

СОПРЯЖЕННОСТЬ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ИНФИЛЬТРАТИВНОГО КОМПОНЕНТА ПРОТОВОКОВОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН

Изучено морфологическое строение инфильтрирующего протокового рака (ИПР) молочной железы у 383 больных в возрасте 28–80 лет. Показано, что частота лимфогенного метастазирования линейно возрастает по мере увеличения представительства микроальвеолярных структур (от < 10 % до > 75 % от общего количества разных структур инфильтративного компонента) в инфильтративном компоненте ИПР. Выявленная взаимосвязь не зависит ни от возраста пациентов, ни от проведения неoadъювантной химиотерапии, ни от наличия или отсутствия в опухоли других структур инфильтративного компонента. Выраженное (более 75 %) представительство микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте является прогностическим признаком, указывающим на высокую вероятность наличия лимфогенных метастазов у больных раком молочной железы.

CONJUGATION OF LYMPHOGENOUS METASTATIC SPREAD AND HISTOLOGIC PATTERN OF INFILTRATIVE COMPONENT OF DUCTAL BREAST CANCER

M.V. Zavjalova, V.M. Perelmuter, E.M. Slonimskaya, S.V. Vtorushin, E. Yu. Garbukov, S.A. Gluschenko

Cancer Research Institute, Tomsk, Russia

The morphologic pattern of infiltrative ductal breast cancer (IDBC) in 383 patients aged between 28 and 80 years has been studied. The incidence of lymphogenous metastatic spread has been shown to be increased linearly as microalveolar structures are increased in infiltrative component of IDBC (from <10% to > 75%). The detected relationship depends neither on patients' age nor neoadjuvant chemotherapy and the presence or absence of other structures of infiltrative component in the tumor. The pronounced evidence of microalveolar structures in the infiltrative component is a prognostic factor indicating a high probability of lymphogenous metastases in breast cancer patients.

Выбор адекватной тактики лечения при раке молочной железы (РМЖ) определяется в первую очередь распространенностью местного процесса, характеризующегося состоянием первичного опухолевого очага и зон регионарного лимфооттока, а также факторами прогноза, которые позволяют предполагать возможный исход заболевания [5]. Лимфогенное метастазирование опухоли является одним из наиболее неблагоприятных прогностических критериев при РМЖ [4]. Точная диагностика наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах возможна только при морфологическом исследовании. Однако современная стратегия органосохраняющих оперативных вмешательств нередко ограничивает возможность этого метода [6], в связи с чем возрастает потребность в поисках прогностических признаков лимфогенного метастазирования по параметрам,

определяемым в первичном опухолевом узле, тем более что выполнение трепан-биопсии позволяет провести его полноценное морфологическое исследование уже на этапе диагностики. В частности, представляет интерес изучение прогностической ценности морфологического строения инфильтративного компонента инфильтрирующего протокового рака молочной железы (ИПР).

В настоящее время оценка морфологических особенностей инфильтративного компонента широко используется при определении степени злокачественности инфильтрирующего протокового рака молочной железы по методу, предложенному P. Scarff, H. Bloom и W. Richardson [1]. Сущность метода состоит в определении процентного содержания тубулярных структур в инфильтративном компоненте, числа митозов и клеточного полиморфизма. Степень зло-

качественности считается важным фактором прогноза при РМЖ и ассоциируется, по мнению некоторых авторов, с выраженностью регионарного метастазирования [2]. Недостатком такого подхода является относительная редкость тубулярных структур и митотически активных опухолевых клеток в значительной группе ИПР. По-видимому, этим обстоятельством объясняется нередко обнаруживаемое несоответствие между стандартно определяемой степенью злокачественности и лимфогенным метастазированием при ИПР. В связи с этим остается актуальным поиск информативных морфологических признаков, позволяющих прогнозировать вероятность лимфогенного метастазирования.

Материалы и методы

В исследование были включены 383 больных раком молочной железы $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ в возрасте 28–80 лет (средний возраст $51,2 \pm 10,4$ года), 303 пациенткам было выполнено 2–4 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме CMF или FAC, с последующей радикальной мастэктомией или радикальной резекцией молочной железы, адъювантной химиотерапией, лучевой и антиэстрогенной терапией по показаниям, 80 больным предоперационное лечение не проводилось.

Морфологическому исследованию подвергался операционный материал. Взятые образцы тканей помещались в фиксирующую смесь (96 % спирт и нейтральный формалин в соотношении 10:1). Материал проводился по стандартной методике и заливался в парафин. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Оценивалась ткань макроскопически выявляющихся опухолевых узлов и все аксиллярные лимфатические узлы.

