

## Некоторые особенности изменений подмышечных лимфатических узлов без метастазов после химиотерапии при раке молочной железы

И. В. МАЙБОРОДИН<sup>1</sup>, В. И. МАЙБОРОДИНА<sup>2</sup>, Е. В. БАБАЯНЦ<sup>1</sup>, Д. Н. СТРУНКИН<sup>2</sup>, В. Г. СИСАКЯН<sup>2</sup>, Н. М. КОЛОТОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава, Новосибирск

## Some Characteristics of Changes in the Axillary Lymph Nodes without Metastases After Chemotherapy in Patients with Mammary Gland Cancer

I. V. MAIBORODIN, V. I. MAIBORODINA, E. V. BABAYANTS, D. N. STRUNKIN, V. G. SISAKYAN, N. M. KOLOTOVA

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

Методом световой микроскопии изучены аксиллярные лимфатические узлы 74 относительно здоровых женщин и 186 больных раком молочной железы. Обнаружено, что в лимфатических узлах некоторых пациенток (10,8% от общего числа) полностью отсутствует мозговое вещество: мягкотные тяжи и мозговые синусы были замещены различными типами соединительной ткани; а у относительно здоровых женщин подобное явление было обнаружено значительно реже (5,4%). Частота склеротической трансформации не зависела от проведения неoadъювантной химиотерапии рака груди, но возрастала с увеличением возраста обследованных. После проведения полихимиотерапии с последующим длительным и травматическим хирургическим вмешательством в синусной системе регионарных лимфатических узлов могут быть найдены тканевой детрит и форменные элементы крови.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, химиотерапия, лимфоузлы, морфофункциональные изменения.

Light microscopy of the axillary lymph nodes in 74 relatively healthy women and in 186 patients with mammary gland cancer revealed that the lymph nodes of 10.8% of the patients contained no *substantia medullaris*: the *tractus pulposus* and cerebral sinuses were replaced by various types of the connective tissue. Similar signs in the relatively healthy women were much rarer (5.4%). The frequency of the sclerotic transformation was shown to be not dependent on the neoadjuvant chemotherapy of the mammary gland cancer but increased with aging of the subjects. After the use of polychemotherapy followed by long-term traumatic surgical interventions, tissue detritus and blood formed elements were detectable in the sinus system of the regional lymph nodes.

**Key words:** mammary gland cancer, chemotherapy, lymph nodes, morphofunctional changes.

### Введение

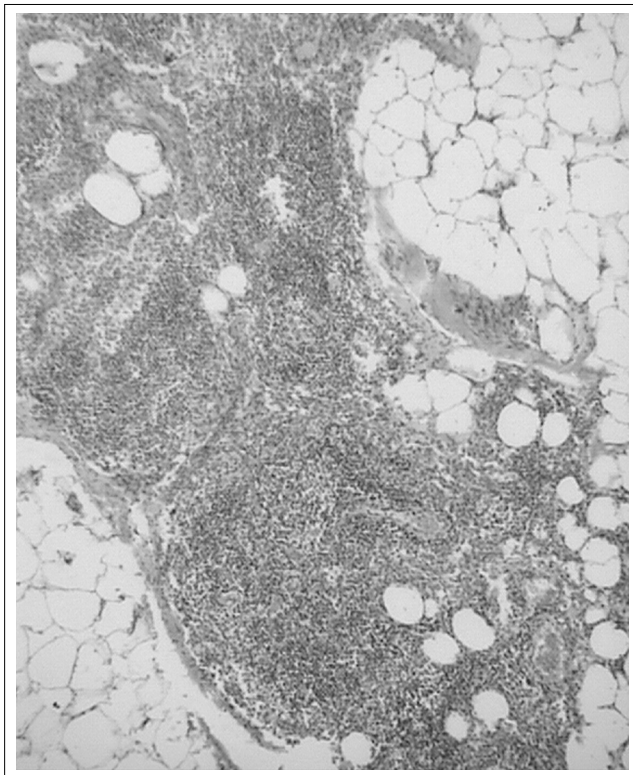
Имеется ряд работ, посвящённых морфофункциональным изменениям регионарных лимфатических узлов при опухолевом росте. В целом эти изменения стереотипны и проявляются в виде паракортикальной гиперплазии, фолликулярной реакции с появлением герминативных центров и синусного гистиоцитоза. В преметастатической фазе обнаружены гиперплазия и инфильтрация ретикулоэндотелиальными элементами данных органов. Лимфогистиотучноклеточная инфильтрация стромы, появляющаяся при предраке, прогрессирует в процессе развития злокачественной опухоли.

