

## Влияние индекса массы тела на клинические и морфологические характеристики трижды негативного рака молочной железы

И.Б. Щепотин<sup>1</sup>, А.С. Зотов<sup>1</sup>, Р.В. Любота<sup>1</sup>, Н.Ф. Аникусько<sup>2</sup>, И.И. Любота<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина;

<sup>2</sup>Киевский городской клинический онкологический центр, Украина

**Контакты:** Роман Викторович Любота lyubota@ukr.net

Трижды негативный фенотип рака молочной железы (РМЖ) характеризуется более агрессивным течением по сравнению с другими молекулярными типами опухоли. Кроме немодифицируемых клинико-морфологических факторов агрессивность течения трижды негативного РМЖ обусловлена потенциально модифицируемыми факторами образа жизни (ожирение, употребление алкоголя, гиподинамия и т. д.). В данной работе изучена связь между индексом массы тела на момент постановки диагноза и клинико-морфологическими факторами прогноза течения, а также влияние ожирения на общую и безрецидивную выживаемость больных трижды негативным РМЖ.

**Ключевые слова:** трижды негативный рак молочной железы, индекс массы тела, клинико-морфологические характеристики, прогноз течения

### Effect of body mass index on clinical and morphological characteristics of triple negative breast cancer

I.B. Schepotin<sup>1</sup>, A.S. Zotov<sup>1</sup>, R.V. Lyubota<sup>1</sup>, N.F. Anikusko<sup>2</sup>, I.I. Lyubota<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.A. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine;

<sup>2</sup>Kiev municipal clinical oncological centre, Ukraine

Triple negative breast cancer phenotype characterized by a more aggressive than other molecular types of tumor. In addition to non-modifiable clinical and pathological factors of aggressiveness of triple negative breast cancer is caused by potentially modifiable lifestyle (obesity, alcohol consumption, hypodynamia etc.). In this study we investigated the relationship between body mass index at diagnosis, clinical and morphological outcome predictors, and the impact of obesity on overall and disease-free survival of patients with triple negative breast cancer.

**Key words:** triple negative breast cancer, body mass index, clinical and morphological characteristics, outcome predictors

#### Введение

Трижды негативный рак молочной железы (РМЖ) — это группа злокачественных опухолей молочной железы, клетки которых не экспрессируют рецепторы к эстрогенам (РЭ) и рецепторы к прогестерону (РП), а также рецепторы эпидермального фактора роста II типа (ErbB2/EGFR-2, HER-2/neu). Трижды негативный фенотип опухоли встречается у 8–20 % больных РМЖ, чаще у женщин в пременопаузе. Трижды негативный РМЖ развивается из базального эпителия и относится к низкодифференцированным опухолям с высоким митотическим индексом и метастатическим потенциалом, часто ассоциирован с мутациями генов *BRCA1* и *p53*; характеризуется агрессивным течением, резистентностью к проводимому лечению, низкой по сравнению с другими подтипами общей выживаемостью (ОВ) и безрецидивной выживаемостью (БРВ) больных и отсутствием молекулярных мишеней, воздействие на которые могло бы обеспечить клинический эффект терапии [1–7].

В дополнение к существующим немодифицируемым клинико-биологическим факторам прогноза течения РМЖ, таким как возраст на момент постановки

диагноза, размер опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (РЛУ), гормональный статус и т. д., все больше внимания уделяется изучению влияния на исход РМЖ потенциально модифицируемых факторов, которые обозначают общим понятием «образ жизни» (ожирение, употребление алкоголя, гиподинамия и т. д.). Существует ряд публикаций, указывающих на плохой прогноз течения РМЖ у пациенток с избыточной массой тела или ожирением [8–14]. Данный факт был изучен в группах больных с местнораспространенным РМЖ и у женщин в постменопаузе [15, 16]. Связь между ожирением и неблагоприятным прогнозом течения РМЖ у женщин в постменопаузе, скорее всего, обусловлена продукцией эстрогенов жировой тканью, что определяет плохой прогноз течения гормонозависимого РМЖ, который чаще встречается у больных в менопаузе [17]. Но избыточная масса тела и ожирение могут влиять на прогноз течения трижды негативного РМЖ через механизмы, которые не связаны с синтезом стероидных гормонов жировой тканью, — воздействие на уровень инсулина, инсулиноподобного фактора роста и провоспалительных

цитокинов. Существует ограниченное количество исследований, оценивающих корреляцию индекса массы тела (ИМТ) на момент постановки диагноза с другими прогностическими факторами течения РМЖ.

