

Фесик Евгения Анатольевна

Клинико-морфологическая характеристика
билатерального рака молочных желез

14.01.12 – онкология

14.03.02 – патологическая анатомия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский научно-исследовательский институт онкологии»

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Завьялова Марина Викторовна

доктор медицинских наук, профессор
Слонимская Елена Михайловна

Официальные оппоненты: Манихас Алексей Георгиевич, доктор медицинских наук, ассистент кафедры онкологии факультета постдипломного образования Первого Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета им. акад. И.П.Павлова.

Надеев Александр Петрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБНУ Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина , г. Москва

Защита состоится «___»_____2015 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 001.032.01 при ФГБНУ «Томский НИИ онкологии» (634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Томского НИИ онкологии»

Автореферат разослан «___»_____2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Фролова И.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Рак молочной железы в настоящее время является распространенным злокачественным новообразованием у женщин, занимающим первое место в структуре онкологической заболеваемости [Каприн А. Д., 2013, Аблицова Н.В., 2014, Schwentner L. et al., 2012, Senkus E., 2014].

Статистические данные последних лет свидетельствуют об интенсивном росте заболеваемости и смертности от рака молочной железы при удельном весе в структуре смертности 16,5% [Бобко Ю.И., 2011, Shi Y. X. et al., 2012].

Первично-множественный рак молочной железы может быть представлен мультицентрической формой роста, а также двухсторонним поражением молочных желез, т.е. выделен как билатеральный рак молочных желез [Франк Г.А., 2013]. Последний подразделяется на две различные по генезу формы рака: первичный (синхронный и метакронный) и метастатический рак контрлатеральной молочной железы [Narod S.A., 2014]. Частота встречаемости двухстороннего рака молочной железы по данным разных авторов широко варьирует и составляет 0,1% - 20,0%. При этом синхронный двухсторонний рак составляет от 1% до 3%, а метакронный от 2% до 15% всех случаев рака молочной железы [Имянитов Е.Н., 2010, Chen S.F., 2013]. Чаще выявляются метакронные опухоли, двухсторонние синхронные новообразования молочных желез диагностируют значительно реже [Kheirelseid E.A., 2011].

Отдаленные результаты лечения больных и анализ выживаемости свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе и высоких показателях смертности при метакронном раке по сравнению не только с уницентрическим, но и с синхронным поражением молочных желез [Аблицова Н.В., 2014, Nichols H.V., 2011].

Билатеральный рак имеет ряд особенностей в патогенезе, клинических и морфологических проявлениях [Roder D., 2012]. Согласно результатам исследования Shi Y.X. с соавт., метакронные опухоли более характерны для молодых пациенток, риск же синхронного поражения выше у женщин менопаузального возраста [Beckmann, K.R. 2011, Shi Y.X., 2012]. Beckmann с соавт., указывают на более высокую частоту семейной истории рака молочной железы среди больных с метакронным билатеральным раком по сравнению с синхронным [Beckmann K.R., 2011].

Гистологическая форма опухолевых узлов при двухстороннем раке молочных желез обычно одинакова и представлена преимущественно инвазивной карциномой неспецифического типа [Телегина Н.С., 2010, Phipps A.I., 2010, Нюо D., 2011]. Вместе с тем, известно, что инвазивная карцинома молочной железы характеризуется выраженной гетерогенностью морфологического строения инфильтративного компонента, тесно сопряженной с вероятностью рецидивирования и метастазирования РМЖ [Zavyalova M.V., et al., 2013]. В то же время, в доступной литературе

практически отсутствуют сведения об изучении данного аспекта применительно к двухстороннему раку молочных желез.

В литературе имеются сведения, о том, что более высокий риск билатеральных опухолевых поражений проявляется у пациенток с эстроген-негативным статусом новообразования, по сравнению с эстроген-позитивным раком молочной железы [Saltzman B. S.,2012].

Однако данные, представленные в литературе, относительно билатерального рака молочных желез, не столь многочисленны и далеко не всегда трактуются однозначно, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения этой проблемы.

Цель исследования

Изучить клинико-морфологические параметры при двухстороннем раке молочных желез и связанные с ними особенности лимфогенного и гематогенного метастазирования.

