

СВЯЗЬ ГЕМАТОГЕННОЙ ДИССЕМИНАЦИИ С ЛИМФОГЕННЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Телегина Н.С.¹, Брагина О.Д.², Христенко К.Ю.¹, Завьялова М.В.^{1,2}, Вторушин С.В.^{1,2}, Перельмутер В.М.^{1,2}, Слонимская Е.М.^{1,2}, Денисов Е.В.², Чердынцева Н.В.^{1,2}

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Изучалось течение заболевания у 114 больных инвазивным протоковым раком молочной железы стадии T₁₋₄N₀₋₃M₀, проходивших комбинированное лечение в отделении общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН (г. Томск) в период с 2000 по 2007 г. Выявлены дополнительные данные, имеющие значение для прогнозирования развития гематогенной диссеминации у больных с разными молекулярно-генетическими типами рака молочной железы. Прогнозировать этот неблагоприятный вариант течения опухолевого процесса на основании сведений о поражении регионарных лимфатических узлов возможно лишь при трижды негативном раке молочной железы, причем только у пациенток, находящихся в состоянии менопаузы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, молекулярно-генетические типы, лимфогенное метастазирование, гематогенное метастазирование.

Введение

Гематогенная диссеминация опухолевого процесса во многом определяет продолжительность и качество жизни женщин, страдающих раком молочной железы (РМЖ). В связи с этим основные усилия современной онкологии направлены на поиск параметров, позволяющих предсказывать риск метастатического поражения отдаленных органов с последующим определением адекватной тактики ведения таких пациенток [1, 2].

Одним из наиболее значимых независимых признаков, ассоциированных с высоким риском гематогенной диссеминации, считается метастатическое поражение лимфатических узлов. Однако клинический опыт свидетельствует о том, что далеко не у всех больных с поражением регионарных лимфатических узлов возникает гематогенное метастазирование и нередко прогрессирование заболевания наблюдается при отсутствии лимфогенных метастазов [3].

Подобного рода факты диктуют необходимость дифференцированного подхода к оценке возможного исхода заболевания, в том числе и развития гемато-

генного метастазирования. В настоящее время в качестве такого направления активно используется молекулярно-генетическая классификация рака молочной железы (РМЖ). Известно, что различные молекулярно-генетические типы РМЖ характеризуются своеобразным клиническим течением и, соответственно, исходом процесса. Так, люминальные опухоли имеют более благоприятный вариант развития заболевания и в том числе низкую частоту возникновения как лимфогенных, так и гематогенных метастазов. Напротив, при трижды негативных новообразованиях и при раке с гиперэкспрессией онкопротеина HER2/neu чаще наблюдается метастатическое поражение лимфоузлов и регистрируются низкие показатели выживаемости [4, 5]. Тем не менее очевидно, что, несмотря на общие закономерности, возможны различные варианты развития процесса. Кроме того, в выполненных ранее исследованиях было показано, что на закономерности лимфогенного и гематогенного метастазирования у больных раком молочной железы существенное влияние оказывает состояние менструальной функции пациенток [6].

Цель исследования – изучить сопряженность двух форм опухолевой прогрессии: лимфогенного и гема-

✉ Вторушин Сергей Владимирович, тел. 8 (3822) 52-83-39, e-mail: wtorushin@rambler.ru

тогенного метастазирования в группах больных с разными молекулярно-генетическими типами рака молочной железы.

Материал и методы

В исследование были включены 114 больных инвазивным протоковым раком молочной железы стадии T₁₋₄N₀₋₃M₀ с уницентрической формой роста и односторонним поражением, проходивших комбинированное лечение в отделении общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН (г. Томск) в период с 2000 по 2007 г. Средний возраст пациенток составил (55,9 ± 11,1) года. В 33% случаев менструальная функция была сохранена, в 67% наблюдалась менопауза.

