

УДК: 618.19–006.6:615.28

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОПУХОЛИ К НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С МОРФОЛОГИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ ПЕРВИЧНОГО ОПУХОЛЕВОГО УЗЛА ПРИ УНИЦЕНТРИЧЕСКОМ ИНФИЛЬТРИРУЮЩЕМ ПРОТОВОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**М.В. Завьялова, Н.В. Литвяков, Е.Ю. Гарбуков, С.В. Вторушин,
М.Н. Стахеева, О.В. Савенкова, Н.В. Крицкая, В.М. Перельмутер,
Е.М. Слонимская, Н.В. Чердынцева**

*ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»
634009, Россия, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: nvch@oncology.ru*

Исследовался операционный материал от 409 больных 28–80 лет (средний возраст $52,1 \pm 10,6$ года), с уницентрическим инфильтрирующим протоковым раком молочной железы стадии $T_{2-4}N_{0-2}M_0$. Из них 309 больным было выполнено 2–4 курса неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по схемам CMF или CMXeloda (циклофосфан, метотрексат фторурацил или кселода), FAC (фторурацил, адриамицин, циклофосфан), CAF или CAXeloda (циклофосфан, адриамицин, фторурацил или кселода). Эффективность НАХТ оценивалась у 123 больных по критериям ВОЗ с использованием УЗИ и маммографии. Полученные результаты расширяют представления о чувствительности разных структурных компонентов опухоли к НАХТ. Наиболее вероятно, что опухоли с изначально большим числом типов структур менее чувствительны к НАХТ. Судя по результатам оценки непосредственного эффекта терапии, преобладание паренхиматозного компонента в опухоли, наличие микроальвеолярных и трабекулярных структур в инфильтративном компоненте и выраженная воспалительная инфильтрация стромы могут указывать на низкую чувствительность к НАХТ. Степень уменьшения числа опухолевых клеток, экспрессирующих рецепторы к прогестерону, по-видимому, может служить дополнительным параметром оценки повреждающего действия НАХТ.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, критерии оценки эффективности лечения.

RELATIONSHIP BETWEEN TUMOR SENSITIVITY TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY AND HISTOLOGIC PATTERN OF PRIMARY TUMOR IN UNICENTRIC INFILTRATING DUCTAL BREAST CARCINOMA

**M.V. Zavyalova, N.V. Litvyakov, E.Yu. Garbukov, S.V. Vtorushin, M.N. Stakheeva, O.V. Savenkova, N.G. Kritskaya,
V.M. Perelmutter, E.M. Slonimskaya, N.V. Cherdyntseva**

Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, SB RAMS

Surgical specimens from 409 patients aged from 28 to 80 years (median age 52.1 ± 10.6 years) with stage $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ unicentric infiltrating ductal breast carcinoma were investigated. Out of them, there were 309 patients who received 2–4 cycles of neoadjuvant chemotherapy according to the following regimens: CMF or CMXeloda (cyclophosphane, methotrexate, 5-fluorouracil or xeloda), FAC (fluorouracil, adriamycin, cyclophosphane), CAF or CAXeloda (cyclophosphane, adriamycin, fluorouracil or xeloda). The efficacy of neoadjuvant chemotherapy was assessed for 123 patients according to WHO classification using ultrasonography and mammography. The data obtained provide insight on sensitivity of different histologic tumor patterns to neoadjuvant chemotherapy. Tumors with initially large number of structural types are most likely to be less sensitive to neoadjuvant chemotherapy. Considering the results of the assessment of treatment efficacy, predominance of parenchymal components in a tumor, presence of microalveolar structures in infiltrating component and pronounced inflammatory stromal infiltration may indicate a low sensitivity to neoadjuvant chemotherapy. Decrease in the number of tumor cells expressing receptors to progesterone is likely to be an additional parameter of adverse effect of neoadjuvant chemotherapy.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, criteria for treatment efficacy assessment.

Характерными морфологическими признаками «ответа» опухолевой ткани на проводимую химиотерапию являются дистрофические изменения, некроз паренхиматозных элементов, склероз и гиалиноз стромы и, в редких случаях, выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация [2, 4]. По совокупности перечисленных изменений определяют терапевтический патоморфоз, являющийся в настоящее время единственным признанным морфологическим параметром чувствительности опухоли к терапии. Выделяют четыре степени патоморфоза. По данным некоторых авторов, лечебный патоморфоз после химиотерапии при раке молочной железы (РМЖ) определяется у 55 % больных, однако III и IV степень патоморфоза диагностируется только у 11 % [1]. В литературе практически отсутствуют сведения о морфологических параметрах, позволяющих предсказывать чувствительность опухоли к химиотерапии. Имеются лишь сведения о том, что при инфильтрирующем дольковом раке в 80 % случаев отсутствуют даже слабо выраженные изменения на лекарственные воздействия [3].