Задачи исследования

1. Проанализировать основные клинические параметры в группах с синхронным и метакронным двухсторонним раком молочных желез в сравнении с односторонним.
2. Изучить гистологическое строение первичных опухолей в группах синхронным и метакронным двухсторонним раком молочных желез в сравнении с односторонним.
3. Оценить рецепторный, HER2/neu статус и пролиферативную активность у больных синхронным и метакронным двухсторонним раком молочных желез в сравнении с односторонним.
4. Исследовать лимфогенное метастазирование в группах синхронным и метакронным двухсторонним раком молочных желез в сравнении с односторонним.
5. Сопоставить параметры лимфогенного метастазирования с морфологическими и экспрессионными особенностями первичных опухолей при синхронном и метакронном двухстороннем раке молочных желез.
6. Исследовать частоту гематогенного метастазирования в группах с двухсторонним синхронным и метакронным раком молочных желез в сравнении с односторонним и сопоставить с морфологическими, экспрессионными особенностями первичных опухолей и параметрами лимфогенного метастазирования.

Научная новизна

Впервые обнаружено, что как синхронный, так и метакронный билатеральный рак молочных желез характеризуется более выраженной гетерогенностью морфологического строения по сравнению с односторонним РМЖ.

Впервые показано, что синхронный двухсторонний рак в 92% наблюдений представлен люминальным А молекулярно-генетическим типом, в то время как половину случаев метакронного рака молочных желез составляют трижды негативные опухоли (50%) и 29% люминальный В тип новообразований.

Впервые выявлено, что при синхронном и метакронном билатеральном раке молочных желез обнаруживается большее количество и больший процент пораженных метастазами лимфоузлов, по сравнению с односторонним поражением.

Впервые обнаружено, что наибольшая частота гематогенного метастазирования отмечается у больных с метакронным двухсторонним раком молочных желез, которая в 2,5 раза выше, чем у пациенток с синхронными билатеральными опухолями.

Впервые показано, что прогнозирование риска лимфогенного метастазирования возможно только у больных с синхронным двухсторонним раком молочных желез на основании параметров, характеризующих морфологическое строение опухоли.

Наличие при синхронном двухстороннем раке метастатического поражения регионарных лимфатических узлов не является неблагоприятным фактором в отношении риска гематогенного метастазирования.

Впервые отмечено, что прогнозирование риска развития гематогенного метастазирования у больных с синхронным билатеральным раком молочных желез возможно на основании параметров, характеризующих морфологическое строение опухоли, а у пациенток с метакронным двухсторонним РМЖ - на основании параметров, связанных с лимфогенным метастазированием.

Практическая значимость

Показано, что синхронный билатеральный рак молочных желез характеризуется более благоприятным клиническим течением в связи с меньшей распространенностью процесса (чаще опухоли имеют размер, соответствующий T1) и преобладанием люминального А молекулярно-генетического типа (92%).

Разработана математическая модель, включающая такие параметры, как наличие дискретных групп опухолевых клеток в инфильтративном компоненте, количество разных типов структур в инфильтративном компоненте опухоли, выраженность воспалительной инфильтрации в строме опухолевого узла, которая позволяет с чувствительностью 100%, специфичностью 75% прогнозировать вероятность гематогенного прогрессирования заболевания у больных с синхронным билатеральным раком молочных желез.

Выявлено, что метакронный билатеральный рак имеет более агрессивное клиническое течение: чаще выявляются опухоли стадии T2, в 50% наблюдений представлен трижды негативным молекулярно-

генетическим типом и в 29% случаев люминальными В опухолями, характеризующимися высокой пролиферативной активностью.

