

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БИЛАТЕРАЛЬНОГО ИНВАЗИВНОГО ПРОТОКОВОГО РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

**М.В. Завьялова^{1,2}, М.В. Шведова¹, В.М. Перельмутер^{1,2}, Е.М. Слонимская^{1,2},
С.В. Вторушин^{1,2}, Н.С. Телегина¹, О.В. Савенкова²**

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск¹
НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск²
634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: zavyalovamv@mail.ru¹*

В исследовании было включено 436 больных с операбельным инвазивным протоковым раком молочной железы в стадии $T_{1-4}N_{0-3}M_0$, проходивших лечение в НИИ онкологии СО РАМН с 1983 по 2009 г. В 25 наблюдениях диагностировано двухстороннее поражение, из них в 14 (56 %) – определялся синхронный, в 11 (44 %) – метакронный рак. При гистологическом исследовании оценивались ткань первичных опухолевых узлов и все аксиллярные лимфатические узлы, при иммуногистохимическом исследовании определялся рецепторный статус по стандартной методике. В первичной опухоли изучали морфологическое строение инфильтративного компонента и состояние стромы новообразования. Выявлено, что морфологическое строение опухолевых узлов при двухстороннем и одностороннем раке отличается по ряду параметров. Билатеральные опухоли имеют меньший размер для них характерно большее фенотипическое разнообразие строения инфильтративного компонента и менее выраженная воспалительная инфильтрация стромы опухоли. Синхронные опухоли характеризуются более выраженными морфологическими отличиями от односторонних в сравнении с метакронными. При синхронных билатеральных раках в процесс метастазирования вовлекается большее число лимфатических узлов. Метакронные двухсторонние опухоли склонны к более частому развитию рецидивов.

Ключевые слова: билатеральный рак молочных желез, морфология, лимфогенное метастазирование, рецидивирование.

CLINICAL-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BILATERAL INVASIVE DUCTAL BREAST CANCER

M.V. Zavyalova^{1,2}, M.V. Shvedova¹, V.M. Perelmutter^{1,2}, E.M. Slonimskaya^{1,2},
S.V. Vtoryshin^{1,2}, N.S. Telegina¹, O.V. Savenkova²

*Siberian State Medical University, Tomsk¹
Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk²
2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, e-mail: zavyalovamv@mail.ru¹*

The study included 436 patients with stage $T_{1-4}N_{0-3}M_0$ operable invasive ductal breast carcinoma, who were treated at the Cancer Research Institute (city of Tomsk) from 1983 to 2009. Bilateral carcinoma was diagnosed in 25 cases, out of them, there were 14 (56 %) with synchronous and 11 (44 %) with metachronic carcinomas. Histological examination assessed primary tumor tissues and all axillary lymph nodes. Receptor status of the tumor was determined using the standard immunohistochemical method. In the primary tumor, the morphological pattern of infiltrative component and state of the tumor stroma were studied. The morphological pattern of tumor nodes was found to be different between lateral and unilateral carcinomas. Bilateral tumors had less sizes and were characterized by more phenotypic variety in the pattern of infiltrative component and less pronounced inflammatory infiltration of the tumor stroma. Synchronous tumors were characterized by more detectable morphological differences from unilateral as compared to metachronic tumors. In cases with synchronous bilateral carcinomas, more lymph nodes were involved in metastasis process. Recurrences were observed more frequently in patients with metachronic bilateral tumors.

Key words: bilateral breast cancer, morphology, lymphogenic metastasis, recurrence.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у женщин. В последние годы участились случаи двухстороннего поражения молочных желез. Частота этой патологии по данным разных авторов, широко варьирует,

составляя от 0,1 до 20,0 % в общей структуре заболеваемости РМЖ [1, 6]. Чаще выявляются метакронные опухоли, двухсторонние синхронные новообразования молочных желез диагностируют значительно реже. Билатеральный рак имеет ряд особенностей в патогенезе,

клинических и морфологических проявлениях [5]. Метакхронные опухоли более характерны для молодых пациенток, риск же синхронного поражения выше у женщин менопаузального возраста [7]. А. Carmichael et al. указывают на более высокую частоту семейной истории рака молочной железы среди больных с метакхронным билатеральным раком по сравнению с синхронным [4].

Гистологическая форма первичных опухолей при двухстороннем раке молочной железы обычно одинакова и представлена преимущественно инвазивной протоковой карциномой [3]. Вместе с тем сам по себе инвазивный протоковый рак характеризуется выраженной гетерогенностью морфологического строения инфильтративного компонента [2]. В литературе имеются сведения о том, что более высокий риск билатеральных опухолевых поражений существует у пациенток с эстроген-негативным статусом новообразования по сравнению с эстроген-позитивным РМЖ [5].

