

УДК: 618.19-006.6-021.3-091-031.61

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ ПРИ МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКОМ/МУЛЬТИФОКУСНОМ РОСТЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Вторушин

НИИ онкологии СО РАМН, Томск
ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Томск
E-mail: wtorushin@rambler.ru

FEATURES OF MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF PRIMARY TUMORS IN MULTICENTRIC/MULTIFOCAL GROWTH OF BREAST CANCER

S.V. Vtorushin

Institute of Oncology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk
Siberian State Medical University, Tomsk

Исследовался операционный материал от 511 больных 35–80 лет (средний возраст – $52,9 \pm 9,6$ лет) с инфильтрирующим протоковым раком молочной железы стадии T 2–4 N0-2 M0. В зависимости от варианта роста опухоли все пациентки были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 441 больная с уницентрическим раком (УР). Вторую группу составили 106 пациенток с мультицентрическим/мультифокусным ростом опухоли. Морфологическое исследование опухоли позволило выявить отличия, сопряженные с вариантом роста рака молочной железы (РМЖ). При множественном росте рака молочной железы опухолевые клетки характеризуются преобладанием паренхиматозного компонента, более высокой экспрессией Е-кадгерина и низкой экспрессией TGF- β в опухоли, интенсивным ангиогенезом в строме. У больных с мультицентрическим/мультифокусным раком молочной железы выявлены различия в составе воспалительного инфильтрата стромы опухолевого узла.

Ключевые слова: мультицентрический/мультифокусный рак молочной железы, морфологические особенности опухоли.

Surgical specimens from 511 patients in the age of 35–80 years (average age 52.9 ± 9.6 years) with invasive ductal breast cancer stages T2–4 N0–2M0 were studied. Depending on the version of the tumor all patients were divided into 2 groups. The first group included 441 patient with unicentric cancer. The second group included 106 patients with multicentric/multifocal tumor growth. Morphological examination of the tumor revealed differences associated with a variant of the growth of breast cancer. In multiple growth of breast cancer tumor cells are characterized by a predominance of parenchymal component, higher expression of E-cadherin and low expression of TGF- β in tumor, angiogenesis intense in the stroma. In patients with multicentric/multifocal breast cancer differences in the inflammatory infiltrate of the stroma of the tumor were revealed.

Key words: multicentric/multifocal breast cancer, morphological features of tumor.

Введение

На сегодняшний день при оценке прогноза у пациентов с РМЖ, наряду с такими клинико-морфологическими признаками, как возраст больной, размер опухоли и исходная распространенность процесса, степень гистологической злокачественности, все большее значение придается параметрам, отражающим различные биологические свойства опухолевых клеток [1, 9].

Одними из первых, вошедших в практику и изучаемых до сегодняшнего дня, являются такие характеристики, как рецепторный статус клеток первичной опухоли и гиперэкспрессия онкопротеина Her2/neu. Во многих исследованиях показано более благоприятное течение рецепторопозитивных карцином молочной железы в сравнении с опухолями, неэкспрессирующими рецепторы к половым гормонам [1, 7]. Гиперэкспрессию онкобелка Her2/neu при раке молочной железы большинство исследователей связывают с негативным прогнозом, низкой чувствительностью к химиотерапии и более агрессивным течением болезни [4, 7, 10].

В последние десятилетия широко изучаются прогностические данные о пролиферативной активности опухоли, параметрах апоптоза, маркерах, отражающих состояние межклеточной адгезии и цитоскелета злокачественных клеток. Однако прогностическое значение многих из них не всегда является однозначным.

Наряду с характеристиками эпителиального компонента опухоли, особое значение придают параметрам стромы опухоли, в частности, процессу ангиогенеза, выраженности и качественному составу воспалительной инфильтрации в ней [6, 12, 15].

Известно, что у части больных рост новообразования может быть множественным, так называемым мультицентрическим/мультифокусным. Указанный характер роста рака молочной железы не является редкой патологией. Имеющиеся в литературе данные о частоте встречаемости данного варианта РМЖ весьма вариабельны и колеблются от 3,76 до 58% наблюдений [3, 5, 11]. Однако крайне малочисленны и иногда противоречивы исследования об особенностях морфологического строения первичной опухоли, о характеристиках, отражающих такие ее биологические свойства, как пролиферативная активность, параметры апоптоза, экспрессия маркеров межклеточной адгезии, ростовых факторов у пациенток с множественным ростом РМЖ. Кроме того, отсутствуют данные о состоянии стромального компонента опухоли и состава воспалительной инфильтрации в нем у больных с мульт-

тицентрическим/мультифокусным ростом новообразования.

