. on CD ROM, 2006]; частота захворювання зростає зі збільшенням віку жінки (ця тенденція зберігається до 60 років) [DeVita, 5th edition on CD-ROM]; існує два піки захворюваності: 45-50 років та після 55 років; період ранньої менопаузи розмежує їх [Зотов и др., 2002; Олійниченко и др. on CD ROM, 2006; DeVita, 5th edition on CD-ROM]; спостерігається тенденція до розвитку РМЗ в молодому віці (до 40 років).

В Україні в 2005р кількість хворих на РМЗ, виявлених на I-ІІ ст., складало 67,5%, IV ст. - 11%; при профоглядах діагностовано 28,4% первинних пухлин, на мамографічному скрінінгу - лише 4-6% випадків, що свідчить про незадовільний стан ранньої діагностики [Зотов и др., 2002; Олійниченко и др. on CD ROM, 2006].

Теоретичні аспекти розвитку РМЗ узагальнені в теорії природної історії РМЗ (*Natural History of Breast Cancer*). Природня історія (ПІ) - це період часу від гіпотетичної "першої"

ракової клітини до смерті хворої від раку. Частина цього періоду від діагностики РМЗ до смерті називається клінічним перебігом захворювання. Згідно моделі J.Schwartz при ПІ відбувається близько 40 подвоєнь і вважається, що пухлина росте з постійною швидкістю і більша частина ПІ проходить на доклінічній стадії [Зотов и др., 2002] (рис. 1). Теоретична модель кінетики росту РМЗ окреслена в теорії В.Fisher, який експериментальними роботами показав, що РМЗ з самого початку є системним захворюванням і гематогенне та лімфогенне поширення РМЗ відбувається одночасно, тобто метастази раку в лімфовузлі є не етапом розвитку хвороби, важливим для вибору методу лікування, а мають лише діагностичне значення як маркер дисемінації [Зотов и др., 2002]. Важливі практичні висновки: 1) на початок лікування хворі зазвичай мають мікро метастази в лімфовузлах, обов'язковим є системний вплив на пухлинний процес (хіміо/гормоноterapia); 2) можливі органозберігаючі операції, оскільки рання канцеремія не означає обов'язкового виникнення віддалених метастазів, для чого необхідно багато інших умов [Зотов и др., 2002].

Внутрішньопроктовий рак (ВПР) складає 5-8% всіх РМЗ [Волченко, 2001]. Особливістю всіх морфологічних форм ВПР є проліферація злоякісних епітеліальних клітин в межах просвіту протоків без інвазії в строму [Волченко, 2001]. Мультицентричність ВПР відмічається в 32-40% спостережень, білатеральне ураження - тільки в 3,4%. ВПР є гетерогенним за

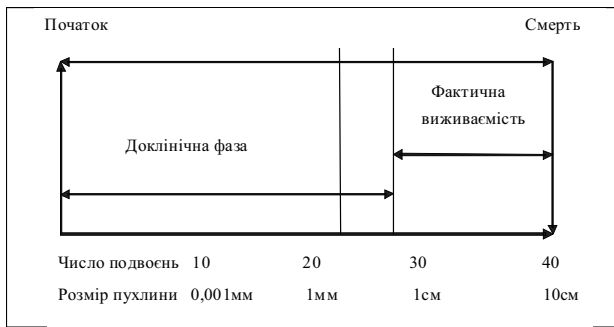


Рис. 1. Теорія природної історії раку молочної залози (Natural History of Breast Cancer).

ступенем диференціювання: розрізняють високодиференційований (23%), помірnodиференційований (37%), низькодиференційований рак (25%) [Волченко, 2000; Ковальчук та ін., 2000; V.T.DeVita, 5th edition on CD-ROM]. Період розвитку інвазивного раку на фоні ВПР відносно тривалий і складає в середньому 81 місяць, але і в цей період розвивається лише мінімальна інвазія. Найчастіше, інвазивний рак на фоні ВПР розвивається мультифокально (в тому самому квадранті), в поодиноких випадках - білатерально [Волченко, 2001]. Приблизно в 2% інтадуктальних карцином мають місце метастази в аксиллярні лімфовузли [Волченко, 2000; Волченко, 2001]. Природна еволюція ВПР приводить до трансформації його в інвазивну карциному в 52%. Найчастіше ВПР трансформується в інвазивний у випадку камедокарциноми, папілярного ВПР [Нейштадт, Воробьєва, 2003].

