

УДК 618.19-006.6-037:577.1702

А.Т. Амирасланов¹, Х.К. Мурадов², А.Г. Велиева¹**ВЛИЯНИЕ ЭНДОКРИННО-КЛЕТОЧНОГО КОМПОНЕНТА НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ГОРМОНПРОДУЦИРУЮЩЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**¹Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра онкологии, Баку²Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Баку**Контактная информация:**

Велиева Азигат Ганимат гызы, аспирант кафедры онкологии

адрес: AZ1073, Азербайджанская Республика, г. Баку, Ясамальский р-н, ул. Заида Халилова, 523-й квартал, д. 1, кв. 9; **тел.** +(99450)371-27-01;**e-mail:** ladymed77@hotmail.com

Статья поступила: 23.07.2010, принята к печати 16.09.2010.

Резюме

Гормональный статус гормонпродуцирующего рака молочной железы по результатам наших исследований имеет выраженное клиническое, диагностическое и прогностическое значение. Учитывая значительное влияние эндокринного компонента на течение процесса, целесообразно рассматривать его как диагностический и прогностический критерий, определяющий, в свою очередь, соответствующую тактику лечения.

Ключевые слова: гормонпродуцирующий рак молочной железы, эндокринно-клеточный компонент, апудоциты.А.Т. Amiraslanov¹, H.K. Muradov², H.Q. Veliyeva¹**THE INFLUENCE OF ENDOCRINE-CELL COMPONENT ON BEHAVIOR AND PROGNOSIS OF HORMONE PRODUCING BREAST CANCER**¹Azerbaijan Medical University, chief of department of oncology, Baku²Azerbaijan Medical University, department of histology, cytology and embryology, Baku**Abstract**

Morphological structure and hormonal status of hormone producing breast cancer have a big role in clinical behavior and prognosis of disease. That's why it's important to estimate the endocrine component as a diagnostic and prognostic criteria that determines the strategy of following treatment.

Key words: hormone producing breast cancer, endocrine-cell component, apud cells.**Введение**

Рак молочной железы и по сей день занимает ведущее место среди злокачественных опухолей у женщин и является наиболее частой причиной смертности от онкологических заболеваний у женского населения [3; 7]. Несмотря на широкий спектр проведенных исследований и большое количество опубликованных работ по этой теме, особенности некоторых вариантов РМЖ, их течение, лечение и прогноз требуют дальнейшего детального изучения [1; 2; 10]. Одной из наименее областей в онкологии, в том числе в онкологии молочной железы, являются опухоли, содержащие эндокринно-клеточный компонент или гормонпродуцирующие опухоли [5; 6; 8]. В настоящее время определяется роль нейроэндокринных медиаторов в этиопатогенезе, диагностике, лечении и прогнозе РМЖ [9; 10; 12]. С онкологической точки зрения наибольший интерес представляет секреция таких веществ, как серотонин, мелатонин, гистамин, катехоламины, гастрин, адреналин и норадреналин, соматотропный гормон, инсулин, глюкагон, кальцитонин и др [1; 4; 7; 11; 12]. Эти опухоли и стали объектом исследования в нашей работе.

Цель исследования: изучение влияния гормонального статуса на течение и прогноз гормонпродуцирующего рака молочной железы (ГПРМЖ)

Материалы и методы

Нами был изучен архивный материал от 739 больных, в период 1995–2005 гг. получивших оперативное лечение по поводу РМЖ (проведено гистоло-

гическое, гистохимическое и электронно-микроскопическое исследование). Были применены следующие цитологические, гистологические, гистохимические и электронно-микроскопические методы исследования: гематоксилин-эозиновая реакция; гематоксилин-пикрофуксиновая реакция по методу Ван-Гизона; метиленовый синий-эозин; буферилированный 0,05%-ый тионин; уранафинная реакция, общее определение клеток с пара-эндокринными свойствами; аргирофильная реакция по методу Гримелиуса, определение пара-эндокринных клеток, секретирующих олигопептиды; аргентафинная реакция Masson-Hamperl; усовершенствованная паральдегид-фуксиновая реакция, определение синхронной секреции олигопептидов и аминов; комплексная аргенто-альдегид-фуксиновая реакция для определения глюкагона, гастрин и инсулина; полихромная гистохимическая реакция после фиксации в растворе бихромата, определение адреналин, норадреналин, гистамин и серотонин секретирующих клеток; электронная микроскопия ультратонких (450–470 нм) срезов параэндокринных клеток после контрастирования в растворах нитрата свинца и уранилацетата, парафинизации в эпохах, фиксации в глицераль-альдегиде и 8-оксиде осмия.