Предоперационного лечения пациентки не получали. Операция выполнялась в объеме радикальной мастэктомии или секторальной резекции молочной железы. По показаниям в послеоперационном периоде больным проводилась химиотерапия по схемам CAF или FAC либо антиэстрогенная терапия.

Морфологическому изучению подвергался операционный материал. Оценивалась ткань первичного опухолевого узла и все удаленные лимфатические узлы. Фиксация и проводка материала осуществлялась по стандартной методике. В препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином в первичной опухоли устанавливался гистологический диагноз рака молочной железы согласно рекомендациям ВОЗ (2003).

Иммуногистохимическое исследование осуществлялось по стандартной методике. Применялись антитела фирмы Dako к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышиные), к рецепторам прогестерона (клон PgR636, RTU, мышиные), к онкопротеину c-erbB-2 (HER2/neu статус) (рабочее разведение 1 : 500, кроличьи), к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышиные).

Оценка экспрессии рецепторов к половым гормонам проводилась количественным методом гистосчета (Histo-Score). При этом подсчитывался процент позитивных клеток и показатель экспрессии в баллах [7].

HER2/neu-негативными считали случаи с отсутствием окрашивания или слабым прерывистым мембранным окрашиванием. К HER2/neu-позитивным относили случаи с интенсивным непрерывным мембранным окрашиванием более чем в 30% клеток. Случаи с умеренным непрерывным мембранным окрашиванием более чем в 30% клеток или интенсивным непрерывным мембранным окрашиванием менее чем в 10% клеток, требующие выявления наличия амплификации гена *HER2/neu* методом FISH или CISH/SISH, не включались в исследование.

Пролиферативная активность в опухоли оценивалась на основании ядерного окрашивания к Ki67 (учи-

тывался процент положительно окрашенных клеток в 10 полях зрения на 1 тыс. клеток при увеличении ×400).

На основании сочетания экспрессии рецепторов к эстрогенам, прогестерону, онкопротеину c-erbB-2 и определения значения экспрессии Ki67 все опухоли подразделялись на четыре молекулярно-генетических типа: люминальный А (позитивная экспрессия рецепторов к эстрогенам, к прогестерону, негативная экспрессия онкопротеина c-erbB-2, экспрессия Ki67 менее 14%), люминальный Б (позитивная экспрессия рецепторов к эстрогенам, к прогестерону, негативная экспрессия онкопротеина c-erbB-2, экспрессия Ki67 более 14%), трижды негативный (негативная экспрессия рецепторов к эстрогенам, к прогестерону, негативная экспрессия онкопротеина c-erbB-2), тип с гиперэкспрессией HER2/neu (негативная экспрессия рецепторов к эстрогенам, к прогестерону, позитивная экспрессия онкопротеина c-erbB-2).

Люминальный А тип рака был обнаружен у 69 (60%) больных, люминальный Б тип у 15 (13%), трижды негативный у 20 (18%), рак с гиперэкспрессией HER2/neu у 10 (9%) пациенток.

В ткани удаленных лимфатических узлов оценивали наличие метастатического поражения, а также подсчитывали общее количество лимфоузлов и число лимфоузлов с метастазами.

Срок наблюдения за больными составил 5 лет.

Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Применялся дисперсионный анализ и критерий χ^2 . Обсуждаются результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией различий при $p < 0,1$.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что лимфогенные метастазы чаще (в 70%) наблюдались при раке молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu в сравнении с люминальными А, люминальными Б и трижды негативными опухолями (табл. 1).