Інвазивний протоковий рак (ІПР) є найбільш частою формою інвазивного РМЗ, за даними різних авторів в 41 - 75% випадків. В англомовній літературі термін ІПР замінено на поняття "інвазивна карцинома неспецифічного типу" (invasive carcinoma of no special type), а сам ІПР розглядається як діагноз виключення, оскільки не має специфічних морфологічних критеріїв та типових ознак [Ellis, Elston, 1991]. Макроскопічні ознаки не специфічні: зазвичай у вигляді щільного сірого вузла з нечіткими межами, гострим кутом та дрібнозернистою поверхнею на розрізі, від 0,5 см до 10 см в діаметрі. Морфологічні прояви залежать від співвідношення кількості клітин та стромы. Для ідентифікації пухлини як ІПР необхідно, щоб не менше 90% репрезентативних полів зору були представлені неспецифічним патерном [Ellis, Elston, 1991]. Всі ІПР ділять на 3 групи по ступеню злоякісності, виходячи з критеріїв Bloom і Richardson.

На сьогодні значна увага приділяється вивченню індивідуальних біологічних властивостей РМЗ, що дозволяє з певною вірогідністю спрогнозувати характер перебігу та наслідки захворювання у даної конкретної пацієнтки, оцінити ризик розвитку рецидивів та метастазів, передбачити інтенсивність відповіді пухлини на променеви та хіміотерапію, спрогнозувати ефективність системного лікування і поділити хворих на групи в відповідності до потреби в ад'ювантній хіміотерапії [Божок и др., 2005; Исмагилов и др., 2005; Ковальчук та ін., 2000; Семиглазов, 2000; Ellis, Elston, 1991]. Прогностичні фактори (prognostic factors) - корелюють з виживаемістю незалежно від лікування і використовуються для визначен-

ня груп пацієнтів, що потребують додаткового системного лікування [Божок и др., 2005]. Наприклад, при операбельних формах РМЗ основними ознаками, що характеризують подальшу "природну історію" захворювання, є розмір та морфологічна будова пухлини, стан регіонарних лімфовузлів. Тобто, прогностичні фактори характеризують хронологію захворювання [Исмагилов и др., 2005]. Передбачувальні фактори (predictive factors) - корелюють з відповіддю на лікування незалежно від прогнозу (наприклад, рівень рецепторів стероїдних гормонів та ефективність гормонотерапії). Передбачувальні фактори можуть мати і прогностичне значення [Божок и др., 2005; Исмагилов и др., 2005].

Одним з головних прогностичних показників при РМЗ є розмір первинної пухлини, який відображається в класифікації TNM як категорія T. Для кореляції з прогнозом розмір пухлини має визначатися виключно на післяопераційному матеріалі [Зотов и др., 2002; Ellis, Elston, 1991]. Після фіксації в 10% нейтральному формаліні, коли межі пухлини стають чіткими, - за розмір приймається найбільший діаметр [Ellis, Elston, 1991]. Вважається, що при невеликих розмірах пухлини анатомічний розмір більше клінічного, оскільки включає спікули пухлинної тканини в молочній залозі. При великому розмірі пухлинного вузла клінічний розмір може бути більше анатомічного за рахунок набряку оточуючих тканин молочної залози та шкіри [Волченко, 2000].

Розмір пухлини є залежним в часі прогностичним показником. Залежність між розміром пухлини та тривалістю життя - зворотно пропорційна [Ellis, Elston, 1991]. Достовірно підтверджено погіршення прогнозу у хворих на РМЗ зі збільшенням розмірів первинної пухлини [Божок и др., 2005; Исмагилов и др., 2005; Ковальчук та ін., 2000; Семиглазов, 2000]. Частота метастазування пропорційна розмірам пухлини: якщо за наявності вузла менше 0,5 см "N+" статус відмічається в 0-3% випадків, до 1 см - 20% випадків, то при розмірах більше 6 см - у 60% хворих [Зотов и др., 2002]. В інших публікаціях вказується, що розмір ІПР тільки до 0,5 см позначається на частоті регіонарного метастазування, при

Таблиця 1. Прогностичне значення гістологічних типів раку молочної залози (за Ellis, Elston).