**Целью данного ретроспективного исследования** является оценка связи у больных трижды негативным РМЖ между ИМТ и клинико-морфологическими факторами прогноза течения заболевания.

### Материалы и методы

В исследование включены 110 больных трижды негативным РМЖ в возрасте от 25 до 76 ( $54,6 \pm 1$ ) лет, которые проходили лечение в соответствии с клиническими протоколами лечения РМЖ в клинике кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца на базе Киевского городского клинического онкологического центра в 2005–2006 гг.

У всех больных оценивали следующие данные: стадия заболевания, возраст на момент постановки диагноза, ИМТ, размер, гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, а также наличие метастазов в РЛУ.

Размер опухоли оценивали после измерения ее максимального диаметра и распределяли согласно Международной TNM-классификации (5-е издание, 1997 г.) на T1 (< 2 см), T2 (2–5 см) и T3 ( $\geq 5$  см). Для оценки метастатического поражения РЛУ из послеоперационного материала макроскопически отбирали 10 подозрительных на наличие метастазов лимфоузлов, из которых готовили гистологические препараты и оценивали микроскопически. Отсутствие метастазов в РЛУ оценивали как критерий N0, наличие метастазов в 1–3 РЛУ – как N1, в 4–9 РЛУ – как N2, в 10 и более РЛУ – N3. Отсутствие менструаций у больных в течение 1 года до момента установления диагноза расценивалось как менопауза. Гистологический тип и степень дифференцировки опухоли оценивали соответственно Национальным стандартам диагностики и лечения злокачественных новообразований, отражающим рекомендации ведущих международных организаций.

ИМТ рассчитывали по формуле:

$$I = \frac{m}{h^2},$$

где  $m$  – масса тела (кг);  $h$  – рост (м).

Согласно этим расчетам больных распределили в соответствии с критериями ВОЗ на следующие группы: с ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> – норма или дефицит массы тела; от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> – избыточная масса тела;  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> – ожирение.

Материал для патогистологического исследования был получен во время оперативного вмешательства. Подготовка препаратов осуществлялась по методике, описанной в наших предыдущих публикациях [2]. Интерпретацию результатов иммуногистохимиче-

ской реакции проводили с использованием качественной (отрицательная «–», слабо положительная «+», умеренно положительная «++», сильно положительная «+++») и количественной оценки реакций окрашенных опухолевых клеток в процентах.

При оценке экспрессии HER-2/neu отмечали выраженность окрашивания цитоплазматической базальной мембраны: реакции «–», «+» – отсутствие гиперэкспрессии, «+++» – гиперэкспрессия HER-2/neu. Оценка гиперэкспрессии HER-2/neu в случаях реакции «++» проводилась с помощью метода гибридизации *in situ* при использовании флуоресцентной метки FISH. Исследования проводились в патогистологической лаборатории Киевского городского клинического онкологического центра.

Диагноз «трижды негативный РМЖ» устанавливали в случае отсутствия в клетках опухоли РЭ и РП, а также гиперэкспрессии HER-2/neu.

Для оценки результатов исследования использовали программу MS Excel. После проверки данных на нормальность распределения применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и анализ таблиц сопряженности вида 2  $\times$  K. Различия между сравниваемыми группами считались достоверными при уровне значимости ( $p$ ) < 0,05. Для расчета показателей ОВ и БРВ больных использовали метод Каплана–Майера [18].

### Результаты

Всех больных трижды негативным РМЖ в зависимости от ИМТ разделили на 3 группы. В 1-ю группу вошли 27 пациенток с ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> ( $22,84 \pm 0,34$  кг/м<sup>2</sup>), во 2-ю группу – 47 больных с ИМТ = 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> ( $27,67 \pm 0,23$  кг/м<sup>2</sup>), в 3-ю группу – 36 пациенток с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> ( $35,39 \pm 0,98$  кг/м<sup>2</sup>).