Таблица 1

Частота лимфогенного метастазирования в группах больных с разными молекулярно-генетическими типами рака молочной железы		
Молекулярно-генетический тип	Лимфогенные метастазы (количество больных, абс., %)	
	Нет (N0)	Есть (N+)
Люминальный А	41/69 (60%)	28/69 (40%)
Люминальный Б	9/15 (60%)	6/15 (40%)
Трижды негативный	11/20 (55%)	9/20 (45%)
С гиперэкспрессией	3/10 (30%)	7/10 (70%)

HER2/neu	$p_1 = 0,03$ $p_2 = 0,07$ $p_3 = 0,10$
----------	--

Анализ влияния такого клинического параметра, как состояние менструальной функции, показал, что при люминальном А типе рака молочной железы лимфогенные метастазы наблюдались у 9 (34%) больных с сохраненной менструальной функцией и у 19 пациенток (44%) в менопаузе. При люминальном Б типе, трижды негативном раке и раке с гиперэкспрессией HER2/neu метастатическое поражение в группе больных с сохраненной менструальной функцией либо не встречалось, либо присутствовало в 1 или 2 случаях (табл. 2). Подобного рода данные позволили исследовать особенности лимфогенного метастазирования и оценить возможные связи между лимфогенным и гематогенным метастазированием в этой группе. У пациенток, находящихся в состоянии менопаузы, отмечалась тенденция к более частому возникновению лимфогенного метастазирования при раке с гиперэкспрессией HER2/neu в сравнении со случаями с люминальным А типом РМЖ (табл. 2).

Таблица 2

Молекулярно-генетический тип	Количество больных с лимфогенными метастазами (N+), абс., %	
	Менструальная функция сохранена	Менопауза
	Люминальный А	9/26 (34%)
Люминальный Б	0/5 (0%)	6/10 (60%)
Трижды негативный	1/4 (25%)	8/16 (50%)
С гиперэкспрессией HER2/neu	2/3 (67%)	5/7 (71%)
		$p_1 = 0,09$

Трижды негативный рак характеризовался большей выраженностью лимфогенного метастазирования (здесь и далее будет анализироваться только группа больных, находящихся в состоянии менопаузы), что сопровождалось более частым выявлением случаев с N2-3 в сравнении с люминальным А типом (табл. 3).

Таблица 3

Молекулярно-генетический тип	Выраженность лимфогенного метастазирования (количество больных, а.ч., %)	
	N1	N2-3
	Люминальный А	13/19 (68%)
Люминальный Б	4/6 (67%)	2/6 (33%)
Трижды негативный	2/8 (25%)	6/8 (75%)
С гиперэкспрессией HER2/neu	2/5 (40%)	3/5 (60%)
		$p_1 = 0,02$

Кроме того, у пациенток, находящихся в состоянии менопаузы при раке молочной железы с гиперэкспрессией HER2/neu, выявлялось большее число ($10,0 \pm 9,6$) лимфатических узлов с метастазами в сравнении с люминальным А типом (табл. 4).

Гематогенные метастазы возникали реже при люминальном А типе рака молочной железы в сравнении с люминальным Б, трижды негативным типом и с типом рака молочной железы, характеризующимся гиперэкспрессией HER2/neu (табл. 5).

Таблица 4

Количество лимфатических узлов с метастазами при разных молекулярно-генетических типах рака молочной железы у больных находящихся в состоянии менопаузы	
Молекулярно-генетический тип	Количество лимфоузлов с метастазами, $M \pm SD$
Люминальный А	$3,8 \pm 3,1$ ($n = 19$)
Люминальный Б	$6,2 \pm 5,9$ ($n = 6$)
Трижды негативный	$5,5 \pm 3,2$ ($n = 8$)
С гиперэкспрессией HER2/neu	$10,0 \pm 9,6$ ($n = 5$)

Таблица 5

Гистогенетический тип	Частота гематогенного метастазирования при различных молекулярно-генетических типах рака молочной железы у больных в менопаузе	
	Гематогенные метастазы (количество больных, абс., %)	
	нет (M_0)	есть (M_1)
Люминальный А	40/43 (93,1%)	3/43 (6,9%) $p_2 = 0,05$ $p_3 = 0,04$ $p_4 = 0,02$
Люминальный Б	7/10 (70%)	3/10 (30%)
Трижды негативный	12/16 (75%)	4/16 (25%)
С гиперэкспрессией HER2/neu	5/7 (71,5%)	2/7 (28,5%)

Сопоставление параметров лимфогенного метастазирования с частотой возникновения отдаленной диссеминации опухолевого процесса в группах больных с разными молекулярно-генетическими типами рака молочной железы дало неоднозначные результаты. Так, в группе трижды негативного рака молочной железы гематогенные метастазы возникали чаще при наличии вовлечения в процесс лимфоузлов в сравнении со случаями с отсутствием лимфогенных метастазов (100 и 31% соответственно; $\chi^2 = 6,1$; $p = 0,01$).

