

ОСОБЕННОСТИ ГЕМАТОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ОПУХОЛИ

**В.М. Перельмутер, М.В. Завьялова, Е.М. Слонимская, С.В. Вторушин,
Е.Ю. Гарбуков**

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

В исследование были включены 296 больных раком молочной железы $T_{1-4}N_{0-2}M_0$, в возрасте 28–80 лет. В работе показано, что при значении коэффициента Tr/Tub , равном 2, в значительной степени возрастает риск гематогенного метастазирования в кости и печень как в случаях развития одиночных метастазов, так и при полиорганном поражении. Риск развития гематогенных метастазов в легкие не зависит от значений коэффициента Tr/Tub . Наличие в инфильтративном компоненте микроальвеолярных, солидных структур или дискретно расположенных клеток не имеет значения для прогноза гематогенного метастазирования. Коэффициент, отражающий соотношение доли трабекулярных и тубулярных компонентов опухоли (Tr/Tub), может рассматриваться в качестве прогностического критерия при определении риска гематогенного метастазирования РМЖ в кости и печень.

HEMATOGENOUS METASTASIS DEPENDING ON HISTOLOGIC TUMOR PATTERN IN THYROID CANCER

**V.M. Perelmutter, M.V. Zavjalova, E.M. Slonimskaya, S.V. Vtorushin,
E.Yu. Garbukov**

Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center of the SB RAMS

The study included 296 breast cancer patients ($T_{1-4}N_{0-2}M_0$) aged 28–80 years. Risk for the development of hemetogenous metastases in bones and liver was shown to be increased when trabecular/tubular ratio (Tr/Tu ratio) was equal to 2 in cases of both single and multiple metastases. Risk for the development of lung hematogenous metastases depended no upon Tr/Tu ratio. The presence of microalveolar and solid structures or discretely located cells is of no significance for predicting the hematogenous metastasis development. Thus, Tr/Tu ratio can be considered as a prognostic factor for assessing the risk of breast cancer hematogenous metastases in bones and liver.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место среди всех онкологических заболеваний у женщин и является основной причиной смерти от злокачественных новообразований. Ежегодно во всем мире от метастазов РМЖ умирают почти 500000 больных [3]. Принято считать, что риск появления гематогенных метастазов зависит от определенных характеристик первичной опухоли. Неблагоприятными прогностическими факторами являются: отсут-

ствие в первичной опухоли эстрогеновых рецепторов, экспрессия онкогена HER-2/neu, размер первичной опухоли 3 см и более, наличие метастазов в аксиллярных лимфатических узлах и количество пораженных лимфатических узлов [3]. Кроме того, на частоту отдаленного метастазирования влияет гистологическое строение опухоли, эмболия лимфатических и кровеносных сосудов в опухолевом узле и особенно в ткани молочной железы вне опухоли [1]. Для

оценки степени злокачественности инфильтрирующего протокового рака (ИПР) молочной железы по методу, предложенному P. Scarff, H. Bloom и W. Richardson, наряду с другими показателями исследуется процентное содержание тубулярных структур в инфильтративном компоненте [1]. В предыдущих исследованиях нами была показана сопряженность лимфогенного метастазирования с характеристиками строения инфильтративного компонента РМЖ, в частности с наличием микроальвеолярных структур в опухоли [4].

Вместе с тем практически отсутствуют prognostические признаки одной из важнейших форм опухолевой прогрессии – гематогенного метастазирования. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей гематогенного метастазирования при разных вариантах строения инфильтративного компонента ИПР.

Материал и методы

В исследование были включены 237 больных раком молочной железы $T_{1-4}N_{0-2}M_0$, в возрасте 29–80 лет (средний возраст $51,6 \pm 10,7$ года). 230 пациентам было проведено комбинированное лечение, включающее 2–4 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме CMF (5-фторурацил 600 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни; метотрексат по 40 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни; циклофосфан по 100 мг/м² в/м с 1 по 14-й дни) или CAF (адриамицин 30 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни; 5-фторурацил 500 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни; циклофосфан по 100 мг/м² в/м с 1 по 14-й дни), с последующей радикальной мастэктомией или радикальной резекцией молочной железы, адъювантной химиотерапией, лучевой и антиэстрогенной терапией по показаниям. 66 больных не получали предоперационного лечения. Сроки наблюдения за больными составили 5–10 лет. У 80 больных были диагностированы отдаленные метастазы. Изолированные метастазы в кости обнаруживались в 21,1 % случаев, в печень – в 12,2 %, в легкие – в 27,8 %. Редкие локализации с изолированным поражением головного мозга, селезенки, орбиты, яичников, брюшины, перикарда были выявлены в 7,8 % наблюдений. Наличие метастазов в нескольких органах установлено у 31,1 % больных. Из них сочета-

ние поражения костей и/или печени с любыми другими локализациями, включая легкие, составило 93%.