Прогнозирование риска гематогенного метастазирования в группе больных с метакронным двухсторонним раком не сопряжено с особенностями строения опухолевых узлов, а возможно только с учетом выраженности лимфогенного метастазирования по разработанной математической модели с чувствительностью 100% и специфичностью 78%.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Синхронный и метакронный билатеральные раки молочных желез характеризуются более выраженной гетерогенностью морфологического строения с частым присутствием дискретных групп опухолевых клеток и протоковых структур в опухолевом узле по сравнению с односторонним поражением.
2. Синхронный двухсторонний рак молочных желез имеет благоприятное клиническое течение и представлен преимущественно люминальным А молекулярно-генетическим типом. Метакронный двухсторонний рак чаще реализуется как трижды негативный и люминальный В тип с высокой пролиферативной активностью и сопряжен с неблагоприятным прогнозом.
3. Прогностические параметры лимфогенного и гематогенного метастазирования различаются при синхронном и метакронном раке молочных желез. При синхронном билатеральном раке прогнозирование лимфогенного и гематогенного метастазирования возможно на основании морфологических параметров опухоли. Для метакронного рака прогноз гематогенного метастазирования ассоциирован только с выраженностью лимфогенного метастазирования.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 60-летию онкологической службы Забайкалья, 2007 г., Чита; научно-практической конференции Южного Урала с участием патологоанатомов других регионов России и СНГ, посвященной 30-летию основания Челябинского областного патологоанатомического бюро», 10-11 апреля 2014 г., Челябинск; на IX конференции молодых ученых–онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии», 25 апреля 2014 г., Томск; на научно-практической конференции патологоанатомов Южного Урала с участием патологоанатомов других регионов России и СНГ, посвященной 70-летию Челябинского областного клинического онкологического диспансера», 6-7 февраля 2015 г., Челябинск.

Внедрение результатов исследования

Выявленные дополнительные морфологические критерии прогноза лимфогенного и гематогенного метастазирования при билатеральном раке молочных желез внедрены для практического применения в отделении патологической анатомии и цитологии ФГБНУ Томского НИИ онкологии и для преподавания раздела «Эпителиальные злокачественные опухоли» на кафедре патологической анатомии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора в получение новых результатов исследования

Автор самостоятельно изучила и проанализировала литературу по теме диссертации, выполнила морфологическое исследование операционного материала, включающего препараты, окрашенные гематоксилином и эозином из первичной опухоли, ткани молочной железы вне образования, линий резекции и всех удаленных лимфатических узлов от 600 больных раком молочной железы. Проведено иммуногистохимическое исследование препаратов первичной опухоли и проанализированы данные амбулаторных карт и историй болезней пациенток, включенных в исследование. По результатам исследования создана электронная база, содержащая данные по клиническим, морфологическим, иммуногистохимическим исследованиям, проведена статистическая обработка.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, отражающих основные положения диссертации, из них 4 журнальных статьи в рекомендованных ВАК изданиях, 5 тезисных работ в материалах региональных и международных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, главу о материалах и методах исследования, результатах собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Работа иллюстрирована 78 таблицами и 19 рисунками. Список литературы содержит 247 источников, из них 73 отечественных и 174 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы исследования

В исследование включены 600 больных инвазивным раком молочной железы T1-4N0-3M0 в возрасте от 21 до 90 лет, находившихся на лечении в отделении общей онкологии Томского НИИ онкологии с 1983 по 2011 г. До операции 442 пациенткам была выполнена неoadъювантная химиотерапия по схемам CMF, FAC, CAH. 158 больных предоперационного лечения не

получали. В 446 (74%) случаях была проведена радикальная мастэктомия, 154 (26%) – секторальная резекция молочной железы с аксиллярной лимфаденэктомией. В послеоперационном периоде 475 больным проводилась адъювантная химиотерапия по схемам CMF, FAC, CAH. 213 пациенткам в постменопаузе назначалась антиэстрогенная терапия тамоксифеном. 253 больным в послеоперационном периоде дополнительно назначалась дистанционная гамма-терапия в стандартном режиме на послеоперационный рубец или на зоны регионального лимфооттока. Сроки наблюдения за больными составили от 3 до 20 лет. Анализировались первичные документы – истории болезни и амбулаторные карты больных.