Целью настоящего исследования является сопоставление чувствительности опухоли к неoadьювантной химиотерапии с морфологическим строением первичного опухолевого узла при уницентрическом инфильтрирующем протоковом раке молочной железы.

Материал и методы

Исследовался операционный материал от 409 больных в возрасте 28–80 лет (в среднем – $52,1 \pm 10,6$ года), с уницентрическим инфильтрирующим протоковым раком молочной железы стадии $T_{2-4}N_{0-2}M_0$. Из них 309 больным было выполнено 2–4 курса неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) по схемам CMF или CMXeloda (циклофосфан, метотрексат 5-фторурацил или кселода), FAC (5-фторурацил, адриамицин, циклофосфан), CAF или CAXeloda (циклофосфан, адриамицин, 5-фторурацил или кселода), 100 пациенткам предоперационного лечения не проводилось.

Эффективность НАХТ определяли по критериям ВОЗ с использованием УЗИ и маммографии. Полной регрессией опухолевого узла считалось 100 % уменьшение опухоли, частичной регрессией – уменьшение более чем

на 50 %, стабилизацией – уменьшение менее чем на 50 % или его отсутствие и прогрессией – увеличение опухолевого узла. У 175 больных менструальная функция была сохранена, у 234 пациенток наблюдалась менопауза. Объем хирургического вмешательства соответствовал радикальной мастэктомии или радикальной резекции молочной железы.

Морфологическому исследованию подвергалась ткань первичных опухолевых узлов и все аксиллярные лимфатические узлы. Диагноз рака молочной железы устанавливался согласно классификации ВОЗ (2003). В инфильтративном компоненте РМЖ оценивались тубулярные, трабекулярные, микроальвеолярные, солидные структуры, группы клеток, указывалось общее количество разных типов структур в каждом случае. Выраженность воспалительной инфильтрации стромы опухоли оценивалась по трехбалльной системе (1 балл – слабо выраженная, 2 балла – умеренно выраженная, 3 балла – резко выраженная). Выраженность стромы оценивалась по процентному соотношению паренхиматозного и волокнистого компонента, где 1 баллом обозначали слабую выраженность стромы (паренхимы 70 % и более), 2 баллами – умеренную выраженность стромы (паренхимы 69–10 %), 3 баллами – случаи с резко выраженной стромой (паренхимы менее 10 %). Гиалиноз в строме оценивали по трехбалльной системе (1 балл – слабо выраженный, 2 балла – умеренно выраженный, 3 балла – резко выраженный). Иммуногистохимическое исследование проводили по стандартной методике. При исследовании рецепторного статуса применяли антитела фирмы «Dako» к рецепторам эстрогена (клон 1D5¹, готовые к применению, мышиные), к рецепторам прогестерона (клон PgR631¹, готовые к применению, мышиные). Для оценки выраженности экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону определяли процент клеток, имеющих рецепторы, и показатель экспрессии.

Эффективность НАХТ оценивалась у 123 больных, в зависимости от полученного ответа пациентки были разделены на 2 группы: 1) с полной или частичной регрессией опухоли; 2) со стабилизацией или прогрессией. Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ «Statistica 6.0 for Windows».

После проверки выборок на нормальность распределения применялся дисперсионный анализ, критерий χ^2 , метод логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

Анализ общего количества вариантов структур инфильтративного компонента показал, что у больных с НАХТ и без предоперационной цитостатической терапии частота встречаемости случаев с разным количеством структур была одинаковой (табл. 1).

В то же время исследование данного параметра среди больных с предоперационной терапией показало, что у пациенток с частичной или полной регрессией реже встречались случаи с наличием в инфильтративном компоненте трех и четырех структур в сравнении с группой больных со стабилизацией или прогрессированием (соответственно, три структуры – 32 % и 68 %; $p=0,004$, четыре структуры – 28 % и 72 %; $p=0,0009$) (табл. 2).

В группе пациенток с полной или частичной регрессией реже выявлялись микроальвеолярные структуры по сравнению с больными, у которых эффект был не выражен, – 49 % и 66 % соответственно ($p=0,02$). Подобного же рода закономерность наблюдалась и в отношении трабекулярных структур – 69 % и 85 % соответственно ($p=0,01$) (табл. 3).