© Коллектив авторов, 2009

Адрес для корреспонденции: 630090 Новосибирск-90, пр. ак. Лаврентьева, 8, Институт химической биологии и фундаментальной медицины

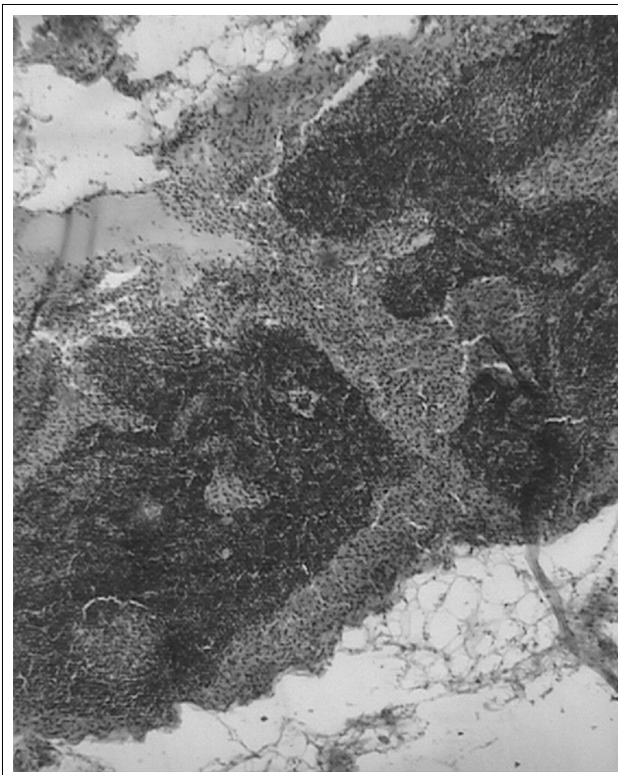
Отмечены лимфоидная гиперплазия с продуктивно-десквамативными и склеротическими изменениями, склероз капсулы и мягкотных тяжей, замещение лимфоидной ткани жировой клетчаткой, синусный гистиоцитоз и ретикулогистиоцитарная реакция, ретикулярно-лимфоидная гиперплазия в мозговом слое [1–5].

При исследовании аксиллярных лимфатических узлов женщин при раке молочной железы обратили внимание, что в некоторых органах полностью отсутствует мозговое вещество: и мягкотные тяжи, и мозговые синусы. Однако сообщений о полном отсутствии мозгового вещества в лимфатических узлах без метастазов при развитии онкологического процесса в регионе лимфосбора в литературе нет, что и послужило основанием для данной работы.



**Рис. 1.** Аксиллярный лимфатический узел женщины до 50 лет при раке молочной железы после химиотерапии.

Мозговое вещество и лимфоидные фолликулы полностью отсутствуют, орган представляет собой тонкую полосу лимфоидной паренхимы коркового вещества. Развитие жировой ткани на месте мозгового вещества и в корковом веществе. Здесь и на рис. 2–5: окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 60$ .



**Рис. 2.** Подмышечный лимфатический узел пациентки из возрастной группы старше 50 лет после химиотерапии рака молочной железы. Отсутствие мозгового вещества.

Деформация остатков коркового вещества соединительнотканскими прослойками, в лимфоидной паренхиме присутствуют единичные фолликулы.

## Материал и методы

Объектом исследования служили аксиллярные лимфатические узлы больных при раке молочной железы II стадии ( $T_2N_0M_0$ ,  $T_{0-2}N_1M_0$  или  $T_3N_0M_0$ ), удалённые во время радикальной мастэктомии и находящиеся в архиве отделения патологической анатомии Новосибирского областного онкологического диспансера. Метастазов опухоли в исследуемых узлах не было. В качестве группы сравнения были подмышечные узлы, полученные при аутопсии в Новосибирском областном бюро судебно-медицинской экспертизы относительно здоровых женщин, умерших от причин, не связанных с патологией молочной железы и не имеющих на коже груди и верхней конечности рубцов, свидетельствующих о перенесённых в прошлом воспалительных процессах и хирургических вмешательствах.