Светооптическая микроскопия проводилась на микроскопах «Amplival» и «Nu-2E» («Karl Zeiss», Германия), электронная микроскопия – на микроскопе «JEM-100S» («JEOL», Япония). При измерении и подсчете использованы стандартные окулярные сетки, линейки, шкалы (ЛОМО, Санкт-Петербург), а также прозрачные целлоидиновые шкалы, накладывающиеся на электронно-микроскопические фотографии.

Для непараметрических показателей применены соответствующие методы корреляционной статистики, найдены коэффициент Пирсона (χ^2) на уровне достоверности ($R=0,95$).

Результаты и обсуждение

При исследовании материалов 128 больных ($17,32 \pm 1,4\%$) обнаружен эндокринно-клеточный компонент, что позволило отнести их в группу гормон-продуцирующего рака. В контрольную группу вошли 611 больных ($82,7 \pm 1,4\%$), опухоли которых не содержали секреторного компонента. Согласно превалирующему гормональному статусу опухолевой ткани нами были выявлены следующие гормонпродуцирующие варианты РМЖ:

- с преимущественной секрецией аминов (21 больная; $16,4 \pm 3,3\%$);
- с преимущественной секрецией олигопептидов (83 больные; $64,8 \pm 4,2\%$);
- со смешанной секрецией аминов и олигопептидов (24 больные; $18,8 \pm 3,4\%$).

У 6 ($28,6 \pm 9,9\%$) пациенток с аминокллеточным РМЖ заболевание выявлено в I стадии, у 14 ($66,7 \pm 10,3\%$) – во II клинической стадии и только у одной пациентки ($4,8 \pm 4,6\%$) – в III клинической стадии. Эти данные значительно отличались от аналогичных в контрольной группе ($\chi^2=11,9$; $p<0,01$).

В группе больных со смешанной секрецией гормонов в опухоли распределение по клиническим стадиям мало отличалось от таковых в контрольной группе: у 3 ($12,5 \pm 6,8\%$) больных процесс обнаружен в I стадии, у 15 ($62,5 \pm 9,9\%$) – во II клинической стадии, у 6 ($25,0 \pm 8,8\%$) – в III стадии ($\chi^2=14,9$; $p<0,05$). Среди больных с олигопептидпродуцирующим вариантом ГПРМЖ всего лишь у 1 ($1,2 \pm 1,2\%$) пациентки рак обнаружен в I стадии. 36 ($43,4 \pm 5,4\%$) из них обратились во II стадии и 46 ($55,4 \pm 5,5\%$) – в III стадии заболевания. Как видно из полученных результатов, основная доля пациенток приходится на II-III стадии, что достоверно отличается от данных, полученных в контрольной группе больных ($\chi^2=14,5$; $p<0,001$).

С помощью гистохимического и электронно-микроскопического исследования нами были выявлены патогномичные признаки отдельных вариантов ГПРМЖ. Решающими диагностическими критериями гормонпродуцирующих вариантов РМЖ являются уран-позитивность, избирательное окрашивание солями серебра, наличие нейроэндокринных секреторных гранул. Естественной необходимостью является определение гормонального статуса опухоли, т.е., выявление конкретных гормональных соединений, секретируемых опухолевыми клетками.

Среди ГПРМЖ в нашем исследовании были выявлены следующие гистологические типы: неинfiltrативный рак – 21 случай ($16,4 \pm 3,3\%$); инfiltrативный протоковый рак – 24 случая ($18,8 \pm 3,3\%$); инfiltrативный дольковый рак – 36 случаев ($28,1 \pm 4,0\%$); инfiltrативный протоково-дольковый рак – 47 случаев ($36,7 \pm 4,3\%$).

В ткани неинfiltrативного рака молочной железы большинство составляют аргентаффинные апудоциты, секретирующие биологические амины (рис. 1 и 2).