Другие морфологические варианты паренхиматозных структур присутствовали приблизительно с одинаковой частотой в сравниваемых группах. Выраженность воспалительной инфильтрации стромы опухоли не различалась у больных с НАХТ и без предоперационной терапии (табл. 4).

Иными были данные, полученные при оценке воспалительной инфильтрации у пациенток с НАХТ в зависимости от полученного эффекта. Оказалось, что умеренно и резко выраженная воспалительная инфильтрация стромы опухоли чаще выявлялась у больных со стабилизацией или прогрессированием в сравнении с группой пациенток с частичной или полной регрессией (соответственно: умеренно выраженная – 66 % и 34 %; $p=0,001$, резко выраженная – 65 % и 35 %; $p=0,03$) (табл. 5).

Сравнение выраженности стромы в группах больных с предоперационной терапией и без

Таблица 1

Характеристика общего количества структур в инфильтративном компоненте опухоли в зависимости от вида лечения

Количество структур	Количество больных	
	Без НАХТ	С НАХТ
1	13/100 (13 %)	48/309 (15 %)
2	26/100 (26 %)	105/309 (35 %)
3	33/100 (33 %)	93/309 (30 %)
4	28/100 (28 %)	63/309 (20 %)
$\chi^2=4,0$; $p=0,26$		

Таблица 2

Зависимость эффекта НАХТ от общего количества структур в инфильтративном компоненте опухоли

Количество структур	Эффект НАХТ		p
	полная или частичная регрессия	стабилизация или прогрессирование	
1	11/21 (52 %)	10/21 (48 %)	0,39
2	22/45 (49 %)	23/45 (51 %)	0,42
3	9/28 (32 %)	19/28 (68 %)	0,004
4	8/28 (28 %)	20/28 (72 %)	0,0009

НАХТ не выявило значимых различий по данному показателю (табл. 6).

Среди больных, получавших предоперационную химиотерапию в группе с эффектом частичной или полной регрессии, по сравнению с пациентками, у которых была стабилизация или прогрессирование, реже наблюдались случаи с умеренно выраженной (38 % против 62 %; $p=0,004$) и со слабо выраженной (40 % против 60 %; $p=0,08$) стромой (табл. 7). Исследование состояния стромы опухоли по выраженности гиалиноза не выявило различий у пациенток с частичной или полной регрессией и со стабилизацией или прогрессированием.

У больных без НАХТ и с НАХТ относительное количество клеток, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам и прогестерону, не различалось: к эстрогенам – $67,0 \pm 26,9$ % и $69,6 \pm 26,0$ % соответственно ($F=0,21$; $p=0,64$); к прогестерону – $67,8 \pm 33,9$ % и $59,2 \pm 30,5$ % ($F=1,3$; $p=0,26$). Процент клеток, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам, не различался в группах пациенток с разным эффектом химио-

Таблица 3

Зависимость эффекта НАХТ от наличия в инфильтративном компоненте опухоли микроальвеолярных и трабекулярных структур

Характеристика опухолевого очага	Эффект НАХТ		p
	Полная или частичная регрессия	Стабилизация или прогрессирование	
Микроальвеолярные структуры			
Нет	26/51 (51 %)	25/72 (34 %)	0,03
Есть	25/51 (49 %)	47/72 (66 %)	0,02
Трабекулярные структуры			
Нет	16/51 (31 %)	11/72 (15 %)	0,01
Есть	35/51 (69 %)	61/72 (85 %)	0,01

Таблица 4

Выраженность воспалительной инфильтрации стромы опухоли у больных РМЖ в сравниваемых группах

Выраженность воспалительной инфильтрации	Количество больных	
	Без НАХТ	С НАХТ
Слабо выражена	51/100 (51 %)	160/309 (51%)
Умеренно выражена	32/100 (32 %)	89/309 (28 %)
Резко выражена	17/100 (17 %)	60/309 (19 %)
$\chi^2 = 0,5; p = 0,78$		

Таблица 5

Зависимость эффекта НАХТ от общей выраженности воспалительной инфильтрации стромы опухоли

Выраженность воспалительной инфильтрации	Эффект НАХТ		p
	Полная или частичная регрессия	Стабилизация или прогрессирование	
Слабо выражена	28/58 (48 %)	30/58 (52 %)	0,33
Умеренно выражена	15/44 (34 %)	29/44 (66 %)	0,001
Резко выражена	7/20 (35 %)	13/20 (65 %)	0,03