Цель исследования: изучение параметров, отражающих основные биологические свойства опухолевых клеток и состояние стромального компонента в первичной опухоли инвазивного протокового РМЖ при мультицентрическом/мультифокусном характере роста.

Материал и методы

Изучался операционный материал от 511 больных инфильтрирующим РМЖ в стадии T_{2–4} N_{0–2} M₀, находившихся на лечении в отделении общей онкологии НИИ онкологии СО РАМН с 2000 по 2005 гг. Возраст больных был от 35 до 80 лет, средний возраст составил $52,9 \pm 9,6$ лет. В предоперационном периоде 380 больным проводились 2–4 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме CMF или FAC; 131 пациентке предоперационное лечение не назначалось; 380 больным хирургическое лечение было выполнено в объеме радикальной мастэктомии. В 131 наблюдении проведены органосохраняющие операции (радикальная или секторальная резекция молочной железы с аксиллярной лимфодиссекцией). В послеоперационном периоде 495 пациенток получили адъювантное лечение. В 172 случаях проводились 2–6 курсов химиотерапии по стандартным схемам CMF или FAC, 44 пациента получали гормонотерапию. В 279 случаях проводилось комплексное лечение, в составе которого 220 пациенткам назначалась лучевая терапия. Морфологическому исследованию подвергался операционный материал. Оценивалась ткань первичных опухолевых узлов и все аксиллярные лимфатические узлы. Для выявления мультицентрического роста при гистологическом исследовании изучалась ткань молочной железы из четырех квадрантов (при радикальной мастэктомии) и ткань удаленного сектора (при органосохраняющих операциях). Образцы тканей фиксировались в 10-процентном нейтральном формалине. Материал обрабатывался по стандартной методике и заливался в парафин. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Диагноз рака молочной железы устанавливался согласно Гистологической классификации опухолей молочной железы (ВОЗ, Лион, 2003).

В зависимости от варианта роста опухоли все пациентки были разделены на две группы. В первую группу вошли 441 больная с УР. Вторую группу составили 106 пациенток с мультицентрическим/мультифокусным ростом опухоли. При этом у 27 пациенток данный тип рос-

та РМЖ был диагностирован на дооперационном этапе с помощью клинко-инструментальных методов (мультицентрический рост, выявленный клинически – МРК). В 79 наблюдениях множественный характер роста обнаружен после гистологического исследования удаленной ткани молочной железы (мультицентрический рост, выявленный гистологически – МРГ).

При исследовании инфильтративного компонента инвазивной протоковой карциномы 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 и 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 3-балльной системе (1 балл – слабо выраженная, 2 балла – умеренно выраженная, 3 балла – резко выраженная).

Выраженность стромы характеризовали по процентному соотношению паренхиматозного и волокнистого компонента, где 1 баллом обозначали слабую выраженность стромы (паренхимы $\geq 70\%$), 2 баллами – умеренную выраженность стромы (паренхимы $< 70\%$, но $> 10\%$), 3 баллами обозначали случаи с резко выраженной стромой (паренхимы $< 10\%$).

Изучение различных экспрессионных характеристик клеток первичного опухолевого узла и состава воспалительной инфильтрации в нем проводили на парафиновых срезах иммуногистохимическим способом с использованием стрептавидин-биотинового метода. При исследовании применяли антитела фирмы “Dako” к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышиные), к рецепторам прогестерона (клон PgR636, RTU, мышиные), к онкопротеину c-erbB-2, к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышиные), к CD 3 (клон UCHT1), CD8 (клон C8/144B), CD20 (клон L26), фирмы “Novocastra” к p53 (клон CM1), к bcl2 (клон bcl2/100/D5), к E-кадгерину (клон 36B5), к TGF β (клон TGF β 17), к TGF β R1 (клон 8A11), к CD4 (клон 1F6), к CD 25 (клон 4C9), CD68 (клон 514H12), CD117 (клон T595), к CD 138 (клон 5F7), фирмы “Biogenex” к CD45 LCA (клон PD7/26/16&2B1, RTU, мышиные), фирмы “Diagnostic Biosystem” к α -катенину (поликлональные). Использование каждого вида антител сопровождалось постановкой контрольных реакций на серийных срезах.