Группы исследования, количество пациенток в них, частота отсутствия структур мозгового вещества в аксиллярных лимфатических узлах в зависимости от возраста и проведения неoadъювантной химиотерапии представлены в таблице.

Химиотерапию проводили по схеме «АС» (Anthracycline + Cyclophosphamide): Доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> и Циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> вводили однократно внутривенно. Больные получали 2 курса химиотерапии через 21 день, через 10–14 дней после 2 курса пациенток оперировали.

Возраст «50 лет» был выбран для разделения женщин по группам в связи со средним сроком наступления менопаузы, так как возникновение и развитие рака молочной железы

очень часто связано с гормональным фоном заболевших. Кроме того, состояние лимфоидных органов также тесно связано с концентрацией половых гормонов в крови [6].

Подмышечные лимфатические узлы фиксировали в 10% растворе формалина, обезживали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Срезы толщиной 7–10 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизон, затем изучали в световом микроскопе.

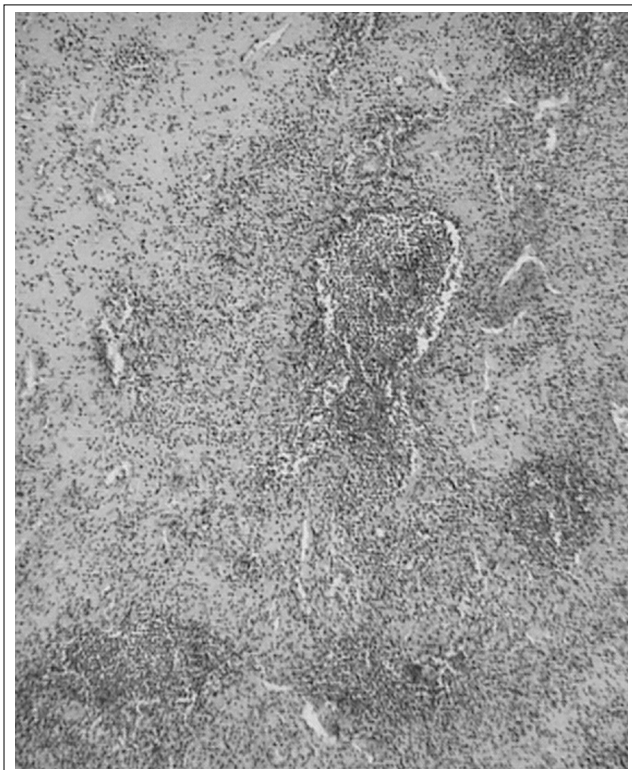
## Результаты исследования

В лимфатических узлах некоторых женщин при раке молочной железы всех групп (6,4–17,6% от числа больных в каждой группе, 10,8% от общего числа пациенток) полностью отсутствовало мозговое вещество: и мягкотные тяжи и мозговые синусы (рис. 1, 2). Следует отметить, что подобные изменения были обнаружены и в органах относительно здоровых женщин, но такие находки встречались в 2 раза реже (5,4% от общего числа обследованных) (см. таблицу).

В некоторых случаях мозговое вещество было замещено грубоволокнистой соединительной тканью, а все оставшиеся лимфоидные структуры

### Характеристика обследованных пациенток

Группы обследованных	Общее количество обследованных	Из них с отсутствием мозгового вещества, %
<b>Относительно здоровые</b>		
До 50 лет	35	1 (2,9)
Старше 50 лет	39	3 (7,7)
Всего здоровых	74	4 (5,4)
<b>Больные раком молочной железы без неoadъювантной терапии</b>		
До 50 лет	47	3 (6,4)
Старше 50 лет	34	6 (17,6)
<b>Больные раком молочной железы после химиотерапии</b>		
До 50 лет	63	5 (7,9)
Старше 50 лет	42	6 (14,3)



**Рис. 3. Аксиллярный лимфатический узел больной младшей возрастной группы при раке молочной железы после полихимиотерапии.**

Полное замещение лимфоидной паренхимы соединительной тканью, где расположены единичные лимфоидные клетки и подобия лимфоидных структур.

