

ОНКОЛОГИЯ

УДК 616.351-006.6-091; 615.84

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ*

В.В. Родионов¹, В.В. Занкин², С.Р. Аюпова¹, Р.М. Алиева¹

¹Ульяновский государственный университет,

²Областной клинический онкологический диспансер, Ульяновск

Целью настоящего ретроспективного исследования явилось изучение влияния ряда клинических и морфологических показателей на вероятность метастатического поражения регионарных лимфоузлов у 163 больных раком молочной железы. Эти показатели включали возраст, локализацию опухоли, традиционные морфологические показатели (размер опухоли, гистологический вариант, степень злокачественности, статус регионарных лимфоузлов, рецепторный статус и HER-2 статус) и новый интегральный морфологический индекс – суммарный балл. Однофакторный регрессионный анализ показал, что только размер опухоли ($p=0,03$) и суммарный балл злокачественности ($p=0,00004$) статистически достоверно предсказывают метастатическое поражение регионарных лимфоузлов.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в регионарные лимфоузлы.

Введение. Научно обоснованная хирургия рака молочной железы (РМЖ) берет свое начало в 1895 г., когда всемирно известный английский хирург W. Halsted опубликовал методику радикальной мастэктомии, заключающейся в удалении единым блоком молочной железы, большой грудной мышцы, подключично-подмышечно-подлопаточной клетчатки вместе с лимфатическими узлами [5]. Предложенный объем оперативного вмешательства был выбран не случайно. W. Halsted является автором «центробежной» теории РМЖ, основанной на том, что процессы метастазирования проходят несколько последовательных этапов. Сначала опухолевые клетки из первичной опухоли попадают в лимфатические узлы I порядка (подмышечные), затем – в лимфатические узлы II порядка (подключичные), далее – в лимфатические узлы III порядка (надключичные), и только потом происходит гематогенная диссемина-

ция опухоли. Таким образом, вполне логично было предположить, что классическая радикальная мастэктомия, будучи выполненной в адекватном объеме, на I или II этапе метастазирования, может вылечить пациентку раком молочной железы. Однако последующее наблюдение за больными показало, что у многих из них в дальнейшем развиваются отдаленные метастазы. Это поставило под сомнение правильность данной гипотезы.

Во второй половине XX в. известный американский ученый В. Fisher в эксперименте показал, что лимфогенная и гематогенная диссеминации при РМЖ происходят одновременно. Поэтому метастазы в регионарных лимфатических узлах не являются этапом развития опухоли, а свидетельствуют о приобретении опухолью способности к метастазированию и фактически являются маркером гематогенной опухолевой диссеминации. Все это позволило В. Fisher предположить, что РМЖ на этапе клинической манифестации является, по существу, системным заболеванием, а уменьшение объема удаляемых

* Работа поддержана государственным заданием Минобрнауки РФ. Шифр государственного задания – 4.1219.2011.

тканей не влияет на результаты лечения, т.к. больные в основном погибают не от местного рецидива, а от отдаленных метастазов. При длительном наблюдении (20–25 лет) за пациентами после проведенного «радикального» лечения определено, что причиной смерти 70–85 % больных операбельными формами РМЖ являются отдаленные метастазы опухоли [1]. Таким образом, началась эра органосохранных операций, которая в основном сводилась к ограничению объема оперативного лечения на молочной железе до секторальной резекции, а затем и до лампэктомии.

Получилось так, что большинство онкологов приняли только часть концепции В. Fisher, касающуюся необходимости системного адьювантного лечения и допустимости органосохранных операций, оставаясь при этом на позициях W. Halsted в отношении объема и уровня удаления регионарных лимфатических узлов [3]. Главным аргументом в пользу лимфодиссекции являются профилактика аксиллярного рецидива и получение прогностической информации, необходимой для планирования последующей адьювантной терапии. Но, с другой стороны, получается, что у больных РМЖ без метастазов в регионарные лимфатический узлы (N0) данная хирургическая процедура является не только бесполезной, но и вредной, т.к. увеличивает количество ранних (длительная лимфорея, формирование лимфокисты) и поздних (ограничение движений и отек верхней конечности, нейропатии, болевой синдром) послеоперационных осложнений [4; 6; 7].