Экспрессию p53, Ki67, bcl2, TGF β , TGF β R, E-кадгерина, α -катенина оценивали в процентном содержании положительно окрашенных клеток в каждом варианте структур паренхиматозного компонента первичной опухоли. Экспрессию bcl2, TGF β , TGF β R, CD45 LCA, CD3, CD4, CD8, CD68, CD117, CD138, CD20, CD25 в клетках воспалительного инфильтрата оценивали полуколичественно (0 баллов – отсутствие; 1 балл – 1–5 клеток; 2 балла – 6–20 клеток; 3 балла – более 20 клеток) вблизи каждого варианта структур паренхиматозного компонента опухоли (не далее чем на 1–2 диаметра малого лимфоцита) и в строме новообразования в отдалении от паренхиматозных структур.

Оценку плотности микрососудов в строме опухоли проводили на основании экспрессии эндотелиальными клетками CD31. Плотность оценивалась с помощью объект-микрометра по количеству сосудов на 1 мм².

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. При анализе полученных данных были применены методы описательной статистики, дисперсионный анализ (среднее значение M, стандартное отклонение σ). Для расчета достоверности различий применялись непараметрический критерий хи-квадрат, использовался корреляционно-регрессионный анализ по Спирмену (коэффициент ранговой корреляции r), F – критерий Фишера, p – уровень статистической значимости.

Результаты

Инвазивный протоковый рак молочной железы является самой частой гистологической формой рака молочной железы и составляет порядка 80% [14]. В связи с этим особый интерес представляло изучение морфологического строения данной гистологической формы РМЖ при разном характере роста новообразования. Оценка такого морфологического параметра, как степень гистологической злокачественности не показала каких-либо различий в зависимости от варианта роста РМЖ ($\chi^2=4,1$; $p=0,3$). Однако наличие тубулярных структур в первичной опухоли, которые являются одним из признаков при оценке степени злокачественности РМЖ, достоверно чаще обнаруживалось в карциномах больных с множественным характером роста ($\chi^2=6,5$; $p=0,002$). Интересные данные были получены в отношении микроальвеолярных структур. Показано, что они значимо чаще выявлялись при мультицентрическом/мультифокусном росте новообразования у больных с сохраненным менструальным циклом ($\chi^2=9,5$; $p=0,008$).

Каких-либо значимых различий по частоте встречаемости солидных структур и дискретно расположенных групп опухолевых клеток при разных вариантах роста РМЖ выявлено не было.

Был проведен анализ взаимосвязи между количеством типов структур в инфильтративном компоненте опухоли и характером роста РМЖ. Обнаружено, что при любом варианте мультицентрического рака, в сравнении с уницентрическим РМЖ, опухолевые узлы чаще представлены большим разнообразием инфильтративного компонента и практически не встречаются случаи с одним типом структур в отличие от уницентрического характера роста. Данная зависимость оказалась значимой только для тех больных, у которых менструальный статус был сохранен ($\chi^2=13,8$; $p=0,03$).

Поскольку проведение предоперационного лечения может оказывать определенное влияние на морфологические характеристики опухоли, оценка состояния стромального компонента и выраженности воспаления в опухолевом узле проводилась с учетом этого фактора. Так, было выявлено, что у пациенток, не получавших неоадьювантной химиотерапии и имеющих мультицентрический/мультифокусный рак, строма опухоли была выражена меньше, чем в новообразованиях, при которых рост

Таблица 1

Зависимость размера новообразования от рецепторного статуса опухоли при разных вариантах роста РМЖ

Рецепторный статус опухоли	Размер опухолевого узла, см ($M \pm \sigma$)		
	Вариант роста рака молочной железы		
	1	2	3
	УР	МРК	МРГ
РЭ+РП+	2,8±1,5	2,7±1,3	2,8±1,9
РЭ+РП-	3,1±1,5	2,8±1,4	1,9±0,47
РЭ-РП-	3,3±1,8 $p_{1-2}=0,23$	3,9±1,8 $p_{2-3}=0,38$	4,26±2,5 $p_{1-3}=0,025$
РЭ-РП+	3,0±1,1 $F=1,59; p=0,19$	2,7±1,3 $F=0,49; p=0,83$	2,3±1,1 $F=3,0; p=0,035$

был уницентрическим ($\chi^2=12,6; p=0,013$). Исходя из полученных результатов, можно полагать, что при множественном росте РМЖ в ткани опухоли преобладает паренхиматозный компонент и гораздо реже встречаются случаи, когда он выражен минимально.