Анализ выживаемости свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и высоких показателях смертности при метакхронном раке по сравнению не только с уницентрическим, но и с синхронным поражением молочных желез. Отдаленные результаты лечения у этого контингента больных также значимо хуже по сравнению с уницентрическим РМЖ и во многом зависят от продолжительности времени с момента обнаружения первой опухоли [8]. Однако данные, представленные в литературе, относительно билатерального рака молочных желез, не столь многочисленны и далеко не всегда трактуются однозначно, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения этой проблемы.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей морфологического строения и клинического течения билатерального рака молочных желез по сравнению с односторонним РМЖ.

Материалы и методы.

В исследование было включено 436 больных с операбельным инвазивным протоковым раком (ИПР) молочной железы в стадии $T_{1-4}N_{0-3}M_0$, проходивших лечение в отделении общей онкологии НИИ онкологии СО РАМН в период с

1983 по 2009 г. В 25 наблюдениях диагностировалось двухстороннее поражение, из которых у 14 (56 %) пациенток определялся синхронный и у 11 (44 %) – метакхронный рак. У 411 больных по результатам комплексного исследования диагностирован односторонний ИПР. В 68 % случаев пациенткам проводились 2–4 курса неoadьювантной химиотерапии по схемам: CMF, CAF, TC, CAH и CMX. Операция выполнялась в объеме радикальной мастэктомии или радикальной резекции молочной железы. После операции по показаниям проводилась химио-, лучевая или гормонотерапия. Сроки наблюдения за больными составляли от 1 года до 26 лет. Анализировались первичные документы – истории болезни и амбулаторные карты больных.

Морфологическому исследованию подвергался операционный материал. При гистологическом исследовании оценивалась ткань опухолевых узлов и все аксиллярные лимфатические узлы. Диагноз рака молочной железы устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей молочной железы» (ВОЗ, Женева, 2003). При исследовании инфильтративного компонента ИПР выделяли тубулярные, трабекулярные, микроальвеолярные, солидные структуры, группы клеток, указывалось количество структур в инфильтративном компоненте в каждом случае. Степень злокачественности оценивали по модифицированной схеме P. Scarff, H. Bloom, W. Richardson. При этом учитывали количество тубулярных и протоковых структур, число митозов и клеточный полиморфизм. Воспалительную инфильтрацию в строме первичного опухолевого узла оценивали полуколичественным методом по трехбалльной системе (1 балл – слабо выраженная инфильтрация, 2 балла – умеренно выраженная, 3 балла – резко выраженная). В аксиллярных лимфоузлах определялось наличие метастатического поражения.

Иммуногистохимическое исследование проводили по стандартной методике, используя антитела фирмы «Dako» к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышиные), и прогестерона (клон PgR636, RTU, мышиные). Экспрессию рецепторов к половым гормонам оценивали по 3-балльной шкале (слабая, средняя и выраженная степени). При анализе выраженности экс-

Таблица 1

Характеристика основных клинических параметров у больных ИПР с односторонним и билатеральным поражением

Клинические показатели	Двухсторонний (синхронный и метакхронный) (n=25)	Синхронный (n=14)	Метакхронный (n=11)	Уницентрический (n=411)
	1	2	3	4
Средний возраст (лет)	51,4 ± 11,1	53,5 ± 9,6	48,7 ± 12,8	52,2 ± 10,4
Состояние менструальной функции				
Сохранена	5 (20 %)	2 (14 %)	3 (27 %)	234 (57 %)
Менопауза	15 (80 %) p ₄ =0,0002	12 (86 %) p ₄ =0,0008	8 (73 %) p ₄ =0,02	177 (43 %)
Размер опухоли (Т)				
T ₁	17 (68 %) p ₄ =0,0001	13 (83 %) p ₄ =0,0000	5 (45 %)	132 (32 %)
T ₂	8 (32 %) p ₄ =0,009	2 (17 %) p ₃ =0,04 p ₄ =0,002	6 (55 %)	230 (56 %)
T ₃	-	-	-	49 (12 %)
Лимфогенная распространенность (N)				
N ₀	8 (32%) p ₄ =0,017	4 (30 %) p ₄ =0,05	4 (36 %)	214 (52 %)
N ₁	8 (32%)	3 (20 %)	5 (45 %) p ₃ =0,09	119 (29 %)
N ₂	9 (36%) p ₄ =0,08	7 (50 %) p ₄ =0,002	2 (19 %)	78 (19 %)

прессии рецепторов к эстрогену и прогестерону определяли процент клеток, имеющих рецепторы, и «показатель экспрессии» (Петров С.В., 2000).

Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ «Statistica 6.0 for Windows». Применялся дисперсионный, корреляционный анализ по Спирмену, критерий χ^2 . Обсуждаются результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией различий при $p < 0,1$.