окрыжены значительными соединительнотканскими прослойками, которые иногда фрагментируют оставшуюся лимфоидную паренхиму. В других узлах мозговое вещество замещено жировой тканью с или без прослоек грубоволокнистой соединительной ткани. В данных случаях оставшаяся лимфоидная паренхима органов оттеснена на периферию и представлена узкой полоской коркового вещества с фолликулами. Иногда можно отметить деформацию органов соединительнотканскими перетяжками (см. рис. 1, 2).

Нам не удалось проследить частоту склеротической трансформации мозгового вещества лим-

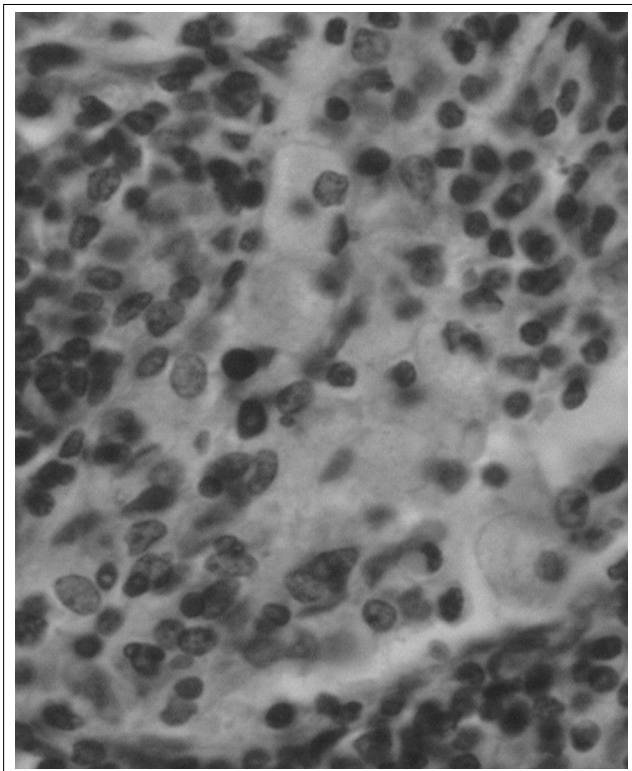
фатических узлов в зависимости от того, проводилась ли неoadъювантная химиотерапия (см. таблицу). Однако можно с уверенностью утверждать, что у пациенток старших возрастных групп мозговое вещество в аксиллярных лимфатических узлах отсутствует в 2,1 раза чаще, чем у больных до 50 лет:  $16 \pm 1,72\%$  против  $7,48 \pm 0,971\%$  ( $p \leq 0,05$ ) соответственно.

Такие же изменения структуры лимфатических узлов с возрастом происходят и у относительно здоровых женщин: у лиц старшего возраста мозговое вещество не было найдено в 7,7% случаев, тогда как в группе до 50 лет — только в 2,9% (различие в 2,7 раза) (см. таблицу). Но, отметим еще раз, у данных категорий женщин подобная склеротизация узлов встречается значительно реже.

У некоторых пациенток после неoadъювантной химиотерапии была обнаружена склеротическая трансформация всего лимфатического узла, что также не упомянуто в научной литературе. В данном случае орган представляет собой окруженную капсулой грубоволокнистую соединительную ткань, в толще которой расположены клетки лимфоидного ряда как по одиночке, так и в виде различных по размерам скоплений. Эти скопления иногда напоминают некоторые лимфоидные структуры (фолликулы) (рис. 3).