Операционный материал исследовался с помощью световой микроскопии на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивалась ткань макроскопически выявляющихся опухолевых узлов и все аксиллярные лимфатические узлы. При изучении инфильтративного компонента рака молочной железы выделяли тубулярные, трабекулярные, микроальвеолярные, солидные структуры и отдельные группы клеток. Для обозначения соотношения трабекулярных и тубулярных структур в инфильтративном компоненте РМЖ нами был введен показатель "Тр/Туб", где Тр – трабекулярные структуры, Туб – тубулярные структуры. Наличие структур обозначалось цифрой "2", отсутствие – "1". Коэффициент мог иметь значения – 0,5; 1 или 2. Малые значения коэффициента, соответствующие случаям с отсутствием трабекулярного компонента, были объединены в одну группу (№ 1). Во вторую группу вошли случаи со значением коэффициента, равным 2.

Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ "Statistica 6.0 for Windows". Использовался дискриминантный, дисперсионный анализ, тест Краскала – Уоллиса, коэффициент корреляции по Спирмену и критерий χ^2 по Пирсону. Для оценки значимости коэффициента Тр/Туб как фактора риска развития гематогенных метастазов определили значение отношения шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ) отношения шансов [5].

Результаты и обсуждение

Гематогенные метастазы встречались приблизительно с одинаковой частотой в группах с наличием или отсутствием микроальвеолярных структур в опухоли (табл. 1).

Таблица 1
Частота гематогенного метастазирования в зависимости от наличия микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте ИПР

Микроальвеолярные структуры	Гематогенные метастазы	
	Нет (M_0)	Есть (M_1)
Нет	52/72 (72,2 %)	20/72 (27,8 %)
Есть	105/165 (63,6 %)	60/165 (36,4 %)

$\chi^2=1,65$; $p=0,200$

Полученные результаты свидетельствуют о том, что данный показатель не может использоваться в качестве прогностического фактора, определяющего возможность развития гематогенного метастазирования. В отличие от микроальвеолярных, присутствие тубулярных структур в инфильтративном компоненте оказалось в несколько большей степени связанным с прогрессированием заболевания. Об этом свидетельствует тенденция к уменьшению частоты гематогенного метастазирования при наличии тубулярных структур в опухоли (табл. 2).

Таблица 2

Частота гематогенного метастазирования в зависимости от наличия в инфильтративном компоненте ИПР тубулярных структур

Тубулярные структуры	Гематогенные метастазы	
	Нет (M ₀)	Есть (M ₁)
Нет	93/149 (62,4 %)	56/149 (37,6 %)
Есть	64/88 (72,7 %)	24/88 (27,3 %)
$\chi^2=2,63$; $p=0,104$		

Наиболее значимой оказалась взаимосвязь гематогенного метастазирования с трабекулярными структурами в опухоли (табл. 3).

В то же время не было обнаружено значимой связи между наличием в инфильтративном компоненте опухоли солидных структур или групп клеток с частотой гематогенного метастазирования (соответственно: $\chi^2=0,66$; $p=0,42$ и $\chi^2=1,52$; $p=0,22$). Таким об-

Кроме того, была проведена оценка прогностической значимости коэффициента Тр/Туб в зависимости от локализации гематогенных метастазов (табл. 5).

Таблица 3

Частота гематогенного метастазирования в зависимости от наличия в инфильтративном компоненте ИПР трабекулярных структур

Трабекулярные структуры	Гематогенные метастазы	
	Нет (M ₀)	Есть (M ₁)
Нет	55/67 (82,1 %)	12/67 (17,9 %)
Есть	102/170 (60,0 %)	68/170 (40,0 %)
$\chi^2=10,5$; $p=0,0012$		

разом, частота развития гематогенных метастазов у больных РМЖ наиболее сопряжена с присутствием в инфильтративном компоненте ИПР трабекулярных структур и несколько реже – тубулярных.

При сравнении частоты гематогенного метастазирования в группах больных со значениями коэффициента Тр/Туб, равными 1 и 2, были выявлены статистически значимые различия ($\chi^2=15,43$; $p=0,0001$, при $n=237$). Риск развития гематогенных метастазов у пациентов со значением коэффициента Тр/Туб, равным 2, был в 3 раза выше, чем при коэффициенте, равном 1 (табл. 4).