Рецепторный статус опухоли является важным параметром, отражающим не только ее потенциальную чувствительность к терапевтическому воздействию, но и сопряженным с особенностями течения заболевания. В связи с этим было весьма интересным оценить данный признак при различных вариантах роста РМЖ. Значимых отличий указанного параметра в зависимости от варианта роста РМЖ не обнаружено. Однако у больных с множественным характером роста новообразования отмечена тенденция к большей частоте случаев опухолей с позитивной экспрессией рецепторов эстрогенов и прогестерона в сравнении с уницентрическим РМЖ (соответственно 54 и 44%; $p=0,06$). Наиболее значимые различия были выявлены при изучении характера распределения рецепторов половых гормонов в опухоли. Оказалось, что в случаях мультицентрического/мультифокусного рака чаще определялась, преимущественно, гетерогенная экспрессия рецепторов эстрогенов, тогда как гомогенное распределение рецепторов эстрогенов (РЭ), которое рассматривается нами [8] как более благоприятный признак в отношении регионарного метастазирования, чаще выявлен при уницентрическом РМЖ ($\chi^2=10,8; p=0,004$).

При разном характере роста РМЖ был проведен анализ размера опухолевого узла в зависимости от рецепторного статуса. Показано, что только в случаях мультицентрического рака, выявленного при гистологическом исследовании, имеется взаимосвязь между изучаемыми параметрами. Оказалось, что при данном типе роста опухоли наибольший размер новообразования наблюдался при негативной экспрессии РЭ и рецепторов прогестерона (РП) в сравнении со случаями, когда опухоли имели позитивный рецепторный статус ($F=3,0; p=0,035$), таблица 1. Кроме того, необходимо отметить, что размер рецепторнегативных опухолей (РЭ-РП-) был значительно больше при МРГ в сравнении с уницентрическим РМЖ ($p_{1-3}=0,025$).

Наряду с рецепторным статусом к основным иммуногистохимическим маркерам, отражающим

“функциональное состояние” опухолевых клеток при раке молочной железы, относятся пролиферативная активность, экспрессия клетками ростовых факторов, показатели апоптоза и межклеточной адгезии. В связи с тем, что проведение предоперационного лечения может оказывать определенное влияние на эти признаки, оценку данных параметров при разных вариантах роста РМЖ мы проводили только в опухолях больных, не получавших неoadъювантного лечения (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в таблице, различные варианты роста РМЖ не отличались по показателям пролиферативной активности и апоптоза. Однако при множественном опухолевом росте отмечена более выраженная экспрессия клетками маркера межклеточной адгезии Е-кадгерина и низкая экспрессия фактора роста TGF- β с тенденцией к более высокой экспрессии рецепторов к нему.

Поскольку многие из исследованных параметров сопряжены с темпом роста опухоли, была проанализирована связь между данными признаками и размером клинически выявляемого опухолевого узла. Оказалось, что только при мультицентрическом/мультифокусном росте имеется обратная корреляция между величиной опухоли и экспрессией клетками проапоптотического протеина p53 ($r=-0,57; p=0,026$), чего не наблюдалось при уницентрическом росте новообразования ($r=-0,04; p=0,76$).

Показатели пролиферативной активности и экспрессия маркера апоптоза bcl-2 в указанных группах не были связаны с величиной опухолевого узла. Параметры, отражающие состояние цитоскелета и межклеточной адгезии, также оказались не взаимосвязанными с размером опухоли как при уницентрическом РМЖ, так и при мультилокальном росте. Позитивная экспрессия опухолевыми клетками ростового фактора TGF- β и рецептора к нему не была сопряжена с размером новообразования ни при одном из вариантов роста.

Наряду с экспрессионными характеристиками опухоли, отражающими ее различные свойства, при разных вариантах опухолевого роста был проанализирован стромальный компонент. По результатам нашего исследова-

Таблица 2

Экспрессия показателей пролиферативной активности, апоптоза, межклеточной адгезии, TGF β и TGF β -R в инфильтративном компоненте опухолевого узла у больных при разных вариантах роста РМЖ