Група найкращого прогнозу (>80% 10-річної виживаемості)

- тубулярний рак
- слизовий
- тубуло-лобулярний

Група гарного прогнозу (60-80% 10-річної виживаемості)

- змішаний тубулярний
- змішаний (ІПР+особливі форми)
- атипичний медулярний

Група задовільного прогнозу (50-60% 10-річної виживаемості)

- медулярний
- інвазивний папілярний
- класичний інфільтруючий лобулярний рак

Група поганого прогнозу (<50% 10-річної виживаемості)

- змішаний лобулярний
- ІПР
- біфазний рак

Таблиця 2. Прогностичні групи раку молочної залози відповідно до гістологічної будови та ступеня диференціювання (за Pereira et al 1995).

Прогноз	Гістологічний тип	G
Група найкращого прогнозу (>80% 10-річної виживаемості)	тубулярний рак	G1
	слизовий	G1
	тубуло-лобулярний	G1
	IПР + особливі форми	G1
	біфазний рак	G1
Група гарного прогнозу (60-80% 10-річної виживаемості)	змішаний лобулярний	G1
	IПР	G1
	класичний інфільтруючий лобулярний рак	G2
	слизовий атипичний медулярний	G3
Група задовільного прогнозу (50-60% 10-річної виживаемості)	IПР	G2
	біфазний рак	G2
	змішаний лобулярний	G2
	класичний інфільтруючий лобулярний рак	G2
	медулярний	G3
Група поганого прогнозу (<50% 10-річної виживаемості)	біфазний рак	G3
	IПР	G3
	класичний інфільтруючий лобулярний рак	G3
	змішаний тубулярний	G3

Таблиця 3. Диференційно-діагностичні критерії малих кластерів та мікрометастазів в лімфовузлах.

Параметр	Ізольовані (дисеміновані або циркулюючі) пухлинні клітини	Мікрометастази ("окулярні" метастази)
Розміри	Поодинокі ракові клітини або малі кластери	< 0,2 см в найбільшому діаметрі
Контакт зі стінками судин або синусів лімфовузлів	Відсутній	Має місце
Екстравазація (інвазія та penetрація стінки судин або лімфовузла)	Відсутня	Має місце
Екстравакулярна/екстрасинусна стромальна реакція	Відсутня	Зазвичай має місце
Екстравакулярна/екстрасинусна проліферація клітин	Відсутня	Має місце

пухлинах більше 5мм різниця в частоті метастазів практично відсутня [Ермилова, 2002]. Визначення розміру пухлини має велике значення для скринінгу [Ермилова, 2002]. Термін "мінімальний рак молочної залози" (МРМЗ) запропоновано для відмежування форм РМЗ, що мають виключно гарний прогноз. МРМЗ включає всі варіанти неінвазивних раків та інфільтруючи карциноми діаметром до 5 мм. Частота метастазів в аксілярні лімфовузли при МРМЗ не перевищує 20% [Ellis, Elston, 1991; Волченко, 2000]. Точних даних щодо прогнозу МРМЗ немає, але він розцінюється як сприятливий.

За даними літератури, лише при одному гістологічному варіанті ВПР - внутрішньокістозному папілярному раку - описано метастази в регіонарні лімфовузли [Семиглазов, 2000; DeVita, 5th edition on CD-ROM]. В інших варіантах ВПР метастази раку та ракові емболи в лімфатичних судинах не описано. Гістологічна структура пухлини безпосередньо пов'язана з мультицентричністю зачатків раку: для ІПР з переважанням внутрішньопротокового компонента характерна первинна множинність уражень в 67% спостережень [Вол-

ченко, 2000].

При багатофакторному аналізі встановлено, що гістологічний тип пухлини є незалежним фактором прогнозу (табл. 1), але його цінність порівняно зі ступенем диференціювання пухлини значно нижче. З огляду на це є доцільним оцінювати прогностичне значення цих факторів в комбінації (табл. 2) Високий ступінь злоякісності підвищує ризик рецидиву з 16 до 32,1%, а при наявності обтяженого анамнезу до 55% [Волченко, 2000; Ермилова, 2002].