Результаты и обсуждение

Характеристика основных клинических параметров при билатеральном и уницентрическом инвазивном протоковом раке молочных желез представлена в табл. 1. Отмечено, что средний возраст пациенток с двухсторонним и односторонним поражением практически не отличался. При двухстороннем поражении молочных желез, как при синхронных, так и при метакхронных опухолях, количество пациенток, находящихся

в состоянии менопаузы, было достоверно большим, чем при одностороннем раке.

Анализ размеров первичных опухолевых очагов показал, что у 68 % больных с билатеральным раком молочных желез опухоли были менее 2 см (T₁), тогда как у пациенток с уницентрическим поражением новообразования такой величины встречались в 32 % наблюдений. Причем такая картина была более характерной для синхронных опухолей, а при метакхронном процессе распределение по стадиям T₁ и T₂ было практически одинаковым.

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов чаще наблюдалось при двухсторонних опухолях по сравнению с уницентрическим раком молочной железы – в 60,6 % и 48 % соответственно. Следует отметить, что у 50 % пациенток с синхронным раком молочной железы количество метастатически измененных лимфоузлов было более 4 (N₂), тогда как при метакхронных опухолях и при уницентрическом раке подобная лимфогенная

Таблица 2

Характеристика основных морфологических параметров у больных ИПР с односторонним и билатеральным поражением

Морфологические показатели	Двухсторонний (синхронный и метасинхронный)	Синхронный	Метасинхронный	Уницентрический
	1	2	3	4
Количество разных типов структур	3,5 ± 1,2 (n=22) p ₄ =0,0000	3,7 ± 1,2 (n=13) p ₄ =0,0000	3,1 ± 1,0 (n=9) p ₄ =0,02	2,5 ± 0,9 (n=411)
Тубулярные структуры	13/22 (59%) p ₄ =0,0009	10/13 (77%) p ₃ =0,02 p ₄ =0,0001	3/9 (33%)	111/411 (27 %)
Группы клеток	19/22 (86%) p ₄ =0,002	12/13 (92%) p ₄ =0,004	7/9 (78%) p ₄ =0,08	226/411 (55 %)
Количество элементов воспалительной инфильтрации стромы	1,3 ± 0,6 (n=22) p ₄ =0,002	1,0 ± 0,0 (n=13) p ₃ =0,002 p ₄ =0,0004	1,8 ± 0,8 (n=9)	1,7±0,7 (n=411)
Доля клеток, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам (%)	66,5 ± 30,1% (n=10)	50,7 ± 30,8% (n=13) p ₃ =0,07 p ₄ =0,02	86,1 ± 15,0% (n=5)	73,6 ± 25,8 % (n=411)
Положительный рецепторный статус (РЭ+РП+)	7/10 (70%) p ₄ =0,05	10/13 (80 %) p ₄ =0,05	3/5 (60%)	177/411 (43 %)
Негативный рецепторный статус (РЭ-РП-)	1/10 (10%) p ₄ =0,09	0/13 (0%) p ₄ =0,07	1/5 (20%)	119/411 (29 %)

распространенность определялась у 19 % больных (табл. 1).

Исследование морфологических характеристик опухолевых узлов в группах больных с двухсторонним и односторонним ИПР молочных желез также позволило выявить ряд отличий. В инфильтративном компоненте билатеральных новообразований определялось большее количество разных типов структур по сравнению с уницентрическими опухолями. Данная закономерность прослеживалась как при синхронных, так и при метасинхронных процессах (табл. 2).

В первичном опухолевом узле при двухстороннем поражении чаще, чем при одностороннем, выявлялись наиболее дифференцированные, тубулярные структуры – 59 % и 27 % соответственно (p=0,0009), и в большей мере это проявлялось при синхронных опухолях. Однако следует отметить, что аналогичная закономерность была выявлена и в отношении наименее дифференцированных структур (мелких групп клеток) – 86 % и 55 % соответственно (p=0,002). Для билатерального рака

молочной железы была характерна менее выраженная воспалительная инфильтрация стромы по сравнению с уницентрическими опухолями. Эти различия были более выражены при синхронных поражениях.

Изучение рецепторного статуса опухоли показало, что при билатеральном раке молочных желез чаще выявлялись опухоли с позитивным рецепторным статусом как по рецепторам к эстрогенам, так и к прогестерону по сравнению с односторонними. В первую очередь это касалось синхронных поражений. Доля клеток, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам при двух- и одностороннем ИПР молочных желез, была практически одинакова в этих подгруппах – 66,5 ± 30,1 % и 73,6 ± 25,8 % соответственно (p=0,22). При детальном рассмотрении этого параметра оказалось, что в опухолевых узлах синхронных билатеральных раков отмечался более низкий процент клеток, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам по сравнению с метасинхронным и односторонним поражением.