При исследовании инфильтративного компонента рака молочной железы выделяли тубулярные, трабекулярные, микроальвеолярные, солидные структуры, отдельные группы клеток. Представительство микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте оценивалось по трехбалльной системе, где 1 баллом обозначались случаи с наличием микроальвеолярных структур до 10 %, 2 баллами – 50 % микроальвеолярных структур, 3 баллами > 75%. Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ «Statistica 6.0 for Windows». Использовался тест Краскала – Уоллиса, коэффициент корреляции по Спирману, критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение

Поскольку при определении степени злокачественности присутствие тубулярных структур является одним из главных критериев, была изучена частота лимфогенного метастазирования в зависимости от их наличия или отсутствия в инфильтративном компоненте ИПР. Оказалось, что подобной зависимости не существует (Kruskal – Wallis test: $H = 0,311$; $p = 0,577$) (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Частота метастазирования РМЖ в регионарные лимфатические узлы в зависимости от наличия тубулярных структур в инфильтративном компоненте опухоли

Тубулярные структуры	Количество больных, n (%)	
	N -	N +
Отсутствуют (n = 195)	96 (49,2)	99 (50,8)
Присутствуют (n = 105)	50 (47,6)	55 (52,4)

$$\chi^2 = 0,07; p = 0,79$$

Примечание: * (N-) – лимфогенные метастазы отсутствуют; (N+) – наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Иные результаты получены при исследовании зависимости лимфогенного метастазирования от наличия или отсутствия микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте (Kruskal – Wallis test: $H = 11,59$; $p = 0,0007$) (табл. 2)

Т а б л и ц а 2

Частота метастазирования РМЖ в регионарные лимфоузлы в зависимости от наличия микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте опухоли

Микроальвеолярные структуры	Количество больных, n (%)	
	N -	N +
Отсутствуют (n = 97)	60 (61,9)	37 (38,1)
Присутствуют (n = 199)	83 (41,7)	116 (58,3)

$$\chi^2 = 10,6; p = 0,001$$

Отмечено, что частота выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах линейно возрастала по мере увеличения представительства микроальвеолярных структур в опухоли: от менее 10 % до более 75 % от общего количества разных структур инфильтративного компонента (Kruskal – Wallis test: $H = 29,30$; $p = 0,0000$) (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Частота лимфогенного метастазирования в зависимости от представительства микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте опухоли

Выраженность микроальвеолярных структур	Количество больных, n(%)	
	N-	N+
Отсутствуют	61/98 (62,2)	37/98 (37,8)
<10	43/82 (52,4)	39/82 (47,6)
50	31/68 (45,6)	37/68 (54,4)
>75	7/47 (14,9)	40/47 (85,1)

При этом относительная частота встречаемости микроальвеолярных структур и характер их распределения в инфильтративном компоненте опухоли у больных разных возрастных групп были практически одинаковыми. Возраст не оказывал существенного влияния и на частоту лимфогенного метастазирования. Так, при максимальной выраженности микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте опухоли частота выявления метастазов в лимфоузлах была наибольшей во всех возрастных группах (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

Частота лимфогенного метастазирования РМЖ при преобладании микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте (>75 %) у больных разных возрастных групп

Возраст больных	Количество больных, n(%)	
	N-	N+
До 40 лет	1 (20)	4 (80)
40-50 лет	4 (36,4)	7 (63,3)
Старше 50 лет	2 (12,1)	29 (87,9)

Изучено возможное влияние неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) на частоту встречаемости микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте ИПР (табл. 5). Полученные результаты наглядно свидетельствуют о том, что проведение цитостатической терапии в предоперационном режиме никакого значимого влияния на этот параметр не оказывало.

Т а б л и ц а 5

Распределение больных РМЖ с различным представительством микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте опухоли в зависимости от объема предоперационного лечения

Выраженность микроальвеолярных структур	Количество больных, n(%)	
	N-	N+
Отсутствуют	61/98 (62,2)	37/98 (37,8)
<10	43/82 (52,4)	39/82 (47,6)
50	31/68 (45,6)	37/68 (54,4)
>75	7/47 (14,9)	40/47 (85,1)

Кроме этого, мы оценили влияние предоперационной цитостатической терапии на частоту лимфогенного метастазирования у больных РМЖ в зависимости от представительства микроальвеолярных структур в опухоли (табл. 6). Представленные данные позволяют утверждать, что наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах сопряжено с выраженностью микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте ИПР и не зависит от проведения неоадьювантной терапии (соответственно: Kreskas – Wallis test: $H = 11,40$; $p = 0,0097$ и Kreskas – Wallis test: $H = 19,60$; $p = 0,0002$).

Т а б л и ц а 6

Частота лимфогенного метастазирования у больных РМЖ в зависимости от объема предоперационного лечения и выраженности микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте опухоли

Выраженность микроальвеолярных структур	Количество больных, n(%)			
	Предоперационная химиотерапия			
	не проводилась		проводилась	
	N-	N+	N-	N+
Отсутствуют	12/17 (70,6)	5/17 (29,4)	49/81 (60,5)	32/81 (39,5)
<10	7/14 (50)	7/14 (50)	35/67 (52,2)	32/67 (47,8)
50	7/11 (63,6)	4/11 (36,4)	23/55 (41,8)	32/55 (58,1)
>75	0/0	8/8 (100)	7/38 (18,4)	31/38 (81,6)

Наконец, было проанализировано значение присутствия различных структур инфильтративного компонента РМЖ для выявления зависимости между выраженностью микроальвеолярных структур и частотой лимфогенного метастазирования. Оказалось, что связь лимфогенного метастазирования с представительством микроальвеолярных структур не зависит от наличия или отсутствия других структур инфильтративного компонента (табл. 7).