Таблица 4

Частота гематогенного метастазирования в зависимости от значений коэффициента Тр/Туб

Значения коэффициента Тр/Туб	Метастазы		ОШ – ДИ*
	Есть	Нет	
2	50	56	3,0 1,7–5,2
1	30	101	
$\chi^2=15,43$; $p=0,0001$			

Таблица 5

Частота гематогенного метастазирования в зависимости от значений коэффициента Тр/Туб при моноорганный локализации метастазов

Значения коэффициента Тр/Туб	Метастазы в печень или кости			Метастазы в легкие		
	Есть	Нет	ОШ–ДИ	Есть	Нет	ОШ – ДИ
2	21	56	5,4 2,2–17,6	11	56	1,2 0,5–2,8
1	7	101		16	101	
	x²=15,13; p=0,0001			x²=0,26; p=0.61		

Представляло интерес проверить прогностическую значимость изучаемого коэффициента не только при развитии одиночных метастазов в кости или печень, но и в случаях сочетанного метастатического поражения костей и печени, независимо от наличия или отсутствия метастазов в других органах. Было выявлено, что при значении коэффициента Тр/Туб, равном 2, риск гематогенного метастазирования в кости и/или печень, независимо от того, сколько органов поражено и имеются ли метастазы в легких, в 5 раз выше, чем при значении коэффициента, равном 1 (табл. 6).

Таблица 6
Частота гематогенного метастазирования в зависимости от значений коэффициента Тр/Туб при изолированной локализации метастазов в печени и/или костях либо в сочетании с другими локализациями

Значения коэффициента Тр/Туб	Метастазы		ОШ – ДИ
	Есть	Нет	
2	41	56	5,3
1	14	101	2,7–10,5
	$\chi^2=24,8; p=0,0000$		

Существуют представления о том, что адгезия опухолевых клеток при развитии гематогенных метастазов обусловлена наличием на них лигандов, взаимодействующих с соответствующими рецепторами эндотелиальных клеток. Избирательность локализации объясняют качественными различиями рецепторов эндотелия в разных органах [6]. Результаты наших исследований позволяют предполагать, что морфологический вариант инфильтративного компонента может быть сопряжен с наличием лигандов, обеспечивающих избирательную адгезию метастазирующих опухолевых клеток. По-видимому, клеточные элементы, формирующие трабекулярные структуры, экспрессируют лиганды, способствующие их адгезии в сосудистом русле костного мозга и печени. Молекулярно-генетические исследования элементов трабекулярных структур в сравнении с тубулярными могут позволить выявить субстрат подобного лиганд-рецепторного взаимодействия. Положительное прогностическое значение наличия тубулярных структур в инфильтративном компоненте ИПР широко известно и используется, в частности, как один из критериев злокачественности

РМЖ [2]. В представленных нами исследованиях положительное значение наличия тубулярных структур в опухоли сводится, по-видимому, к тому, что их присутствие снижает вероятность наличия других морфологических вариантов, включая трабекулярные структуры. Вероятно, источником для значительной доли гематогенных метастазов в кости и печень служат именно клеточные элементы трабекулярных структур. Можно полагать, что существует морфологический фенотип первичного опухолевого узла РМЖ, сопряженный и с метастазированием в легкие. Высокая информативность и легкость определения значений коэффициента Тр/Туб при рутинном патологоанатомическом исследовании биопсийного и операционного материала позволяет использовать этот критерий для прогноза гематогенного метастазирования в кости и печень, а также для выбора оптимального варианта адъювантной терапии РМЖ.

Выводы

1. Коэффициент, отражающий соотношение доли трабекулярных и тубулярных компонентов опухоли (Тр/Туб), может рассматриваться в качестве прогностического критерия при определении риска гематогенного метастазирования РМЖ в кости и печень.
2. При значении коэффициента Тр/Туб, равном 2, в значительной степени возрастает риск гематогенного метастазирования в кости и печень.
3. Риск развития гематогенных метастазов в легкие не зависит от значений коэффициента Тр/Туб.
4. Наличие в инфильтративном компоненте микроальвеолярных, солидных структур или дискретно расположенных клеток не имеет значения для прогноза гематогенного метастазирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волченко Н.Н. Морфологические факторы прогноза при раке молочной железы // Российский онкологический журнал. 2000. № 3. С. 49–53.
2. Волченко Н.Н. Морфологические факторы прогноза при раке молочной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998. 23 с.
3. Доказательная медицина: Ежегодный краткий справочник. М.: Медиа сфера. 2004. Вып. 3. С. 130–134.

4. Завьялова М.В., Перельмутер В.М., Слонимская Е.М. и др. Сопряженность лимфогенного метастазирования и гистологического строения инфильтративного компонента протокового рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 1 (17). С. 32–35.

5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских

данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа сфера, 2006. 312 с.

6. Ровенский Ю.А. Клеточные и молекулярные механизмы опухолевой инвазии // Биохимия. 1998. Т. 63, вып. 9. С. 1204–1221.

Поступила 27.04.06