Вже давно помічено, що стан регіонарних лімфатичних вузлів є одним з визначальних прогностичних факторів [Ермилова, 2002; Зотов и др., 2002; Ковальчук та ін., 2000; Семиглазов, 2000; Ellis, Elston, 1991]. Але він має значення тільки після патогістологічного дослідження лімфовузлів, видалених під час операції, через те що клінічна та гістологічна їх оцінки співпадають не завжди. Наявність "N+" статусу значно погіршує прогноз при РМЗ. Так, наприклад, якщо при відсутності метастазів в лімфовузлі 10-річна виживаемість складає 70%, при ураженні 1-3 лімфовузлів вона знижується до 50%, а при їх кількості більше 10 падає нижче 20% [Зотов и др., 2002; Ковальчук та ін., 2000]. Рівень ураження регіонарних лімфовузлів теж має значення для прогнозу: метастази в аксілярні лімфовузлі I рівня (верхівкові) є прогностично несприятливим, оскільки процес може поширитись на внутрішньогрудні лімфовузлі [Ellis, Elston, 1991]. При ІПР віддаленні метастази розвиваються у 48% хворих з регіонарними метастазами, при комбінації ІПР з ІДР - у 51% [Ермилова, 2002]. Прогноз визначається не лише числом, а і процентом уражених лімфовузлів: наприклад, якщо з 5 лімфовузлів уражено 5, то прогноз не такий як у випадку, коли з 30 лімфовузлів уражено також 5 [Волченко, 2000]. Тривалий час вивчається прогностичне значення так званих "окулярних метастазів" або мікрометастазів [Олійниченко и др. on CD ROM, 2006; Ellis, Elston, 1991]. Цим терміном прийнято позначати клітини раку, що не виявляються звичайними методами світлової мікроскопії [Sloan et al., 1980]. Приховані ("окулярні") або циркулюючі пухлинні клітини включені в класифікацію pTNM 6 перегляду і позначені M1(i). Згідно рекомендацій Hermanek et al. [1999] прийнято розмежовувати поодинокі пухлинні клітини і мікрометастази. За допомогою серійних зрізів та імуногістохімічних досліджень (ЦК 8) в 25% негативних вузлів виявляються депозити. Більшість з них розташовуються субкапсулярно, і в 75% випадків складають менше 1 мм в діаметрі. Наявність окулярних метастазів асоціюється з погіршенням прогнозу (в дослідженнях не враховувалися розмір пухлини, гістологічний тип, ступінь злоякісності) [Олійниченко и др. on CD ROM, 2006; Ellis, Elston, 1991].

Безперечно поганим прогностичним показником є ендолімфатична інвазія [Волченко, 2000; Исмагилов и др., 2005; Нейштадт и др., 2003; Ellis, Elston, 1991; V.T.DeVita, 5th edition on CD-ROM]. Майже в 2 рази збільшується вірогідність віддаленого метастазування при емболії лімфатичних та кровоносних судин: при гарному прогнозі частота ракової емболії лімфатичних судин складає 25%, кровоносних - 6%, при поганому прогнозі - 44 та 15 % відповідно. Розрізняють 5 типів емболії лімфатичних судин: внутрішньопухлинна - більше 1 поля зору медіально від краю інвазії; крайова - 1

поле зору медіально та 2 поля зору латерально від краю інвазії; перитуморальна - більше 2 полів зору від найближчого фокусу інвазії; віддалена - інвазія в зрізах за межами пухлинного вузла; дермальна.

Емболія буває поодинокую та множинною. Рідко зустрічається при ІПР з переважанням внутрішньопроктового компоненту. При ІПР частота ракової емболії лімфатичних судин коливається від 21 до 75% [Волченко, 2000]. Значення поодиноких внутрішньопухлинних емболів дискусабельне. Перитуморальна емболія зустрічається в 25% хворих з ІПР, серед яких в 90-100% відмічається метастатичне ураження лімфовузлів [Rosen, Oberman, 1999]. Інвазія лімфатичних судин - несприятлива прогностична ознака, особливо у жінок з I стадією РМЗ, оскільки ризик розвитку місцевих рецидивів після органозберігаючих операцій зростає в 4,7 рази [Волченко, 2000; Нейштадт и др., 2003].

Некрози в паренхімі пухлини зустрічаються головним чином при ІПР (при ретроспективному аналізі - 40-60%),

розглядається як поганий прогностичний показник [Ellis, Elston, 1991]. Слабкий розвиток стромы більш характерний для сприятливого перебігу РМЗ [Ellis, Elston, 1991]. Виражена запальна реакція вказує на кращий прогноз, оскільки імунне запалення стримує пухлинний ріст [Lee et al.]

Висновки та перспективи подальших розробок

1. На початок лікування хворі зазвичай мають мікрометастази в лімфовузлах, тому обов'язковим є системний вплив на пухлинний процес (хіміо/гормонотерапія).

2. Прогностичні фактори корелюють з виживаємістю і використовуються для визначення груп пацієнтів, що потребують додаткового системного лікування.

