

не приводило к чрезмерному снижению агрегации тромбоцитов или угнетению прокоагулянтного звена системы гемостаза и может считаться достаточно безопасным при применении послеоперативных вмешательств у онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гасилин В. С., Сидоренко Б. А. Стенокардия. — М., 1987.
2. Елизарова А. Л. Диагностика и профилактика нарушений системы гемостаза при хирургическом лечении больных раком толстой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.

3. Ларионова В. Б. Использование антиоксидантов в комплексе интенсивной терапии у больных раком легкого: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
4. Маджуга А. В., Сомонова О. В., Елизарова А. Л. и др. // *Materia Medica*. — 1997. — N 1 (13). — С. 45—52.
5. Маслихова В. Н. Профилактика тромботических осложнений при хирургическом лечении онкогинекологических больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.
6. Рябов Г. А., Пасечник И. Н. // *Гематол. и трансфузиол.* — 1992. — Т. 37, № 7—8. — С. 23—25.

Поступила 04.04.2000 / Submitted 04.04.2000

© Коллектив авторов, 2000
УДК 618.19-006.6-08

Д. К. Абдылдаев, В. П. Летагин, В. Н. Богатырев,
В. Д. Ермилова

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПРИ МЕДУЛЛЯРНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

Медуллярный рак молочной железы относится к редким гистологическим формам. Термином «медуллярный рак» обозначают новообразования различной локализации, однако медуллярный рак молочной железы не имеет ничего общего в плане морфо- и гистогенеза с медуллярным раком щитовидной железы и не является синонимом солидного рака. Впервые он выделен в самостоятельную группу F. W. Stewart [9]. Медуллярный рак следует отличать от инфильтративного протокового рака солидного строения низкой дифференцировки, иногда от веретеноклеточного рака молочной железы, карциноида и злокачественных лимфом. Основными критериями при постановке морфологического диагноза этой формы являются практически полностью отсутствующая органоидность строения, слабое развитие стромы с лимфоидной инфильтрацией в ней и по периферии узла, четкие границы опухоли, крупные ядра со светлыми четкими полиморфными ядрышками [1, 4, 6—8].

Частота медуллярного рака, по данным различных авторов [6], составляет от 0,4 до 16%, в среднем 5—7%, по данным РОНЦ РАМН — 3,1% случаев рака молочной железы [2, 3]. Целью настоящего исследования является изучение влияния клинико-морфологических характеристик на прогноз и выживаемость больных медуллярным раком молочной железы.

Материалы и методы. Нами проанализированы сведения о 112 больных, у которых был обнаружен медуллярный рак молочной железы, получавших лечение в клиниках РОНЦ РАМН с 1985 по 1995 г.

Данные о больных были закодированы согласно разработанной классификационной системе, содержащей 56 признаков, которые включают 246

D.K.Abdyldayev, V.P.Letyagin, V.N.Bogatyrev,
V.D.Ermilova

PROGNOSTIC VALUE OF CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN MEDULLARY BREAST CANCER

Institute of Clinical Oncology

Medullary breast cancer is a rare histological type. The term 'medullary cancer' combines neoplasms of different sites but 'medullary breast cancer' has nothing in common with 'medullary thyroid cancer' by morphological and histological features, and is not a synonym of solid cancer. It was first distinguished as an individual type by F.W.Stewart [9]. Medullary cancer should be differentiated from infiltrative ductal cancer of solid structure and poor differentiation, sometimes from spindle-cell breast carcinoma, carcinoid and malignant lymphoma. Principal morphological characteristics of this type are practically full absence of organoid features, poorly developed stroma with lymphoid infiltration in itself and in lesion periphery, clear-cut tumor borderlines, large nuclei with light clear polymorphous nucleoli [1,4,6-8].

Medullary breast cancer is 0.4 to 16% (mean 5-7%) of all breast cancers according to different authors [6] and 3.1% according to CRC RAMS statistics [2,3].

The purpose of this investigation was to study the effect of clinical and morphological features on prognosis and survival in medullary breast cancer.

Materials and Methods. The study was performed in 112 cases with medullary breast cancer managed at the CRC RAMS during 1985 to 1995.