Средний возраст больных составил $52,1 \pm 10,5$ года. У 257 больных менструальная функция была сохранена (средний возраст $43,3 \pm 6,0$), у 343 определялась менопауза ($58,7 \pm 8,1$). Распространенность заболевания определялась согласно международной классификации по системе TNM (6 издание, принято в 2002 году, рекомендовано к использованию с 2003 года). Чаще выявлялись ПА (у 260 (43%) пациенток) и ПВ (в 161 (27%) случаях) стадии заболевания. I, IIIA, IIIB и IIIC стадии диагностировались реже. Преобладали опухоли размером от 2 до 5 см, которые выявлялись у 381 (64%) больных. Реже встречались новообразования размером до 2 см (22%) и более 5 см (14%). Чаще опухоли располагались в наружных квадрантах молочных желез и на границе наружных и внутренних квадрантов. Такая локализация обнаруживалась у 305 (51%) и у 183 (31%) больных соответственно. Реже поражались внутренние квадранты – у 68 (11%) и центральные отделы – у 44 (7%) пациенток.

Исследовался материал, удаленный во время операции радикальной мастэктомии или секторальной резекции молочной железы.

Методы исследования

Выполнялось морфологическое исследование операционного материала. Макроскопической оценке подвергалась ткань первичной опухоли, ткань молочной железы вне новообразования (для определения возможного скрытого мультицентрического роста) и все удаленные лимфоузлы.

Материал фиксировался в 10–12% растворе нейтрального формалина. Проводка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялось по стандартной методике. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Исследование выполнялось с применением светового микроскопа «Carl Zeiss Axio Lab.A1» (Германия).

Для морфологического исследования ткани первичной опухоли был разработан следующий алгоритм оценки:

1. Определение гистологического типа рака.
2. Оценка степени злокачественности новообразования.
3. Определение соотношения паренхиматозного и стромального компонентов опухоли.
4. Характеристика паренхиматозного компонента:

- а) характеристика протокового компонента;
- б) характеристика инфильтративного компонента:
 - определение типа структур инфильтративного компонента;
 - подсчет количества разных типов структур.
- 5. Характеристика стромального компонента:
 - а) оценка выраженности гиалиноза стромы опухоли;
 - б) оценка выраженности воспалительной инфильтрации стромы.
- 6. Исследование рецепторного статуса новообразования.
- 7. Оценка HER2/neu статуса опухоли.
- 8. Определение пролиферативной активности.

Гистологический тип рака устанавливался согласно рекомендациям ВОЗ (Женева, 2012). В случаях с инвазивной карциномой неспецифического типа (ИКНТ) оценивалась степень злокачественности по модифицированной схеме P. Scarff, H. Bloom и W. Richardson. При этом учитывалось количество тубулярных структур, число митозов и клеточный полиморфизм.

Соотношение паренхиматозного и стромального компонентов новообразования оценивалось по трех балльной системе. Одним баллом (слабо выраженный фиброз) оценивали случаи, когда доля паренхиматозного компонента превышала 70%, двумя баллами (умеренно выраженный фиброз) – когда доля паренхиматозного компонента составляла 10–70%, тремя баллами (резко выраженный фиброз) – когда доля паренхиматозного компонента составляла менее 10%. В инфильтративном компоненте выделяли альвеолярные, трабекулярные, тубулярные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток. В каждом случае указывалось количество разных типов структур в инфильтративном компоненте. Минимально в опухоли мог определяться только один какой-либо тип структур, максимально – все пять выделяемых типов. Стромальный компонент опухоли характеризовался по выраженности гиалиноза и воспалительной инфильтрации. Выраженность гиалиноза и воспалительной инфильтрации стромы также оценивались по трех балльной системе (1 балл – слабо, 2 балла – умеренно, 3 балла – резко выражен).