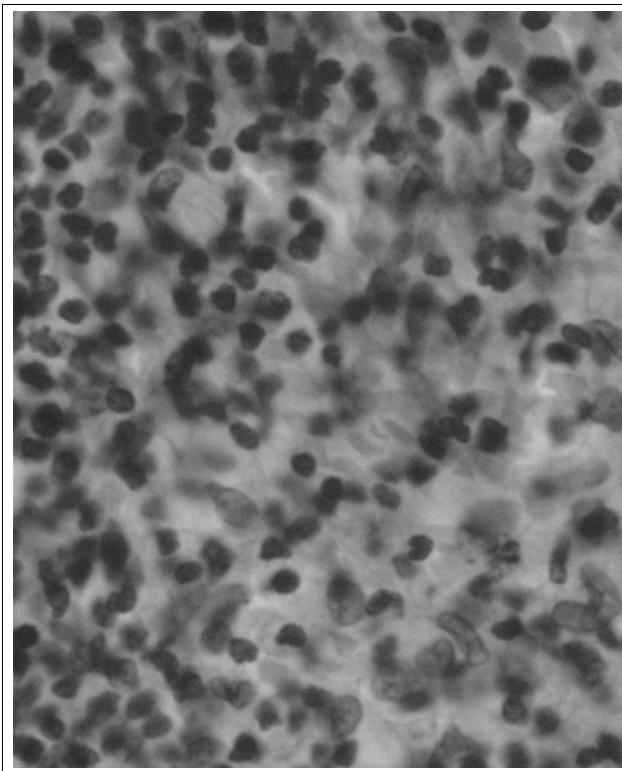
У нескольких пациенток после полихимиотерапии в мозговых синусах лимфатических узлов присутствовал темнокоричневый пигмент в виде овальных, мелких, четко очерченных гранул, расположенных свободно или в цитоплазме макрофагов. Возможно, что это — или капли жира (распад тканей молочной железы или опухоли?), или изменённые эритроциты, поступившие в узлы из участка старого кровоизлияния в регионе лимфо-сбора (рис. 4).

Следует обратить внимание на высокое содержание эритроцитов в цитогамме клеток в просвете мозговых синусов у женщин обеих возрастных групп (рис. 5). Доля эритроцитов в пределах одного вариационного ряда у пациенток обеих групп доходила до 3%. Число форменных элементов крови на  $10^3$  мкм<sup>2</sup> площади среза зоны колебалась от 0,01 до 0,12 клеток у женщин млад-



**Рис. 4.** Подмышечный лимфатический узел женщины старше 50 лет при раке молочной железы после введения комплекса химиотерапевтических препаратов. Окраска гематоксилином и эозином.

Чётко очерченные овальные фрагменты пигмента (капли жира, эритроциты из старого кровоизлияния?) в просвете мозговых синусов.



**Рис. 5.** Аксиллярный лимфатический узел пациентки при раке молочной железы до 50 лет после химиотерапии.

Большое число эритроцитов и гранулы гемосидерина в просвете мозговых синусов.

шей возрастной группы и от 0,01 до 0,09 эритроцитов у пациенток старшей группы.

### Обсуждение результатов

Хроническое воспаление может приводить к развитию онкологических процессов. При разрушении тканей во время воспалительной реакции лимфатические капилляры, сосуды и лимфатические узлы оказываются наполненными некротическими массами, клетками красной и белой крови и сгустками фибрина [7]. Поражение лимфатических узлов завершается пролиферативными и фибропластическими процессами [8].

Кроме того, хроническое воспаление в молочной железе способствует развитию в ней соединительной ткани, а это приводит к снижению интенсивности лимфообразования и к уменьшению объёма лимфы, притекающей к аксиллярным лимфатическим узлам от молочной железы.

Фиброз лимфатических узлов — частая находка у пациентов с недостаточностью лимфопритока, часто этот процесс сочетается с липоматозом мозговых синусов, разница в степени развития соединительной ткани может быть связана с воспалительными осложнениями в регионе лимфосбора [9—12].

Когда лимфоток из поражённой молочной железы сохранен, более-менее сохранена и структурная организация регионарных лимфатических узлов. Если ткани железы склерозированы в сильной степени или внутриорганные лимфатические сосуды повреждены или пережаты (воспалительным инфильтратом или опухолью), что приводит к длительному и выраженному нарушению лимфотока, мозговое вещество узлов постепенно замещается соединительной тканью. Степень выраженности склероза в таких случаях, видимо, прямо коррелирует с длительностью и со степенью нарушений притока лимфы к лимфатическому узлу.

С возрастом, особенно с наступлением менопаузы, ткани молочной железы подвергаются атрофии и склерозу, соответственно параллельно этому снижается лимфоток от таких измененных тканей. Скорее всего, именно с этим связана более высокая частота склеротической трансформации мозгового вещества лимфатических узлов у женщин старших возрастных групп как относительно здоровых, так и при раке молочной железы, независимо от того, проводилась неоадьювантная терапия или нет.

Индивидуальные различия и предшествующие заболевания приводят к тому, что даже у от-

носителем молодых пациенток может быть очень выраженная склеротическая трансформация лимфатических узлов и, наоборот, отсутствие сопутствующих заболеваний, маститов в анамнезе способствует сохранности узлов даже у очень пожилых женщин.