Распределение больных в зависимости от ИМТ и клинико-морфологических характеристик РМЖ представлено в табл. 1.

У пациенток из 1-й группы в 56 % случаев выявлен РМЖ I стадии, из 2-й и 3-й групп более чем в 60 % случаев – РМЖ II стадии. Метастазы в РЛУ достоверно чаще (на 13 %) определяются у больных с ожирением. Трижды негативный РМЖ в возрасте до 50 лет диагностируется у 48 % больных из 1-й группы, от 40 до 59 лет – у 66 % пациенток с избыточной массой тела и в возрасте старше 50 лет – у больных с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>. В постменопаузе трижды негативный РМЖ достоверно чаще диагностируется у больных из 3-й группы, а в пременопаузе – у пациенток из 2-й группы.

Статистически значимые различия между исследуемыми группами обнаружены при анализе гистологических типов и степени дифференцировки опухоли. Дольковые карциномы достоверно чаще возникают у пациенток из 3-й группы (25 %), а протоковые – у больных из 1-й и 2-й групп (74 и 77 %

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от ИМТ и клинико-морфологических характеристик РМЖ

Факторы прогноза	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )						Уровень значимости (p)
	< 25		25–29,9		≥ 30		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Стадия заболевания</b>							< 0,05
I стадия (T1N0M0)	15*	56	15*	32	12*	33	
IIA стадия (TisN1M0, T1N1M0, T2N0M0)	6*	22	21*	45	15*	42	
IIIB стадия (T2N1M0, T3N0M0)	6	22	11	23	9	25	
<b>Возраст на момент постановки диагноза, годы</b>							< 0,05
До 40	4*	15	3	6	0*	0	
40–49	9*	33	14	30	8*	22	
50–59	10	37	17	36	11	31	
60–69	4*	15	9	19	12*	33	
70 и более	0*	0	4	9	5*	14	
<b>Менструальная функция</b>							< 0,05
Пременопауза	13*	48	21*	45	10*	28	
Постменопауза	14*	52	26*	55	26*	72	
<b>Размер опухоли</b>							> 0,05
T1	17	63	22	47	18	50	
T2	9	33	23	49	18	50	
T3	1	4	2	4	0	0	
<b>Статус РЛУ</b>							< 0,05
pN0	17	63	31*	66	19*	53	
pN1	7	26	9*	19	9*	25	
pN2	3	11	7*	15	8*	22	
<b>Гистологический тип</b>							< 0,05
Дольковый	3	11*	7	15	9	25*	
Протоковый	20	74*	36	77*	20	56*	
Смешанный**	1	4	2	4	3	8	
Другие***	3	11	2	4	4	11	
<b>Степень дифференцировки опухоли</b>							< 0,05
G1	2	7	2	4	2	5	
G2	18	67*	30	64	19	53*	
G3, G4	7	26*	15	32	15	42*	

**Примечание.** \* – статистически достоверные различия между группами; \*\* – дольково-протоковая карцинома; \*\*\* – слизистая, медуллярная, папиллярная карцинома.

Таблица 2. БРВ больных в зависимости от ИМТ

ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	БРВ больных (мес)					
	12	24	36	48	60	72
< 25	82 %	77 %	77 %	70 %	70 %	70 %
25–29,9	94 %	77 %	74 %	71 %	71 %	71 %
≥ 30	92 %	85 %	77 %	72 %	61 %	51 %

Таблица 3. ОВ больных в зависимости от ИМТ

ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	ОВ больных (мес)					
	12	24	36	48	60	72
< 25	100 %	94 %	88 %	85 %	85 %	85 %
25–29,9	88 %	82 %	77 %	77 %	77 %	77 %
≥ 30	100 %	96 %	88 %	75 %	70 %	52 %

случаев соответственно). Наиболее часто низко- и недифференцированные опухоли встречаются у пациенток из 2-й и 3-й групп (32 % и 42 % случаев соответственно).

Показатели ОВ и БРВ оценивали по методу Каплана–Майера. Средний период наблюдения за пациентками составил 49,8 мес. Из 110 больных, включенных в исследование, у 34 (31 %) зарегистрирован рецидив заболевания (у 30 пациенток отдаленные метастазы и у 4 – локорегионарный рецидив) и 25 (23 %) умерли от продолжения болезни. Характеристика БРВ больных представлена на рис. 1 и в табл. 2.