The patients' characteristics were encoded according to a classification system consisting of 56 signs and subdivided further into 246 subsigns to describe clinical, diagnostic and morphological cancer features as well as immediate and follow-up results of treatment. Calculation and comparison of statistical significance of differences of mean values, comparison of significances of differences in frequencies of events (by Student's t-test) was performed using a SAS program package for computed analysis. Differences were considered statistically significant if their probabilities were not less than 95%

градаций, и характеризующей клинику, диагностику, морфологическую структуру, лечение и его отдаленные результаты. Вычисление и сравнение достоверности различия средних величин, сравнение достоверности различий частот событий (с использованием *t*-критерия Стьюдента) производилось с помощью пакета программ для компьютерного анализа SAS. Достоверными считали различия с вероятностью не менее 95% ($p > 0,05$). Выживаемость больных изучалась методом построения таблиц дожития по E. L. Kaplan и P. Meier [5]. Метод основан на измерении промежутка времени до появления местного рецидива, отдаленного метастаза или смерти больной [5].

Результаты. Средний возраст обследуемых нами больных составил $41,31 \pm 1,23$ года, причем самой молодой больной было 26 лет, а самой пожилой — 78 лет.

Большинство женщин находились в пременопаузе — 71%.

Продолжительность анамнеза при данной форме рака колебалась в широких пределах — от 1 нед до 5 лет, в среднем составляя $5,67 \pm 1,7$ мес, количество беременностей — от полного отсутствия до 21, количество родов — также от полного их отсутствия до 4. Грудью кормили 73,4% больных.

У 59,6% больных поражалась правая молочная железа. Опухоль локализовалась, как правило, в верхненаружном квадранте у 72,1% женщин. У 53,7% больных имелись характерные кожные симптомы над опухолью. Пальпаторно в 84,3% случаев определялась гладкая поверхность опухоли и в 91,2% — плотная консистенция опухоли. Сосок пораженной молочной железы, как правило, не был изменен (93,1%). Втяжение его наблюдалось у 6,9% женщин. Слизистые выделения из соска пораженной молочной железы наблюдалось в 9,2% случаев. В большинстве случаев (84,3%) регионарные лимфоузлы не пальпировались, у 13,1% женщин пальпировался одиночный плотный узел, не спаянный с окружающей клетчаткой, у 2,6% определялся конгломерат спаянных метастатических лимфоузлов. В 92,1% случаев маммографически поставлен диагноз рака. Цитологическая верификация диагноза составила 87,8%, причем с указанием на гистологическую структуру (медуллярный рак) — 2,7%.

После морфологического уточнения диагноза I стадия заболевания выявлена у 13,6% больных, II стадия — у 68,2%, III стадия — у 6,5% и IV стадия — у 1,7% больных.

Диаметр опухолей колебался от 0,5 до 8 см, составляя в среднем $3,1 \pm 0,18$ см. Прорастание опухоли в большую грудную мышцу наблюдалось только в одном случае, прорастание кожи опухолью также отмечено только в одном случае.

При микроскопическом исследовании обнаруживался узел, четко отграниченный от окружающей ткани валом лимфоидной инфильтрации. Опухоль состоит из сплошных полей крупных полиморфных клеток с обильной светлой цитоплазмой, не образующих структур. Ядра крупные, полиморфные, чаще пузырьковидные, с четкими ядрышками. У 86,4% больных наблюдался выраженный полиморфизм ядер, у 11,9% — умеренный и у 1,7% — слабый. Строма опухоли развита слабо и диффузно инфильтрирована круглоклеточными элементами с преобладанием лимфоидных клеток. При медуллярном раке некроз опухоли не типичен (4%).

Метастазы в лимфоузлы обнаружены у 23% больных. Поражение лимфатических и кровеносных сосудов не отмечено.

($p < 0,05$). Patient survival was assessed by life tables according to E.L.Kaplan and P.Meier methodology [5]. The methodology is based on measurement of time to local recurrence, distant metastasis or death [5].

Results. The patients' mean age was 41.31 ± 1.23 years, range 26 to 78 years. Most women (71%) were premenopausal.