Рассмотрим еще одну сторону отсутствия мозгового вещества в исследуемых лимфатических узлах. Не исключено, что объём мозгового вещества был изначально мал как вариант индивидуальной нормы.

Недоразвитие синусной системы мозгового вещества снижает транспортные функции лимфатического узла, происходит застой лимфы в регионе, а богатая белками и углеводами лимфа может служить хорошей питательной средой для бактерий [13]. Это может способствовать возникновению и развитию воспалительной реакции [14], сначала — острой, а потом — хронической, так как основная причина лимфостаза — недоразвитие мозгового вещества лимфатических узлов — сохраняется. Начавшееся воспаление еще более снижает транспортные способности лимфатических узлов. Соответственно нарушается лимфоток от самой железы и в ней развиваются явления лимфостаза. Такое недоразвитие мозгового вещества аксиллярных лимфатических узлов, видимо, может само по себе служить причиной развития (предрасположенности) воспалительных процессов и предраковых заболеваний.

При онкологическом процессе в молочной железе образуется большое количество антигенов (сами ткани опухоли, продукты ее распада и т. д.) [4, 5], при применении неoadъювантной химиотерапии объём антигенов резко увеличивается (гибель опухолевых клеток). То есть неoadъювантная терапия опухоли приводит к резкому усилению антигенной нагрузки на организм, а значит и на органы лимфатической системы.

С этим могут быть связаны явления полной склеротической трансформации лимфатических узлов. После антигенной активации узлов, во всех их зонах повышается митотическая активность [4, 5], и воздействие препаратов для химиотерапии на таком фоне приводит к гибели клеток во всех структурах [15] и замещению этих структур соединительной тканью.

Однако, не исключено, что в таких узлах до начала лечения присутствовали метастазы опухоли. В результате неoadъювантной терапии эти метастазы полностью погибли и были замещены грубоволокнистой соединительной тканью. В данном случае диффузная лимфоцитарная инфильтрация, по-видимому, связана с необходимостью лизиса остатков некротизированных клеток опухоли, а скопления лимфоидных клеток в виде подобия лимфоидных фолликулов — это лейкоцитарные инфильтраты, сформированные для той же цели.

У отдельных пациенток обеих возрастных групп после применения препаратов для химиотерапии в синусной системе мозгового вещества лимфатических узлов было очень много форменных элементов крови, расположенных свободно, а не в цитоплазме фагоцитов.

Скорее всего, эти эритроциты попали в мозговые синусы из региона лимфосбора. В данном исследовании представлены подмышечные лимфатические узлы, удалённые во время хирургической операции мастэктомии. Мастэктомия — длительное хирургическое вмешательство, сопровождающееся повреждением больших массивов тканей. Видимо, в лимфатические узлы форменные элементы крови попали из места операции. В таком случае надо очень осторожно относиться к трактовке результатов изучения клеток в синусной системе лимфатических узлов, биоптированных в течение или после хирургических вмешательств, особенно длительных и травматичных.

Кроме этого, после полихимиотерапии у нескольких пациенток в мозговых синусах лимфатических узлов присутствовал тёмнокоричневый пигмент в виде овальных четко очерченных гранул.

Инфильтративный рост опухоли приводит к повреждению окружающих тканей, в том числе и кровеносных сосудов. Вследствие этого вокруг опухоли присутствуют различные по срокам формирования и размерам геморрагии. При распаде этих кровоизлияний поврежденные эритроциты, гемосидерин и сидерофаги поступают в регионарные к опухоли лимфатические узлы и их можно обнаружить в синусной системе [16].

Следует отметить, что в молочной железе достаточно хорошо выражена подкожно-жировая клетчатка, особенно в предменопаузальный период и в менопаузе. При опухолевой инфильтрации жировой ткани молочной железы возможен некроз и распад липоцитов, жир из этих клеток может поступать в регионарные узлы и присутствовать в их синусной системе в виде овальных капель с четкой границей.

Также нельзя исключить вероятность того, что продукты распада некротизированных, вследствие химиотерапии, опухолевых клеток и тканей также могут оказаться в синусной системе регионарных лимфатических узлов.