Инfiltrативно-протоковый рак с эндокринно-клеточным компонентом содержит как аргентаффинные, так и аргирофильные клетки. Гистохимическое исследование и электронная микроскопия выявили секрецию этими клетками биогенных ами-

нов наряду с выработкой олигопептидов. В гормон-продуцирующем дольковом и протоково-дольковом раке были обнаружены только аргирофильные апудоциты, секретирующие олигопептиды (рис. 3 и 4).

Анализируя цитологические, гистологические, гистохимические и электронно-микроскопические особенности эндокринно-клеточного РМЖ, мы выявили два принципиальных варианта специализации опухолевых клеток:

1. Моноспециализированные опухолевые апудоциты. Они обладают определенными гистохимическими и электронно-микроскопическими структурными и функциональными особенностями, отличными от других параметров специализации.
2. Мультиспециализированные (сочетанные) опухолевые апудоциты (апудоцитарно-неапудоцитарные специализированные клетки). Эти клетки выполняют как параэндокринную, так и железистую, слизисто-эндокринную и др. функции.

Эндокринно-клеточный опухолевый компонент чаще встречается при тех гистотипах РМЖ, для которых характерно наличие различных популяций опухолевых клеток. Поэтому мы считаем целесообразным применение специальных методов анализа с целью обнаружения секреторного компонента в опухолях с клетками разных типов.

Использованные нами гистохимические и электронно-микроскопические критерии деятельности выявили в ткани РМЖ паракринные, эндокринные, нейрокринные, амфикринные, аутокринные и, возможно, интракринные механизмы контроля гомеостаза. Данный контроль осуществляется посредством секреции следующих веществ:

1. Пептиды:
 - глюкагон,
 - гастрин,
 - инсулин
2. Амины:
 - серотонин,
 - гистамин,
 - адреналин,
 - норадреналин
3. Пептиды и амины:
 - синхронная секреция различных гормонов

Доказана зависимость метастатического потенциала опухоли от её гормонального статуса.

Аргирофильные апудоцитарные опухоли характеризуются наличием секреторных гранул пептидной ультраструктуры. Выявление аргентаффинных клеток в опухолевой паренхиме указывает на преобладание секреторных гранул типа аминов.

Исследования показали, что аргирофильная субпопуляция, ввиду активизации процессов пролиферации, оказывает стимулирующее действие на течение злокачественного процесса, повышая его метастатическую агрессивность.

Опухоли с преобладанием аргентаффинного компонента обладают более низким потенциалом метастазирования и рецидивирования.

Обнаруженная корреляция может считаться новым фактором взаимосвязи гормонального статуса опухоли и её рецидивирования. В контрольной группе больных частота рецидивов составила $36,5 \pm 1,9\%$, метастазов $57,9 \pm 2,0\%$ случаев.

Так называемый «аминный профиль» РМЖ снижает рецидивирование ($9,5 \pm 6,4\%$; $\chi^2=5,32$; $p<0,05$) и метастазирование: ($23,8 \pm 9,3\%$; $\chi^2=9,64$; $p<0,01$).

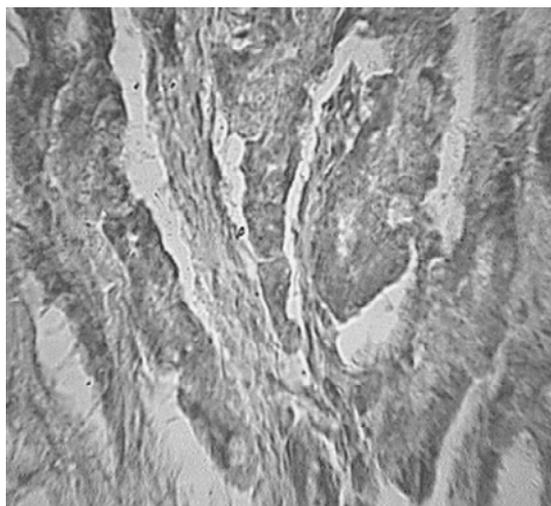


Рис. 1. Гистохимическая картина аминокпро-
дуцирующего РМЖ.

Окр.: Аргентаффинные опухолевые
клетки при реакции Masson-Hampfel
Ув.: об. 10, ок. 10.