Disease duration varied in from 1 week to 5 years, mean 5.67 ± 1.7 months. The number of pregnancies ranged from zero to 21, the number of births varied from zero to 4. Breast feeding was reported by 73.4% of the cases.

Right breast involvement was detected in 59.6% of cases. Tumors were located mainly in the upper external quadrant (72.1%). 53.7% had specific skin symptoms. By palpation the tumors had smooth surface in 84.3% and dense consistence in 91.2%. There were no nipple abnormalities in most cases (93.1%). 6.9% of the women had the nipple drawn in and 9.2% presented with discharge from the affected breast nipple. Palpation detected no lymph nodes in 84.3%, found a single dense node in 13.1% and a conglomeration of metastatic lymph nodes in 2.6% of the cases. Cancer was diagnosed basing on mammography findings in 92.1%. Cytological verification of the diagnosis was 87.8% of which histological structure (medullary carcinoma) was defined in 2.7%.

After morphological verification of cancer stage I disease was diagnosed in 13.6%, stage II in 68.2%, stage III in 6.5% and stage IV in 1.7% of the patients.

Tumor diameter varied from 0.5 to 8 cm, mean 3.1 ± 0.18 cm. Tumor invasion of the greater pectoral muscle was seen in one case only as well as skin invasion (one case).

Microscopic study found nodes separated from surrounding tissues with lymphoid infiltration. The tumors consisted of continuous fields of large polymorphous cells with light cytoplasm that did not formed distinguishable structures. The nuclei were large, polymorphous, and had clear-cut nucleoli. Nuclear polymorphism was marked in 86.4%, moderate in 11.9% and mild in 1.7% of the cases. Tumor stroma was poorly developed and diffusely infiltrated, had round-cell elements with predominance of lymphoid cells. Tumor necrosis was not typical of medullary carcinoma (4%).

Lymph node metastases were found in 23% of cases. There were no lymph or blood vascular lesions.

Hormonal receptor status was studied in 57 cases with medullary breast cancer. Estrogen receptor concentration varied from 0 to 74.6 fmol per mg protein (mean 15.21 ± 1.87 fmol). Hormonal receptor rates appeared the lowest among other rare breast and infiltrative cancer types.

All the patients underwent surgery including radical resection (63), Patey radical mastectomy (21) and radical mastectomy with preservation of both pectoral muscles (28). In 39% of cases the surgery was supplemented with radio- and chemohormonotherapy.

Patients' fate was followed up for a period from 1 month to 10 years after surgery or combination-modality treatment. Distant metastases were detected in 13.4% within 8 to 76 months, mean 37.65 ± 10.23 months. Most common metastasis sites were supraclavicular lymph nodes on the affected side (63.4%), pelvic bones (16.8%) and lungs (19.8%).

Уровень гормональных рецепторов определен у 57 больных медулярным раком молочной железы. Содержание рецепторов эстрогенов колебалось от 0 до 74,6 фмоль на 1 мг белка (в среднем $14,51 \pm 2,22$ фмоль на 1 мг белка), рецепторов прогестерона — от 0 до 76,1 фмоль на 1 мг белка (в среднем $15,21 \pm 1,87$ фмоль белка). Показатели гормональных рецепторов при медулярном раке явились самыми низкими по сравнению с другими редкими формами рака молочной железы и инфильтративным раком.

Всем обследуемым больным проведены различные по объему оперативные вмешательства: радикальная резекция 63 больным, радикальная мастэктомия по Пейти 21 больной и радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц 28. Причем у 39% больных хирургическое лечение дополнено лучевой и химиогормонотерапией.

Больные прослежены от 1 мес до 10 лет после проведенного хирургического, комбинированного и комплексного лечения. Местного рецидива не отмечено ни у одной больной независимо от проведенного специального лечения. Отдаленные метастазы выявлены в срок от 8 до 76 мес после окончания лечения у 13,4% женщин, в среднем через $37,65 \pm 10,23$ мес. Наиболее часто метастазы локализовались в надключичных лимфоузлах на стороне поражения — 63,4%, в костях таза — 16,8% и легких — 19,8%.