Таблица 6

Выраженность стромы опухоли в зависимости от вида проведенного лечения

Выраженность стромы опухоли	Количество больных		p
	Без НАХТ	С НАХТ	
Слабо выражена	24/100 (24 %)	79/309 (25 %)	0,42
Умеренно выражена	59/100 (59 %)	156/309 (51%)	0,10
Резко выражена	17/100 (17 %)	74/309 (24 %)	0,10
$\chi^2 = 2,7; p = 0,25$			

Таблица 7

Зависимость эффекта НАХТ от выраженности стромы опухоли

Выраженность стромы опухоли	Эффект НАХТ		p
	Полная или частичная регрессия	Стабилизация или прогрессирование	
Слабо выражена	10/25 (40%)	15/25 (60%)	0,08
Умеренно выражена	24/62 (38%)	38/62 (62%)	0,004
Резко выражена	16/35 (45%)	19/35 (55%)	0,20

терапии ($F=0,36$; $p=0,55$). В то же время число клеток, экспрессирующих рецепторы к прогестерону, было достоверно ниже в группе больных с частичной или полной регрессией – $42,9 \pm 28,8$ % против $69,7 \pm 26,7$ % соответственно ($F=5,7$; $p=0,02$).

Значимость связи изучаемых морфологических признаков с эффектом НАХТ определяли, используя метод построения логистической регрессии. Применяли вариант расчета, при котором в роли независимых прогностических признаков выступали такие качественные параметры, как наличие микроальвеолярных и трабекулярных структур в инфильтративном компоненте, выраженность стромы и воспалительной инфильтрации. В роли количественного признака использовали общее количество разных вариантов структур в инфильтративном компоненте. Модель имела высокую степень достоверности ($\chi^2=23,3$; $p=0,0001$), с высокой чувствительностью – 90 %, но недостаточной специфичностью – 33 %.

Полученные результаты расширяют представления о чувствительности разных структурных компонентов опухоли к НАХТ. Непосредственный эффект НАХТ, проявляющийся уменьшением объема опухоли, по-видимому, не сопровождается изменением числа типов структур. Об этом говорит одинаковая частота встречаемости случаев с разным количеством отдельных вариантов структур у пациенток без НАХТ и с НАХТ. Наиболее вероятно, что опухоли с изначально большим числом типов структур менее чувствительны к НАХТ. Судя по результатам оценки непосредственного эффекта терапии, преобладание паренхиматозного компонента в опухоли, наличие микроальвеолярных и трабекулярных структур в инфильтративном компоненте и выраженная воспалительная ин-

фильтрация стромы могут указывать на низкую чувствительность к НАХТ. Степень уменьшения процента опухолевых клеток, экспрессирующих рецепторы к прогестерону, по-видимому, может служить дополнительным параметром оценки повреждающего действия НАХТ. Имеется перспектива выявления новых морфологических признаков терапевтического патоморфоза при инфильтрирующем протоковом раке молочной железы. Можно полагать, что ряд морфологических параметров, характеризующих особенности строения первичного опухолевого очага при инфильтрирующем протоковом раке, следует рассматривать в качестве предсказательных маркеров и использовать эти данные уже на этапе планирования НАХТ у больных с операбельным раком молочной железы.

Работа выполнена при поддержке интеграционного проекта Сибирского отделения РАМН «Молекулярно-генетические механизмы формирования и прогрессии рака молочной железы: разработка критериев риска, прогноза клинического течения и чувствительности к химиотерапии на основании информативных маркеров опухоли и организма» и гранта Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (проект №06/1127 от 04.09.07).

ЛИТЕРАТУРА

1. Волченко Н.Н. Морфологические факторы прогноза при раке молочной железы // Российский онкологический журнал. 2000. № 3. С. 49–53.
2. Голубев О.А. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика сосудистого компонента коммуникационных систем в центральных и периферических зонах опухолевых узлов рака молочной железы до и после лучевой терапии // Архив патологии. 2001. № 5. С. 23–25.
3. Семглазов В.Ф., Канаев С.В., Бугрова И.Л., Власов А.Н. Оценка эффективности адъювантной системной терапии в органосохраняющем лечении рака молочной железы T₁₋₂N₀M₀ // Вопросы онкологии. 1999. Т. 45, № 5. С. 516–519.
4. Франк Г.А., Волченко Н.Н., Борисов В.И. Химиотерапевтический патоморфоз рака молочной железы // Советская медицина. 1990. № 11. С. 14–17.

Поступила 3.07.08