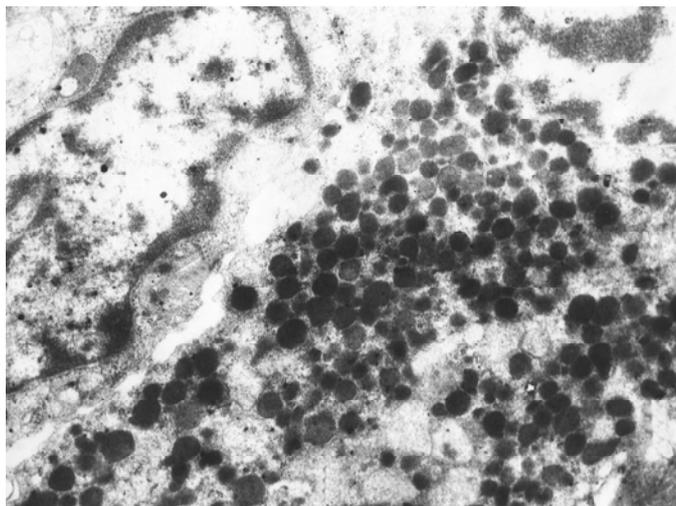


Рис 2. Электронная микроскопия аминокпро-
дуцирующего РМЖ. В апудоцитах определяются секреторные гра-
нулы и митохондрии с отечным матриксом.
Увеличение: $\times 20\ 000$

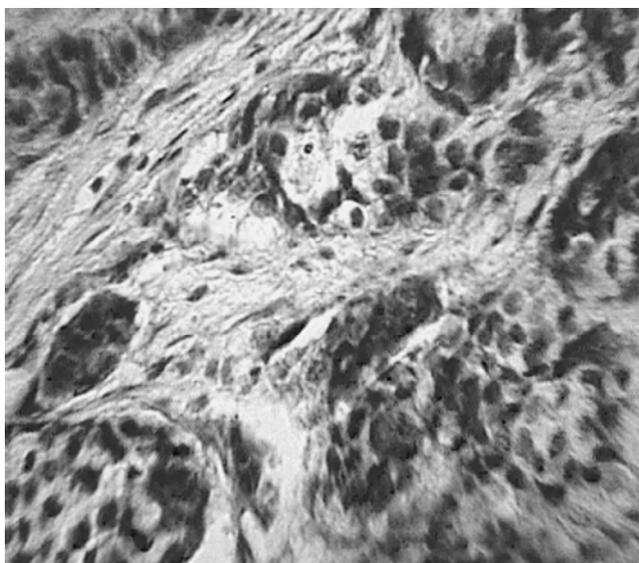


Рис. 3. Гистохимическая картина олигопептидпро-
дуцирующего РМЖ.

Окр: аргирофильная реакция по Гримелиусу
Увеличение: ок. 12,5; об. 40.

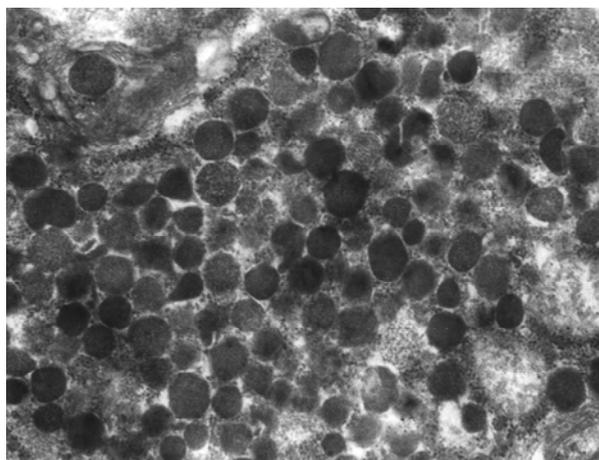


Рис. 4. Электронная микроскопия олигопептид-
продуцирующего РМЖ. Секреторные гранулы вы-
деляются в матриксе в виде зернистых и осмо-
фильных субстанций.
Увеличение: $\times 20\ 000$

Наоборот, «олигопептидный профиль» опухоли активирует как метастазирование ($60,2 \pm 5,4\%$; $\chi^2=0,16$; $p>0,05$), так и рецидивирование ($42,2 \pm 5,4\%$; $\chi^2=1,01$; $p>0,05$) опухоли.