Показатель, % ($M \pm \sigma$)	Вариант роста рака молочной железы		Параметры
	Уницентрический	Мультицентрический / мультифокусный	
Ki67	7,3±14,1	6,2±5,7	$F=0,18; p=0,67$
p53	63,6±37,2	59,1±42,2	$F=0,1; p=0,74$
bcl-2	64,8±34,5	63,3±35,4	$F=0,01; p=0,9$
α -катенин	62,6±27,5	70,1±30,5	$F=0,4; p=0,52$
Е-кадгерин	36,5±25,7	60,3±38,1	$F=5,1; p=0,028$
TGF- β	67,0±36,1	21,3±9,7	$F=10,7; p=0,002$
Рецептор к TGF- β	23,7±17,1	37,8±26,6	$F=2,7; p=0,1$

ния были показаны различия в выраженности сосудистой плотности (экспрессия CD31) в опухоли у больных с разным характером роста опухоли. Так, при мультицентрическом/мультифокусном росте новообразования средний показатель плотности сосудов был выше, чем при уницентрических раках (соответственно $110 \pm 38,1$ и $81,3 \pm 33,9$; $F=6,6$, $p=0,01$).

Еще одной важной составляющей, характеризующей стромальный компонент опухоли и отражающей эффекторные иммунные реакции в ней, является воспалительная инфильтрация. При разных вариантах роста РМЖ нами оценивалась выраженность и качественный состав воспалительной инфильтрации. Показано, что инфильтрация CD45 LCA+ клетками не имела существенных отличий при уницентрическом и множественном опухолевом росте ($\chi^2=0,7$; $p=0,67$). Однако при сравнении качественного состава воспалительного инфильтрата был обнаружен ряд значимых различий. Оказалось, что при мультицентрическом/мультифокусном росте инфильтрация в строме опухоли вдали от инфильтративного компонента CD20+ В-лимфоцитами значимо ниже, чем при уницентрическом РМЖ ($\chi^2=16,5$; $p=0,0008$). Так, при уницентрическом варианте роста опухоли выраженная инфильтрация CD20+В-лимфоцитами отмечена в 40,4% наблюдений, в то время как в опухолях больных с множественным ростом – лишь в 6,7%.

Важно отметить, что ни в одном случае при мультилокальном РМЖ в воспалительном инфильтрате не было выявлено присутствия тучных клеток (CD117+), которые при уницентрическом росте обнаруживались в 51% опухолей ($\chi^2=12,2$; $p=0,006$). По данным некоторых исследователей, присутствие в инфильтрате тучных клеток при РМЖ ассоциировано с благоприятным прогнозом заболевания [13].

Также показаны отличия в выраженности инфильтрации стромы опухоли вдали от инфильтративного компонента субпопуляциями Т-лимфоцитов. Обнаружено, что при мультицентрическом/мультифокусном росте значимо реже встречаются случаи с выраженной инфильтрацией CD8+ лимфоцитами, чем при уницентрическом РМЖ ($\chi^2=9,2$; $p=0,025$). Наличие в строме опухоли CD4+ лимфоцитов при уницентрическом росте встречалось в 59,6%, в то время как при множественном росте – только в 26,7% ($p=0,016$).

Каких-либо отличий в инфильтрации стромы опухоли CD68+ макрофагами ($\chi^2=4,2$; $p=0,2$), плазматическими клетками (CD138– $\chi^2=5,1$; $p=0,15$), а также в экспрессии клетками инфильтрата рецептора к интерлейкину-2 (CD25) при разных вариантах роста РМЖ не было.

Заключение

Проведенное исследование позволило обнаружить ряд существенных отличий в морфологическом строении опухолевых узлов при мультицентрическом/мультифокусном росте рака молочной железы. Опухоли при данном варианте роста характеризуются большим морфологическим разнообразием инфильтративного компонента, клетки которого характеризуются более высокой экспрессией маркера межклеточной адгезии (Е-кадхери-

на) и низкой экспрессией ростового фактора (TGF- β). Сочетание указанных параметров может являться признаком более благоприятного прогноза заболевания. Кроме этого при мультицентрическом/мультифокусном росте отмечено преобладание паренхиматозного компонента в опухоли, что может быть обусловлено более низкой апоптотической активностью клеток и интенсивным ангиогенезом в строме новообразования. Связь размера опухолевого узла при множественном варианте роста РМЖ с рецепторным статусом более отчетлива в сравнении с уницентрическим. В случаях мультицентрических карцином выявлены различия в качественном составе воспалительного инфильтрата стромы опухолевого узла, проявляющиеся снижением инфильтрации различными иммунокомпетентными клетками, связанными как с гуморальным иммунным ответом, так и с Т-клеточными эффекторными реакциями.