За время наблюдений умерли 26,5% больных, причем 13,4% женщин от основного заболевания и 13,1% от сопутствующей неонкологической патологии. Смерть от основного заболевания наступила в сроки от 13 до 123 мес. Средняя продолжительность жизни составила $59,14 \pm 15,32$ мес.

В результате факторного анализа нами изучена выживаемость больных медулярным раком молочной железы в зависимости от характера границ опухоли, выраженности круглоклеточной инфильтрации, наличия метастазов в регионарных лимфоузлах и наличия прорастания капсулы лимфоузла метастазом и некоторые другие морфологические прогностические признаки. Оценивая выживаемость больных медулярным раком молочной железы в зависимости от характера границ опухоли (табл. 1), мы установили, что при нечетких границах опухоли она ниже, чем в группе больных с четкими границами опухоли, и на уровне 5-летней выживаемости составляет $76,7 \pm 10,4$ и $88,8 \pm 5,4\%$ соответственно ($p < 0,05$).

При изучении выживаемости больных в зависимости от выраженности круглоклеточной инфильтрации опухоли (табл. 2) получены данные о том, что при выраженной лимфоидной инфильтрации в опухолях выживаемость у больных выше, чем при умеренной круглоклеточной инфильтрации, и составляет на уровне 5 лет $92,2 \pm 4,4$ и $57,1 \pm 10,5\%$ соответственно ($p < 0,05$).

Отмечены значительные различия в показателях выживаемости больных медулярным раком в зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфоузлах (табл. 3). Так, выживаемость больных с регионарными метастазами на уровне 5 лет составляла $68,8 \pm 11,3\%$, а больных с непораженными лимфоузлами — $94,5 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$).

Выживаемость больных с метастазами в регионарных лимфоузлах, но без прорастания капсулы узла метастазом была значительно выше, чем у тех больных, у которых

Таблица 1

Table 1

Выживаемость больных медулярным раком в зависимости от характера границ опухоли
Survival in medullary cancer with respect to tumor borderline

Продолжительность наблюдения, годы	Выживаемость, %	
	четкие границы	нечеткие границы
1	100,0	100,0
3	100,0	$92,4 \pm 4,2$
5	$88,8 \pm 5,4$	$76,7 \pm 10,4$
7	$88,8 \pm 5,4$	$67,4 \pm 12,5$
10	$88,8 \pm 5,4$	$33,8 \pm 14,8$
Более 10 / More than 10	$88,8 \pm 5,4$	$33,8 \pm 16,8$
Years of follow-up	clear-cut borderline	unclear-cut borderline
	Percentage of survival	

Таблица 2

Table 2

Выживаемость больных медулярным раком в зависимости от выраженности круглоклеточной инфильтрации
Survival in medullary cancer with respect to degree of round-cell infiltration

Продолжительность наблюдения, годы	Выживаемость, %	
	выраженная инфильтрация	умеренная инфильтрация
1	100,0	100,0
3	$95,4 \pm 3,2$	$92,2 \pm 4,2$
5	$92,2 \pm 4,4$	$57,1 \pm 10,5$
7	$92,2 \pm 4,4$	$19,0 \pm 12,1$
10	$85,8 \pm 7,4$	—
Более 10 / More than 10	$85,8 \pm 7,4$	—
Years of follow-up	marked infiltration	moderate infiltration
	Percentage of survival	

26.5% died within the follow-up; of these deaths 13.4% were from principal disease and 13.1% from concurrent non-cancer pathology. Deaths from cancer occurred within 13 to 123 months. Mean life time was 59.14 ± 15.32 months.

We performed factorial analysis to assess survival of medullary breast cancer patients with respect to tumor borderlines, degree of round-cell infiltration, regional lymph node metastasis, metastatic involvement of lymph node capsule and some other morphological prognostic characteristics. Survival in medullary breast cancer was lower in cases with unclear-cut tumor borderlines as compared to those

Таблица 3

Table 3

Выживаемость больных медуллярным раком в зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфоузлах

Survival in medullary cancer with respect to regional lymph node status

Продолжительность наблюдения, годы	Выживаемость, %	
	отсутствие метастазов	наличие метастазов
1	100,0	100,0
3	94,4±3,8	91,7±8,0
5	94,4±3,8	68,8±11,3
7	94,4±3,8	53,5±15,0
10	86,6±8,3	53,5±15,0
Более 10 / More than 10	86,6±8,3	53,5±15,0
Years of follow-up	node-positive cases	node-negative cases
	Percentage of survival	

капсула узла проросла метастазом (табл. 4), и на уровне 5-летней выживаемости составляла 87,5±11,7 и 52,1±10,3% соответственно ($p<0,005$).