Кроме того, в этой же группе наблюдалась зависимость гематогенной диссеминации от выраженности лимфогенного метастазирования. В случаях метастатического поражения отдаленных органов отмечалось большее число пораженных лимфатических

узлов ($7,5 \pm 3,0$), в сравнении со случаями с отсутствием гематогенных метастазов ($3,5 \pm 2,1$; $p = 0,03$).

В группах больных с люминальным А, люминальным Б типом рака молочной железы и с типом, характеризующимся гиперэкспрессией HER2/neu связи между параметрами, характеризующими метастатическое поражение лимфоузлов и частотой гематогенной диссеминации не обнаружено.

Выводы

1. Прогнозировать гематогенное метастазирование на основании сведений о поражении регионарных лимфатических узлов возможно лишь при трижды-негативном раке молочной железы, причем только у пациенток, находящихся в состоянии менопаузы.

2. Прогностически неблагоприятными признаками отдаленной диссеминации опухолевого процесса для больных указанной группы являются наличие и выраженность лимфогенного метастазирования.

Заключение

Проведенное исследование позволило выявить дополнительные данные, имеющие значение для прогнозирования развития гематогенной диссеминации у больных с разными молекулярно-генетическими типами рака молочной железы. Несмотря на то что метастатическое поражение отдаленных органов при люминальном Б, трижды негативном типе и типе с гиперэкспрессией HER2/neu встречается в достаточно большом количестве наблюдений и с приблизительно одинаковой частотой, оно не было связано с параметрами лимфогенного метастазирования. Прогнозировать этот неблагоприятный вариант течения опухолевого процесса на основании сведений о поражении регионарных лимфатических узлов возможно лишь

при трижды негативном раке молочной железы, причем только у пациенток, находящихся в состоянии менопаузы. Все другие варианты требуют дальнейшего изучения и, возможно, поиска дополнительных параметров, позволяющих оценивать риск прогрессирования заболевания.

Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (государственный контракт 16.740.11.0606 и соглашение 8595) и грантов президента Российской Федерации (договор 16.120.11.1259-МК и договор 14.122.13.491-МД).

Литература

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22, № 3s. С. 54–92.
2. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железой // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 4. С. 203–216.
3. Weigelt B., Mackay A., A'hern R. et al. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis // Lancet Oncol. 2010. V. 11, № 4. P. 339–349.
4. Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes // J. Clin. Oncol. 2009. V. 10, № 27 (8). P.1160–1167.
5. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours // Nature. 2000. Vol. 406. P. 747–752.
6. Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Вторушин С.В. и др. Генетические и клинико-патологические особенности рака молочной железы у больных с сохраненной менструальной функцией и в менопаузе // Успехи геронтологии. 2008. Т. 21, №4. С. 643–654.
7. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека: 4-е изд., доп. и перераб. / под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. Казань, 2012. 624 с.

Поступила в редакцию 19.06.2013 г.

Утверждена к печати 09.10.2013 г.

Телегина Надежда Семёновна – ст. лаборант кафедры патологической анатомии СибГМУ (г. Томск).

Брагина Ольга Дмитриевна – аспирант отделения общей онкологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

Христенко Ксения Юрьевна – аспирант кафедры патологической анатомии СибГМУ (г. Томск).