Из 383 больных РМЖ, включенных в исследование, у 98 пациентов в инфильтративном компоненте опухоли микроальвеолярные структуры отсутствовали, у 82 составляли менее 10 % инфильтративного компонента, у 68 – около 50 %, в 47 наблюдениях – более 75 %. Анализ абсолютного и относительного риска развития лимфогенного метастазирования показал, что имеется отчетливое линейное увеличение этих параметров по мере возрастания представительства микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте опухолевой ткани (табл. 8). Значения доверительного интервала свидетельствуют о том,

что только при представительстве микроальвеолярных структур более 75% высокий относительный риск развития лимфогенных метастазов является достоверным [8].

Т а б л и ц а 7

Влияние присутствия различных вариантов инфильтративного компонента РМЖ на зависимость между выраженностью микроальвеолярных структур и частотой лимфогенного метастазирования (значения теста Краскала – Уоллиса)

Варианты инфильтративного компонента ИПР	Наличие структур	Отсутствие структур
Тубулярные	H (3, N = 104) = 12,364 P = 0,0062	H (3, N = 191) = 23,098 P = 0,0000
Трабекулярные	H (3, N = 86) = 8,563 p = 0,0357	H (3, N = 209) = 22,757 P = 0,0000
Солидные	H (3, N = 150) = 21,537 p = 0,0001	H (3, N = 188) = 14,465 P = 0,0023
Группы клеток	H (3, N = 145) = 13,072 p = 0,0045	H (3, N = 150) = 21,537 p = 0,0001

Т а б л и ц а 8

Риск развития лимфогенного метастазирования в зависимости от представительства микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте опухоли

Выраженность микроальвеолярных структур	Риск развития лимфогенных метастазов	
	Относительный риск	Доверительный интервал
<10	1,26	0,79 ÷ 1,77
50	1,44	1,03 ÷ 2,03
>75	2,25	1,71 ÷ 2,99

Таким образом, полученные нами данные позволяют полагать, что частота лимфогенного метастазирования линейно возрастает по мере увеличения представительства микроальвеолярных структур (от < 10% до > 75% от общего количества разных структур инфильтративного компонента) в инфильтративном компоненте ИПР. Выявленная взаимосвязь не зависит от возраста пациентов, проведения неоадьювантной химиотерапии, наличия или отсутствия в опухоли других структур инфильтративного компонента. Выраженное (более 75%) представительство микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте является прогностическим признаком, указывающим на высокую вероятность наличия лимфогенных метастазов у больных раком молочной железы.

Обнаруженная закономерность имеет теоретическое значение, поскольку позволяет предположить, что гено- и фенотипические особенности клеток, способных строить микроальвеолярные структуры с большей вероятностью, чем клетки других структур, сопряжены с гено- и фенотипом клеток, формирующих лимфогенные метастазы. Нужно учитывать, что существует значительная группа злокачественных новообразований без микроальвеолярных структур в инфильтративном компоненте, но со способностью к лимфогенному метастазированию. Быть может, следует думать о различных механизмах лимфогенного метастазирования: связанного и не связанного с микроальвеолярными структурами. В связи этим можно ожидать, что прицельное изучение генетических и экспрессионных маркеров клеток микроальвеолярных структур позволит понять механизм одного из указанных вариантов лимфогенного метастазирования. Использование предлагаемого подхода, возможно, позволит понять причину наличия связи между лимфогенным и гематогенным метастазированием. В практическом отношении молекулярно-генетические исследования клеток микроальвеолярных структур позволят уточнить прогностические признаки лимфогенного метастазирования и обосновать новые подходы терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волченко Н.Н. Морфологические факторы прогноза при раке молочной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998. 23 с.
2. Лобода В.И. Прогностическое значение степени злокачественности рака молочной железы // Клиническая онкология. 1985. № 5. С. 37–40.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа Сфера, 2006. 312 с.
4. Семглазов В.Ф. Общие рекомендации по адьювантному лечению рака молочной железы (Сан-Галлен, 2005) // Материалы IX Российского онкологического конгресса. М., 2005. С. 45–50.
5. Тюлядин С.А. Системная терапия операбельного рака молочной железы // Практическая онкология. 2002. Т. 3, № 1. С. 29–37.
6. Voordeckers M., Vinh-Hung V., Van de Steene J. et al. The lymph node ratio as prognostic factor node-positive breast cancer // Radiother. Oncol. 2004. Vol. 70, № 3. P. 225–230.

Поступила 2.09.05