Показатель 6-летней БРВ наименьший в группе больных с ожирением и составляет 51 % против 70 и 71 % у пациенток из 1-й и 2-й групп соответственно.

Характеристика ОВ исследуемых групп больных представлена на рис. 2 и в табл. 3.

Шестилетняя ОВ составила 85 % у больных с нормальной массой тела или ее дефицитом, 77 и 52 % у пациенток с избыточной массой тела или ожирением соответственно.

### Обсуждение

В данном ретроспективном исследовании изучалось прогностическое влияние ИМТ пациенток на течение трижды негативного РМЖ. В популяционных исследованиях доказано, что больные с трижды негативным молекулярным фенотипом РМЖ, как правило, имеют плохой прогноз течения заболевания, что отчасти связано с отсутствием целевой цитостатической терапии [19]. Поэтому установление и коррекция потенциально модифицированных факторов (ожирение, гиподинамия, табакокурение, употребление алкоголя и т. д.), которые неблагоприятно влияют на прогноз течения трижды негативного РМЖ, могут послужить в качестве дополнительного метода специального лечения больных. В этом исследовании наличие ожирения у пациенток с трижды негативным РМЖ ассоциировалось со статистически достоверным увеличением частоты выявления неблагоприятных клинико-морфологических факторов прогноза течения заболевания и меньшими показателями ОВ и БРВ по сравнению с больными без ожирения. Отрицатель-

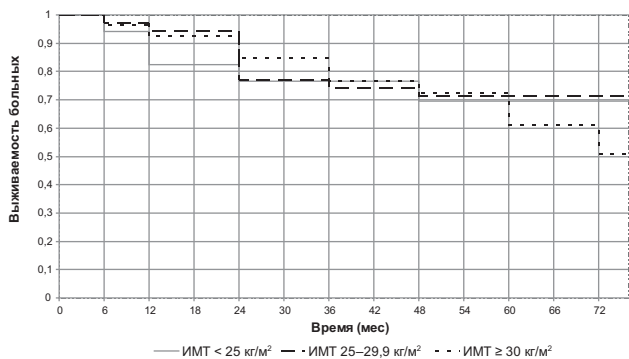


Рис. 1. Кривые БРВ больных

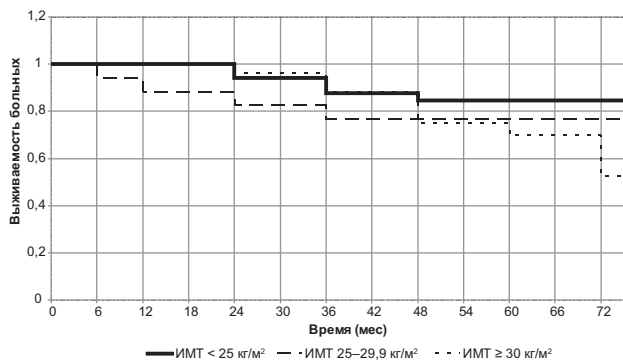


Рис. 2. Кривые ОВ больных

ное влияние ожирения на течение РМЖ можно объяснить эндокринными нарушениями, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов жировой тканью, наличием сопутствующих заболеваний и состояний (сахарный диабет, метаболический синдром, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность и т.д.), которые могут ограничивать или препятствовать проведению оптимального лечения [20].

Одним из недостатков данного исследования является то, что мы оценивали ИМТ на момент установления диагноза и не учитывали изменение этого параметра во время всего периода наблюдения, ввиду отсутствия информации. Вполне вероятно, что изменение массы тела во время и после лечения могло повлиять на клинический исход заболевания. Другим недостатком является отсутствие информации о других модифицируемых факторах, таких как физическая активность, употребление алкоголя и т.д., которые также могут влиять на эффективность лечения и прогноз течения заболевания.

В заключение хотелось бы отметить, что, хотя полученные в исследовании результаты требуют подтверждения в многоцентровых проспективных рандомизированных исследованиях, всем больным РМЖ целесообразно рекомендовать поддерживать нормальный ИМТ во время лечения и после его окончания, для того чтобы избежать негативного влияния ожирения на течение заболевания.