Поэтому не случайно на рубеже веков у больных с ранними стадиями РМЖ на смену аксиллярной лимфодиссекции пришла биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ). Вместе с тем и эта манипуляция не лишена недостатков, т.к. требует наличия специального оборудования и реактивов. Именно по этой причине БСЛУ не нашла широкого применения в России. В последние годы среди онкологов начинают активно дискутироваться вопросы полного отказа от лимфодиссекции у больных РМЖ с отсутствием клинических данных за поражение регионарных лимфоузлов. Данному вопросу посвящены крупные международные иссле-

дования (NSABPB-04, IBCSG 10-93, Z0010, Z0011 и др.). В этой ситуации клиницисты остро нуждаются в надежных прогностических критериях, определяющих вероятность регионарного метастазирования. Существующие прогностические факторы (размер опухоли, рецепторный статус, HER2/neu) оказались ненадежными критериями определения статуса регионарных лимфатических узлов [3; 8]. Неинвазивные методы диагностики метастазов в лимфатических узлах (клинический, ультразвуковой, рентгенографический) характеризуются низкой специфичностью и недостаточной чувствительностью [2].

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ клинико-морфологических данных 163 больных РМЖ, которым было выполнено оперативное лечение во 2-м хирургическом отделении ГУЗ «Областной клинической онкологической диспансер» г. Ульяновска (ГУЗ ОКОД). Клинические данные включали возраст, локализацию опухоли. К морфологическим факторам относились как традиционные морфологические показатели (размер опухоли, гистологический вариант, степень злокачественности, статус регионарных лимфоузлов, рецепторный статус и HER-2 статус), так и новый интегральный морфологический индекс, предложенный патоморфологами ГУЗ ОКОД, – суммарный балл злокачественности (СБЗ). Для этой цели проводят суммарную оценку шести основных морфологических признаков, характеризующих злокачественность эпителиальных опухолей: степень дифференцировки, клеточный полиморфизм, митотическую активность, характер инвазивного роста, наличие опухолевых эмболов в сосудах стромы, клеточную реакцию в строме опухоли. В соответствии с полученными баллами все злокачественные опухоли делятся на 4 категории: с очень низким злокачественным потенциалом (4–6 баллов), с низким злокачественным потенциалом (7–10 баллов), с умеренным злокачественным потенциалом (11–15 баллов) и с высоким злокачественным потенциалом (16–20 баллов).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением при-

кладных программ MSOffice, Statistica 8.0.

Таблица 1

**Факторы, влияющие на вероятность метастатического поражения
регионарных лимфоузлов**

Признак	Всего пациентов	Пациенты с метастазами в л/узлы (%)	P	Относительный риск (95 % ДИ)
Возраст, годы			0,12	0,98 (0,95–1,0)
31–40	10	60		
41–50	28	35,7		
51–60	56	37,4		
61–70	36	30,5		
≥ 71	33	66,7		
Размер опухоли, см			0,03	0,72 (0,54–0,97)
≤ 1 см	8	50		
1,1–2 см	56	33,9		
2,1–3 см	58	41,3		
≥ 3,1 см	41	55,9		
Локализация опухоли			0,79	0,91 (0,45–1,83)
Верхне-наружный квадрант	90	42,3		
Нижне-наружный квадрант	26	50		
Верхне-внутренний квадрант	28	32,2		
Нижне-внутренний квадрант	4	50		
Центральный отдел	15	53		
Морфология			0,18	0,8 (0,63–1,09)
Инвазивный протоковый рак	62	45,1		
Инвазивный дольковый рак	45	33,3		
Смешанная форма рака	46	55,5		
Редкие формы рака	9	47,7		
Степень злокачественности			0,06	0,56 (0,31–1,02)
1	14	14,3		
2	113	45		
3	36	50		
СБЗ			0,00004	0,73 (0,62–0,84)
4–6	2	50		
7–10	17	0		
11–15	111	45		
16–20	32	59,4		
Эстроген-рецепторы			0,63	1,02 (0,93–1,12)
Отсутствуют	50	46		
Имеются	113	41,4		
Прогестерон-рецепторы			0,52	1,03 (0,94–1,13)
Отсутствуют	57	43,7		
Имеются	106	42,3		
HER2-гиперэкспрессия			0,43	1,11 (0,85–1,46)
Отсутствует	135	44,4		
Имеется	28	35,7		