## Заключение

Таким образом, у женщин при раке молочной железы в аксиллярных лимфатических узлах без метастазов опухоли может полностью отсутствовать мозговое вещество: мякотные тяжи и мозговые синусы могут быть замещены различными типами соединительной ткани. Подобные изменения у относительно здоровых женщин происходят значительно реже. Частота склеротической трансфор-

мации не зависит от проведения неoadъювантной химиотерапии рака груди, но возрастает с увеличением возраста обследованных. После проведения полихимиотерапии с последующим длительным и травматичным хирургическим вмешательством в синусной системе регионарных лимфатических узлов могут быть найдены тканевой детрит и фор-

менные элементы крови. Неoadъювантная химиотерапия опухолей молочной железы приводит к нарушению специфических функций аксиллярных лимфатических узлов, в связи с чем необходимы разработка и применение методов сохранения и восстановления поражённых структур и нарушенных функций данных органов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Кравченко С. В., Микульская С. К.* Структурные изменения в регионарных подчелюстных лимфатических узлах при злокачественных опухолях челюстно-лицевой области. *Стоматология* 1983; 62: 4: 51—53.
2. *Лобода В. И., Гриневич Ю. А.* Синусовый гистиоцитоз лимфатических узлов как показатель противоопухолевой резистентности при раке молочной железы. *Арх патол* 1982; 44: 10: 45—49.
3. *Рудницкая А. Ю., Гнатыхак О. П., Протопопов А. А.* Гистохимическое изучение иммунного ответа регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы и желудка. *Вопр Онкол* 1980; 26: 9: 41—45.
4. *Серов А. А., Кадагидзе З. Г.* Оценка Т- и В-системы иммунитета регионарных лимфатических узлов у больных меланомой кожи и прогноз заболевания. Там же 1983; 29: 12: 18—20.
5. *Tsyplakov D. E., Petrov S. V., Kulagin R. N.* Lymph node reaction to cancer. (Immunohistochemical and ultrastructural study). *Pathol Oncol Res* 1997; 3: 2: 121—125.
6. *Chantakru S., Wang W. C., van den Heuvel M. et al.* Coordinate regulation of lymphocyte-endothelial interactions by pregnancy-associated hormones. *J Immunol* 2003; 171: 8: 4011—4019.
7. *Буянов В. М., Алексеев А. А.* Лимфология эндотоксикоза. М.: 1990; 272.
8. *Бородин Ю. И., Григорьев В. Н.* Лимфатический узел при циркуляторных нарушениях. Новосибирск, 1986; 272.
9. *Майбородин И. В., Шевела А. И., Титова Л. В.* Варианты и стадии склероза регионарных лимфатических узлов при лимфедеме. *Арх патол* 1998; 60: 2: 47—51.
10. *Майбородин И. В., Шевела А. И., Егоров В. А., Павлюк Е. Г., Майбородина В. И.* Структурная организация паховых лимфатических узлов человека при первичной лимфедеме нижних конечностей. *Патол кровообращения кардиохир* 2001; 4: 48—54.
11. *Kinmonth J. B., Wolfe J. H.* Fibrosis in the lymph nodes in primary lymphoedema. *Histological and clinical studies in 74 patients with lower-limb edema.* *Ann R Coll Surg Engl* 1980; 62: 5: 344—354.
12. *Tudose N., Rada O.* Structural and ultrastructural changes of lymph nodes in primary lymphoedema. *Morphol Embryol (Bucur)* 1984; 30: 1: 29—31.
13. *Partsch H.* Investigations on the pathogenesis of venous leg ulcers. *Acta Chir Scand Suppl* 1988; 544: 25—29.
14. *Майбородин И. В., Бородин Ю. И., Харченко В. Г., Корабельщиков Г. Д.* Брыжеечные лимфатические узлы новорожденных детей при воспалительной и невоспалительной патологии органов брюшной полости. *Архив патол* 2006; 68: 3: 25—28.
15. *Майбородин И. В., Майбородина В. И., Позднякова С. В., Грек О. Р.* Сходство и различия реакции пейеровых бляшек и брыжеечных лимфатических узлов крыс на полихимиотерапию. *Антибиотики и химиотер* 2005; 50: 2—3: 8—13.
16. *Майбородин И. В., Павлюк Е. Г., Егоров В. А. и соавт.* Гемосидерин и сидерофаги в паховых лимфатических узлах при хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Архив патол* 2006; 68: 1: 23—25.