### Выводы

1. В данном ретроспективном исследовании среди 110 больных трижды негативным РМЖ у 43 % выявлен

избыток массы тела, а у 32 % – ожирение различной степени.

2. У пациенток с ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> достоверно чаще диагностируется I стадия трижды негативного РМЖ.

3. ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> на 10 % чаще ассоциируется с метастатическим поражением РЛУ, что является косвенным признаком более высокого метастатического потенциала.

4. В возрасте до 50 лет у пациенток с ИМТ до 25 кг/м<sup>2</sup> трижды негативный РМЖ встречается в 48 % случаев, в то время как у больных с ожирением старше 50 лет – в 78 %.

5. У больных с ожирением трижды негативный РМЖ достоверно чаще выявляется в постменопаузе, а среди пациенток с нормальной массой тела или ее дефицитом – в пременопаузе.

6. Среди пациенток с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> дольковый трижды негативный РМЖ встречается наиболее часто и составляет 25 %.

7. Протоковый трижды негативный РМЖ определяется в 74 % и 77 % случаев у женщин из 1-й и 2-й групп соответственно.

8. Низко- и недифференцированные опухоли (G3, G4) встречаются в 32 % случаев трижды негативного РМЖ у пациенток с избыточной массой тела и в 42 % – с ожирением.

9. Наличие ожирения у пациенток с трижды негативным РМЖ неблагоприятно влияет на прогноз течения заболевания и снижает показатели 6-летней БРВ на 21 % и ОВ на 33 % по сравнению с больными с нормальной массой тела или ее дефицитом.

## ЛИТЕРАТУРА

- Rouzier R., Perou C., Symmans W. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5678–85.
- Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.A. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295(21):2492–502.
- Bauer K.R., Brown M., Cress R.D. et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007;109(9):1721–8.
- Lund M.J., Trivers K.F., Porter P.L. et al. Race and triple negative threats to breast cancer survival: a population-based study in Atlanta, GA. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113(2):357–70.
- Onitilo A.A., Engel J.M., Greenlee R.T., Mukesh B.N. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res* 2009;7(1–2):4–13.
- Foulkes W.D., Stefansson I.M., Chappuis P.O. et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(19):1482–5.
- Atchley D.P., Albarracin C.T., Lopez A. et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4282–8.
- Chlebowski R.T., Aiello E., McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002;20(4):1128–43.
- Kroenke C.H., Chen W.Y., Rosner B., Holmes M.D. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1370–8.
- Petrelli J.M., Calle E.E., Rodriguez C., Thun M.J. Body mass index, height, and postmenopausal breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *Cancer Causes Control* 2002;13(4):325–32.
- Loi S., Milne R.L., Friedlander M.L. et al. Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(7):1686–91.
- Tao M.H., Shu X.O., Ruan Z.X. et al. Association of overweight with breast cancer survival. *Am J Epidemiol* 2006;163(2):101–7.
- Abrahamson P.E., Gammon M.D., Lund M.J. et al. General and abdominal obesity and survival among young women with breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(10):1871–7.
- Cleveland R.J., Eng S.M., Abrahamson P.E. et al. Weight gain prior to diagnosis and survival from breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(9):1803–11.
- Dawood S., Broglio K., Gonzalez-Angulo A.M. et al. Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(6):1718–25.

16. Borugian M.J., Sheps S.B., Kim-Sing C. et al. Waist-to-hip ratio and breast cancer mortality. *Am J Epidemiol* 2003;158(10): 963–8.
17. Rose D.P., Vona-Davis L. Influence of obesity on breast cancer receptor status and prognosis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(8):1091–101.
18. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе. Киев: МО-РИОН, 2002. С. 195–207.
19. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Любота Р.В. и др. Молекулярные типы рака грудной железы, определенные на основе иммуногистохимических маркеров: клинико-биологические особенности и прогноз течения. *Клиническая онкология* 2012;8:46–9.
20. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Любота Р.В. и др. Основные механизмы влияния метаболического синдрома на риск возникновения и прогноз течения рака молочной железы (обзор литературы). *Опухоли женской репродуктивной системы* 2013;1–2:41–9.