Литература

1. Божок А.А., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и др. Факторы прогноза при раке молочной железы // Современная онкология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 4–9.
2. Летагин В.П., Тупицын Н.Н., Артамонова Е.В. Варианты иммунофенотипа рака молочной железы и их клиническое значение для прогноза [Электронный ресурс] // VII Российская онкологическая конференция. – М., 2003. – URL : http://www.rosoncweb.ru/library/7th_conf.
3. Волченко Н.Н. Первично-множественный рак молочной железы // Российский онкологический журнал. – 1999. – № 2. – С. 9–11.
4. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 38–44.
5. Керимов Р.А. Мультицентрический рак молочной железы: особенности течения, результаты терапии, прогноз // Маммология. – 2006. – № 2. – С. 32–36.
6. Крючков А.Н., Фрейнд Г.Г. Неангиогенез и плотность сети микрососудов в раке молочной железы // Архив патологии. – 2008. – Т. 70, № 1. – С. 62–65.
7. Олийниченко Г.П., Захарцева Л.М., Дроздов В.М. и др. Клиническое значение рецепторов эстрогенов, прогестерона и онкобелка HER2/NEU в клетках рака молочной железы // Онкология. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 33–36.
8. Патент 2300111 Российская Федерация, МПК51 G 1 N 33/74, G 1 N 33/50 Способ прогнозирования течения заболевания раком молочной железы / Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Крицкая Н.Г. и др. – №2005118627/15 ; заявл. 15.06.05 ; опубл. 27.05.07, Бюл. № 15. – 9 л.
9. Пожарисский К.М., Леенман Е.Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний // Архив патологии. – 2000. – Вып. 5. – С. 26–30.
10. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Онкоген ERBB2/HER2: от молекулярной к клинической онкологии // Вопросы онкологии. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 137–144.
11. Holland R. Multifocality and multicentricity of breast cancer // Acta. Chir. Aust. – 1997. – Vol. 3. – P. 132–133.
12. Leek R.D., Lewis C.E., Whitehouse R. Association of macrophage infiltration with angiogenesis and prognosis in invasive breast carcinoma // Cancer Res. – 1996. – Vol. 56. – P. 4625–4629.
13. Rajput A., Turbin D., Cheang M. et al. Stromal mast cells in invasive breast cancer are a marker of favourable prognosis: a study of 4 444 cases // Breast Cancer Res. Treat. – 2007. – Vol. 13. – P. 1743–1762.

14. Rosen P.P. Breast Pathology. – Philadelphia, 2001. – 1004 p.

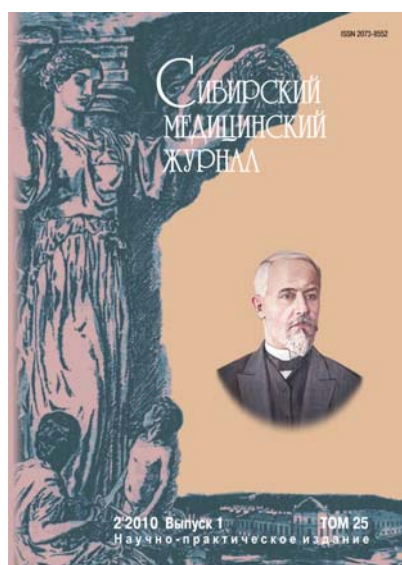
cancer // Clin. Exp. Metastasis. – 1993. – Vol. 11. – P. 295–305.

15. Stevart T.H., Tsai S.C. The possible role of stromal cell stimulation in worsening the prognosis of a subset of patient with breast

Поступила 21.12.2010

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (Томск)

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ (редакция 2010 г.) для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук.

“Сибирский медицинский журнал”, следуя лучшим

традициям отечественной медицины, содействует укреплению неразрывной связи между образованием, медицинской наукой и практикой, распространению в профессиональном сообществе новейших достижений для решения приоритетных проблем здоровья населения.

Периодичность: 4 раза в год (1 раз в квартал)

Объем: до 200 стр.

Адрес редакции: 634012, Томск, ул. Киевская, 111а, НИИ кардиологии СО РАМН,
Редакция Сибирского медицинского журнала

Тел./факс: 8(3822) 55-84-10

E-mail: smj@cardio.tsu.ru

Адрес в сети INTERNET: <http://www.cardio-tomsk.ru>

Будем искренне рады сотрудничеству с вами!