Завьялова Марина Викторовна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой патологической анатомии СибГМУ, ст. науч. сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

Вторушин Сергей Владимирович (✉) – д-р мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии СибГМУ, ст. науч. сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

Перельмутер Владимир Михайлович – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии СибГМУ, руководитель отделения патологической анатомии и цитологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

Слонимская Елена Михайловна – д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии СибГМУ, руководитель отделения общей онкологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

Денисов Евгений Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник отделения иммунологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

Чердынцева Надежда Викторовна – д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии СибГМУ, руководитель отделения иммунологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

✉ Вторушин Сергей Владимирович, тел. 8 (3822) 52-83-39; e-mail: wtorushin@rambler.ru

COMMUNICATION OF HEMATOGENOUS DISSEMINATION FROM LYMPH NODE METASTASIS FOR DIFFERENT MOLECULAR-GENETIC VARIANTS OF BREAST CANCER

Telegina N.S.¹, Bragina O.D.², Khristenko K.Yu.¹, Zavyalova M.V.^{1,2}, Vtorushin S.V.^{1,2}, Perelmuter V.M.^{1,2}, Slonimskaya Ye.M.^{1,2}, Denisov Ye.V.², Cherdyntseva N.V.^{1,2}

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Institute of Oncology, SB RAMS, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

We studied the course of the disease in 114 patients with invasive ductal breast cancer stage T1-4N0-3M0, held a combined treatment at the Department of General Oncology FGBU Cancer Research Institute of Oncology, SB RAMS in the period from 2000 to 2007. Revealed additional information of importance for the prediction of hematogenous dissemination in patients with different molecular-genetic types of breast cancer. Predict this worst-case flow of tumor on the basis of information about the regional lymph nodes is possible only with triple negative breast cancer, and only in patients who are in a state of menopause.

KEY WORDS: breast cancer, molecular-genetic types, lymph node metastasis, hematogenous metastasis.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 6, pp. 62–66

References

1. Aksel E.M., Davidov M.I. *Herald of RONTs of N.N. Blochin of the Russian Academy of Medical Science*, 2011, vol. 22, no. 3s., pp. 54–92 (in Russian).
2. Kuligina E.Sh. *Practical oncology*, 2010, vol. 11, no.4, pp. 203–216 (in Russian).
3. Weigelt B., Mackay A., A'hern R. et al. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.*, 2010, vol. 11, no. 4, pp. 339 – 349.
4. Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J. Clin. Oncol.*, 2009, vol. 10, no. 27 (8), pp. 1160–1167.
5. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000, vol. 406, pp. 747–752.
6. Perelmuter V.M., Zavyalova M.V., Vtorushin S.V. et al. *Successes of gerontology*, 2008, vol. 21, no. 4, pp. 643–654 (in Russian).
7. *Guide to immunohistochemical diagnostics of tumors of the person*. 4 prod. additional and pererab. Ed. S.V. Petrov, N.T. Raykhlin. Kazan, 2012. 624 p. (in Russian).

Telegina Nadezhda S., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Bragina Olga D., Institute of Oncology, SB RAMS, Tomsk, Russian Federation.

Khristenko Ksenia Yu., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Zavyalova Marina V., Siberian State Medical University, Institute of Oncology, SB RAMS, Tomsk, Russian Federation.

Vtorushin Sergey V. (✉), Siberian State Medical University, Institute of Oncology, SB RAMS, Tomsk, Russian Federation.

Perelmuter Vladimir M., Siberian State Medical University, Institute of Oncology, SB RAMS, Tomsk, Russian Federation.

Slonimskaya Yelena M., Siberian State Medical University, Institute of Oncology, SB RAMS, Tomsk, Russian Federation.

Denisov Yevgeny V., Institute of Oncology, SB RAMS, Tomsk, Russian Federation.

Cherdyntseva Nadezhda V., Siberian State Medical University, Institute of Oncology, SB RAMS, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Vtorushin Sergey V.**, Ph. +7-3822-52-83-39; e-mail: wtorushin@rambler.ru