Показатели рецидивирования ($16,7 \pm 7,6\%$; $\chi^2=3,95$; $p<0,05$) и метастазирования ($33,3 \pm 9,6\%$; $\chi^2=5,70$; $p<0,05$) в группе опухолей со смешанной секрецией не сильно отличались от таковых в контрольной группе.

Проведена комплексная оценка результатов лечения ГПРМЖ. В нашем исследовании все эти больные получили лечение, аналогичное таковому в контрольной группе, с учетом стадии, гистотипа, морфологической градации и т.д.

Однако непосредственное влияние гормонального статуса опухоли на течение и прогноз заболевания позволяет сделать выводы о необходимости коррекции тактики лечения таких новообразований.

Так, при аминосекретирующем ГПРМЖ стандартные схемы терапии, основанные на основных клинико-морфологических показателях, полностью себя оправдывают.

В то же время ГПРМЖ с превалирующей секрецией олигопептидов требует применения всего арсенала комплексной терапии даже на ранней стадии процесса.

5-летняя выживаемость больных рассчитана по методу Каплан-Майер. Она отличалась в группах больных с ГПРМЖ различного гормонального статуса. Так, 5-летняя выживаемость больных РМЖ с превалирующей секрецией аминов составила $66,7 \pm 10,3\%$, в группе опухолей со смешанной секрецией – $58,3 \pm 10,1\%$ и, наконец, в группе опухолей с преимущественной секрецией олигопептидов – $53,0 \pm 5,5\%$. В контрольной группе этот показатель составил $51,3 \pm 2,0\%$.

Изучена также 5-летняя безрецидивная (без признаков заболевания) выживаемость больных в зависимости от гормонального статуса опухоли. Если в группе контроля она составила $40,1 \pm 2,0\%$, то в группе с аминопродуцирующим ГПРМЖ она составила $57,1 \pm 10,8\%$, при олигопептидной секреции – $41,0 \pm 5,4\%$, у больных с равноценной секрецией аминов и олигопептидов – $50,0 \pm 10,2\%$.

Заключение

Морфофункциональный статус гормонпродуцирующего РМЖ является важным диагностическим и прогностическим критерием заболевания, что доказывает целесообразность определения гормонального статуса данных опухолей для коррекции тактики лечения у улучшения прогностических показателей.

Литература

1. Adegbola T., Connolly C., Mortimer G. Small cell neuroendocrine carcinoma of the breast: a report of three cases and review of the literature. *J Clin Pathol* 58:775-778, 2005.
2. Ajisaka H., Maeda K., Miwa A. et al. Breast cancer with endocrine differentiation: report of two cases showing different histologic patterns. *Surg Today* 33:909-912, 2003.
3. Ando H., Maeda S., Kameoka N. et al. A case of primary carcinoid tumor of the breast. *J Jpn Surg Assoc* 2006; 67:763-7 (in Japanese with English abstract).
4. Bergman S., Hoda S., Geisinger K. et al. E-cadherin-negative primary small cell carcinoma of the breast. Report of a case and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 121:117-121, 2004.
5. Bigotti G., Coli A., Butti A. et al. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the breast. *J Exp Clin Cancer Res* 23:691-696, 2004.
6. Fujimato Y., Yagyū R., Murase K. et al. A case of solid neuroendocrine carcinoma of the breast in a 40-year-old woman. *Breast Cancer* 2007; 14:250-3.
7. Joshems L., Tjalma W. Primary small cell neuroendocrine tumour of the breast. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 115:231-233, 2004.
8. Kim J., Lee S., Park J. et al. Extrapulmonary small-cell carcinoma: a single-institution experience. *Jpn J Clin Oncol* 34:250-254, 2004.
9. Mariscal A., Balliu E., Diaz R. et al. Primary oat cell carcinoma of the breast: imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 183: 1169-1171, 2004.
10. Robertson R., Geiger W., Davis N. Carcinoid tumors. *Am Fam Physician* 2006; 74:429-34
11. Sridhar P., Matey P., Aluwihare N. Primary carcinoma of breast with small-cell differentiation. *Breast* 13:149-151, 2004.
12. Upalakalin J., Collins L., Tawa N. et al. Carcinoid tumors in the breast. *Am J Surg* 2006; 191:799-805.