Интересным разделом исследования явилось сопоставление морфологического строения двух опухолевых узлов при билатеральном раке. Оказалось, что структура инфильтративного компонента в обоих узлах при двухстороннем раке была идентична в 5 % наблюдений, напротив, у 95 % женщин совпадала частично. Для синхронного рака молочных желез эти значения составили 8 % и 92 %, для метакронного – 0 % и 100 % соответственно. Совпадение строения протокового компонента при синхронных опухолях отмечено в 61 %, при метакронных – в 33 % наблюдений.

При двухстороннем раке в большинстве случаев (83 %) был выявлен одинаковый рецепторный статус опухолевых узлов. Различия по этому параметру были более характерны для группы пациенток с метакронным раком, где совпадение рецепторного статуса отмечалось у 67 % больных, в то время как при синхронных опухолях такие случаи наблюдалось в 100 %.

Анализ результатов свидетельствует о том, что при билатеральном раке молочных желез выявлялось большее число пораженных метастазами лимфоузлов, в сравнении с односторонним ИПР – $3,4 \pm 4,4$ и $1,9 \pm 3,0$ соответственно ($p=0,02$). Причем данная закономерность прослеживалась только в группе пациенток с синхронным поражением ($p=0,006$) и отсутствовала при метакронном, соответственно синхронный – $4,4 \pm 4,5$; метакронный – $2,4 \pm 4,4$, односторонний РМЖ – $1,9 \pm 3,0$. Рецидивы рака молочной железы чаще возникали в группе больных с метакронным билатеральным раком – 33 %, по сравнению с односторонним – 13 % ($p=0,04$) и синхронным РМЖ – 8 % ($p=0,07$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что морфологическое строение опухолевых узлов при двухстороннем и одностороннем раке отличается по ряду параметров. Билатеральные опухоли имеют меньший размер. Для этой группы характерно большее фенотипическое разнообразие строения инфильтративного компонента и менее выраженная воспалительная инфильтрация стромы опухоли.

Синхронные опухоли характеризуются более выраженными морфологическими отличиями от односторонних в сравнении с метакронными. С одной стороны, в синхронно возникающих опухолевых узлах регистрировались признаки

высокой дифференцировки – чаще выявлялись тубулярные структуры и в большем количестве случаев определялся положительный рецепторный статус, с другой – обнаруживались признаки, традиционно связываемые с неблагоприятным прогнозом – менее выраженная воспалительная инфильтрация стромы новообразования и меньший процент клеток, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам. Не исключено, что именно с последним феноменом связана более выраженная лимфогенная диссеминация с вовлечением в метастатический процесс большего числа лимфатических узлов.

Метакронные двухсторонние опухоли в меньшей степени отличаются по морфологическому строению от одностороннего рака и, несмотря на меньшую в сравнении с синхронным раком частоту лимфогенного метастазирования, склонны к более частому возникновению рецидивов. Обнаруженные закономерности являются основой для дальнейших исследований билатерального рака молочных желез и служат поводом для рассуждений о механизмах прогрессии двухсторонних опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабшвили В.М., Попова С.П., Чепик О.Ф., Юрин А.Г. Регистрация и учет больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями // Вопросы онкологии. 2000. № 46. С. 40–43.
2. Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Вторушин С.В. и др. Взаимосвязь морфологической гетерогенности инфильтрирующего протокового рака молочной железы с различными формами опухолевой прогрессии // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 3 (23). С. 58–64.
3. Brown H., Vlastos G., Newman L. Histopathologic features of bilateral and unilateral breast carcinoma: a comparative study // Mod. Pathol. 2000. Vol. 13. P. 18.
4. Carmichael A., Bendall S., Lockerbie L. et al. The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer is worse than metachronous or unilateral tumors // Eur. J. Surg. Oncol. 2009. Vol. 28. P. 388–391.
5. Deo V.S., Shridhar D., Shukla N.K. et al. Clinical profile and management of bilateral breast cancer // Breast Cancer Res. 2005. Vol. 7. Suppl. 1. P. 6–10.
6. Hartman M., Czene K., Reilly M. et al. Genetic implications of bilateral breast cancer: a population based cohort study // Lancet Oncol. 2005. Vol. 6 (6). P. 377–382.
7. Hartman M., Czene K., Reilly M. et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (27). P. 4210–4216.
8. Verkooijen H.M., Chatelain V., Fioretta G. et al. Survival after bilateral breast cancer: results from a population-based study // Breast Cancer Res. Treat. 2007. Vol. 105 (3). P. 347–357.

Поступила 24.05.10