Передбачувальні фактори корелюють з відповіддю на лікування, не залежно від прогнозу і тому перспективи подальших досліджень ми пов'язуємо з вивченням передбачувальних факторів.

Література

- Волченко Н.Н. Внутривенный рак молочной железы //Арх. пат. - 2000. - №2. - С. 22-26.
- Волченко Н.Н. Внутривенный рак молочной железы //Российский онкологический журнал. - 2001. - №3. - С. 22-28.
- Волченко Н.Н. Морфологические факторы прогноза при раке молочной железы //Российский онкологический журнал. - 2000. - №3. - С. 49-53.
- Ермилова В.Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы //Практическая онкология. - 2002. - Т.3, №1. - С. 15-20.
- Зотов А.С., Белик Е.О., Чешук В.Е. Мастопатия и рак молочной железы. Краткое руководство. - Киев, 2002. - 93 с.
- Прогностические и предсказательные факторы при раке молочной железы /Божок А.А., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и др. //Вопросы онкологии. - 2005. - №4. - С. 434-444.
- Рак молочной железы центральной и медиальной локализации /А.Х.Исмагилов, Е.И.Сигал, А.М.Гимранов, Х.М.Губайдуллин //Российский онкологический журнал. - №1. - 2005. - С. 9-12.
- Основні прогностичні показники радикально прооперованих хворих на рак молочної залози /Ковальчук І.В., Шпарик Я.В., Галай О.О. та ін. //Онкологія. - Т.2, №1-2. - 2000.
- Нейштадт Э.Л., Воробьева О.Л. Патология молочной железы. - СПб.: ООО Изд-во "Фолиант", 2003. - 208 с.: ил.
- Олейниченко Г.П., Вельма І.В., Нейман А.М. Библиотека онколога. Рак молочной железы. - med & soft 2006 on CD ROM.
- Семиглазов В.Ф. Значение прогностический и предсказывающих факторов при выборе лечения у больных метастатическим раком молочной железы //Практическая онкология. - 2000. - №2. - С. 26-30.
- Ellis, Elston. Systemic histopathology. The Breast. Vol.13. - Edinburg, 1991.
- Classification of isolated tumor cells and micrometastasis /P.Hermanek, R.V.P. Hutter, L.H.Sobin, Ch.Witekind //Cancer. - 1999. - Vol.86. - P. 2668-2673.
- Different patterns of inflammation and prognosis in invasive carcinoma of the breast /Lee A.H.S., Gillett C.E., Ryder K. et al. //Histopathology. - Vol.48. - P. 692-701.
- Rosen P., Oberman H. Atlas of Tumor Pathology. Tumor of the Mammary Gland. - 1999.
- Sloane J.P., Ormerod M.G., Neville A.M. Potential pathological application of immunocytochemical detection of micrometastasis //Cancer. Res. - 1980. - Vol.40. - P. 3079-3082.
- DeVita V.T., Hellman Jr.S., Rosenberg S.A. Cancer.Principles & Practice of Oncology // 5th edition on CD-ROM

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОТОВОКОВОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА (ЧАСТЬ I) (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Биктимиров В.В., Андреев С.А., Король Т.М., Король А.П.

Резюме. Представлены результаты анализа и обобщения данных литературы теоретических аспектов развития рака молочной железы на основании теории Natural History of Breast Cancer. Данная морфологическая характеристика внутривенного рака определяет прогностические факторы операбельных случаев (размер, морфологическое строение, состояние регионарных лимфоузлов) и предсказывающие факторы.

Ключевые слова: рак молочной железы, прогностические факторы, предсказывающие факторы.

THE MORPHOLOGIC CHARACTERISTIC OF INTRADUCTAL CANCER OF A MAMMARY GLAND. CLINICAL VALUE OF MORPHOLOGICAL FACTORS OF THE FORECAST (THE PART I) (THE LITERATURE REVIEW)

Victimirov V.V., Andreev S.A., Korol T.M., Korol A.P.

Summary. The results of analysis and generalization of literature data of theoretical aspects of development of cancer of a mammary gland on the basis of the theory of Natural History of The Breast Cancer were shown. The morphologic characteristic of the intraductal cancer was evaluated. The prognostic factors of operable cases (sizes, morphologic structure, condition of regional lymphatic models and prognostic factors) are defined by these morphologic characteristics.

Key words: cancer of the mammary gland, prognostic factors, predictive factors.