Заключение. В клинической картине медуллярного рака молочной железы благоприятным прогностическим признаком является то, что при пальпации регионарные лимфоузлы определяются крайне редко. Морфологически благоприятными прогностическими признаками можно с уверенностью назвать четкие границы опухоли, редкое регионарное метастазирование, выраженную круглоклеточную инфильтрацию и отсутствие прорастания капсулы пораженного узла метастазом. Менее благоприятными, но значительными факторами — отсутствие инвазии опухолевых клеток в сосуды, наличие крупных полиморфных клеток с гиперхроматозом ядер, отсутствие фиброза, гиалиноза, эластоа стромы и отсутствие некрозов в опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ермилова В. Д. // Арх. пат. — 1980. — № 4. — С. 13—19.
2. Летагин В. П., Лактионов К. П., Ермилова В. Д. и др. Редкие формы рака молочной железы. — М., 1995. — С. 148.
3. Трапезников Н. Н., Летагин В. П., Алиев Д. А. Лечение опухолей молочной железы. — М., 1989. — С. 173.
4. Франк Г. А., Волченко Н. Н. // Сов. мед. — 1986. — № 8. — С. 37—40.
5. Kaplan E. L., Meier P. // J. Amer. Stat. — 1958. — Vol. 53. — P. 457—481.
6. Pedersen L., Holck J., Schiødt T. // Cancer Treat. Rev. — 1989. — Vol. 15, N 1. — P. 53—63.
7. Ponsky J. L., Glicia L., Reynolds S. // J. surg. Oncol. — 1984. — Vol. 25, N 3. — P. 76—78.

Таблица 4

Table 4

Выживаемость больных медуллярным раком в зависимости от наличия прорастания капсулы лимфоузла метастазом

Survival in medullary cancer with respect to metastatic invasion of lymph node capsule

Продолжительность наблюдения, годы	Выживаемость, %	
	выраженная инфильтрация	умеренная инфильтрация
1	100,0	100,0
3	87,5±11,7	100,0
5	87,5±11,7	52,1±10,3
7	87,5±11,7	19,7±11,2
10	87,5±11,7	—
Более 10 / More than 10	87,5±11,7	—
Years of follow-up	marked infiltration	moderate infiltration
	Percentage of survival	

with clear-cut tumors (table 1), the respective 5-year survivals being 76.7±10.4% vs 88.8±5.4% ($p<0.05$).

Patients with marked lymphoid infiltration of tumors had a better survival than cases with moderate infiltration, the respective survivals being 92.2±4.4% vs 57.1±10.5% ($p<0.05$).

There was a marked difference between survivals of cases with and without regional lymph node metastases (table 3): the respective 5-year rates were 68.8±11.3% against 94.5±3.8% ($p<0.05$).

Cases with regional lymph node involvement and no capsule invasion had a much higher survival than those with the capsule invaded by a metastasis (table 4): the respective 5-year rates were 87.5±11.7% and 52.1±10.3% ($p<0.05$).

Conclusion. Rare palpatory detection of regional lymph node metastases in cases with medullary breast cancer is a good prognostic factor. Other good morphological prognostic factors are clear-cut tumor borderline, rare regional metastasis, marked round-cell infiltration and no metastatic involvement of lymph node capsule. Favorable though prognostically less important factors include absence of vascular invasion, presence of large polymorphous cells with nuclear hyperchromatosis, no stromal fibrosis, hyalinosis, elastosis and no tumor necrosis.

8. Patel J. K., Nemato T., Dao T. L. // Ibid. — 1983. — Vol. 24, N 4. — P. 290—291.

9. Stewart F. W. Tumor of the breast. Atlas of tumor pathology. — Washington, 1950. — P. 138—150.

Поступила 28.03.2000 / Submitted 28.03.2000