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациенток составил $58,4 \pm 11,4$ года, а средний размер опухоли – $2,6 \pm 1,1$ см. Наиболее часто опухоль локализовалась в верхне-наружном квадранте (55,2 %). Среди морфологических вариантов чаще других диагностировался инфильтрирующий протоковый рак (38,0 %) II степени злокачественности (69,3 %). Большинство опухолей были эстроген-рецептор- (69,3 %) и прогестерон-рецептор- (65,0 %) положительными и Her-2-отрицательными (82,8 %).

Метастазы в регионарные лимфоузлы были диагностированы у 70 (42,9 %) больных. С помощью однофакторного регрессионного анализа было продемонстрировано, что только размер опухоли ($p=0,03$) и суммарный балл злокачественности ($p=0,00004$) статистически достоверно предсказывают метастатическое поражение регионарных лимфоузлов (табл. 1). На грани достоверности оказалась степень злокачественности ($p=0,06$), в то время как возраст ($p=0,12$), локализация опухоли ($p=0,79$), морфологический вариант ($p=0,18$), наличие рецепторов эстрогена ($p=0,63$) и прогестерона ($p=0,52$), а также HER-2 статус ($p=0,43$) не увеличивали вероятности метастатического поражения регионарных лимфоузлов.

Заключение. Размер опухоли и суммарный балл злокачественности являются независимыми факторами риска метастатического поражения регионарных лимфоузлов и могут быть использованы клиницистами при

планировании лимфодиссекции у больных раком молочной железы.

1. *Моисеенко, В.М.* Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы / В.М. Моисеенко, В.Ф. Семиглазов, С.А. Тюляндин. – СПб. : Грифон, 1997. – 254 с.

2. *Семиглазов, В.Ф.* Опухоли молочной железы (лечение и профилактика) / В.Ф. Семиглазов, К.Ш. Нургазиев, А.С. Арзуманов. – Алматы, 2001. – 345 с.

3. *Семиглазов, В.Ф.* Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность) / В.Ф. Семиглазов // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, №1. – С. 21–28.

4. Effect of shoulder immobilization on wound seroma and shoulder dysfunction following modified radical mastectomy: a randomized prospective clinical trial / I. Dawson et al. // Br. J. Surg. – 1989. – №76. – P. 311–312.

5. *Halsted, W.S.* The result of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894 / W.S. Halsted // Johns Hopkins Hosp. Bull. – 1895. – Vol. 4. – P. 297.

6. *Maunsell, E.* Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer / E. Maunsell, J. Brisson, L. Deschenes // Can. J. Surg. – 1993. – №36. – P. 315–320.

7. *Petrek, J.A.* Axillary lymphadenectomy: a prospective, randomized trial of thirteen factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization / J.A. Petrek, M.M. Peters, S. Nori // Arch. Surg. – 1990. – №125. – P. 378–382.

8. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in single institution / G. Viale et al. // Cancer. – Vol. 103, №103. – P. 492–500.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PREDICTORS OF AXILLARY LYMPH NODE METASTASES IN WOMEN WITH BREAST CANCER

V.V. Rodionov¹, V.V. Zankin², S.R. Ajupova¹, R.M. Alieva¹

¹Ulyanovsk State University,
²Regional Oncology Center, Ulyanovsk

The purpose of retrospective trial is assessment the impact of different clinical and pathological factors on axillary lymph node involvement in breast cancer patients. This data included patients' age, localization of the primary tumor, traditional pathological criteria (primary tumor size, histological variant, grade, HR- and Her-2/neu status) and new total pathological index. Univariate regression analysis revealed that only tumor size ($p=0,03$) and total pathological index ($p=0,00004$) are the most powerful predictors of axillary lymph node involvement.

Keywords: breast cancer, lymph nodes metastases.