Определение рецепторного, HER2/neu статуса и пролиферативной активности (экспрессия Ki67) выполнялось с использованием иммуногистохимического метода исследования, осуществляемого по стандартной методике. Применялись антитела фирмы «Дак» к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышинные), к рецепторам прогестерона (клон PgR636, RTU, мышинные), к онкопротеину c – erbB – 2 (HER2/neu статус) (рабочее разведение 1:500, кроличьи), к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышинные). Оценка экспрессии рецепторов к половым гормонам проводилась количественным методом гисто-счета (Histo-Score). При этом подсчитывался процент позитивных клеток и показатель экспрессии в баллах (Петров С.В., 2012). HER2/neu негативными считались 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 включали в исследование. Экспрессия Ki67 оценивалась в процентом содержании положительно окрашенных клеток в каждом варианте структур паренхиматозного компонента первичной опухоли инвазивной карциномы неспецифического типа (в 10 полях зрения на 1000 клеток при увеличении x400). На основании сочетания экспрессии рецепторов к эстрогенам, прогестерону, HER2/neu статуса и Ki67 определялись 4 основных молекулярно-генетических типа: люминальный А (позитивная экспрессия рецепторов к эстрогенам и/или к прогестерону, негативный HER2/neu статус, экспрессия Ki67 < 20%), люминальный В (позитивная экспрессия рецепторов к эстрогенам и/или к прогестерону, негативный HER2/neu статус, экспрессия Ki67 ≥ 20%) или (позитивная экспрессия рецепторов к эстрогенам и/или к прогестерону, позитивный HER2/neu статус при любом уровне Ki67), трижды негативный (негативная экспрессия рецепторов к эстрогенам, к прогестерону, негативный HER2/neu статус), тип с гиперэкспрессией HER2/neu (негативная экспрессия рецепторов к эстрогенам, к прогестерону, позитивный HER2/neu статус).

В лимфатических узлах оценивалось наличие метастатического поражения, подсчитывалось количество лимфоузлов с метастазами. Сведения о частоте и сроках гематогенного метастазирования получали при анализе историй болезни или амбулаторных карт пациенток.

Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ «Statistica 6.0 for Windows». Применялся дисперсионный анализ, критерий χ^2 , тест Краскл-Уоллиса, тест Манна Уитни, метод логистической регрессии. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией к различиям при $p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика клинических параметров при билатеральном раке молочных желез

У 44 (7%) пациенток было обнаружено двухстороннее поражение молочных желез. Из них у 22 (50%) больных регистрировались синхронные и у 22 (50%) метакронные опухоли молочных желез. Односторонняя локализация рака молочной железы наблюдалась в 556 (93%) случаях.

Средний возраст в группах больных с односторонним и двухсторонним раком молочных желез не различался и составлял $52,1 \pm 10,4$ лет в случаях с односторонним, $51,5 \pm 9,7$ лет с синхронным двухсторонним и $51,0 \pm 12,9$ лет с метакронным двухсторонним поражением.

В исследуемой выборке отличий в зависимости от состояния менструальной функции пациенток не наблюдалось.

Опухоли размером до 2 см (T₁) встречались чаще (45%) у пациенток с синхронным двухсторонним раком молочной железы в сравнении с метакронным двухсторонним (14%; $p=0,01$) и односторонним (22%; $p=0,006$)

поражением. Новообразования, размер которых укладывался в диапазон от 2 до 5 см (T₂), чаще наблюдались (86%) в группе больных с метакронным двухсторонним поражением по сравнению с синхронным (50%; p=0,007) и односторонним раком (63%; p=0,01). Опухоли, размер которых превышал 5 см (T₃), чаще (15%) диагностировались в случаях с односторонним поражением в сравнении с двухсторонним синхронным (5%; p=0,09) и метакронным (0%; p=0,02).

Средний размер опухолевых узлов в группе с синхронным и метакронным двухсторонним раком молочной железы был меньше в сравнении с таковым при одностороннем поражении (см. таблицу 1).

Таблица 1 - Средний размер опухоли в группах больных с односторонним и двухсторонним раком молочных желез

N	Односторонний/ двухсторонний РМЖ	Средний размер опухоли (M±S.D.)
1	Односторонний	3,1±1,8 (n=556)
2	Синхронный двухсторонний (л)	1,9±1,5 (n=22) p ₁ =0,001
3	Синхронный двухсторонний (п)	2,3±1,5 (n=22) p ₁ =0,02
4	Метакронный двухсторонний(л)	2,4±0,8 (n=22) p ₁ =0,03
5	Метакронный двухсторонний(п)	2,4±1,3 (n=22) p ₁ =0,03

(л) – слева; (п) - справа

При анализе распространенности заболевания было отмечено, что у больных с синхронными опухолями молочных желез чаще наблюдается (23%) IIIA стадия по сравнению с группами пациенток с односторонним (6%; p=0,0009) и двухсторонним метакронным поражением (0%; p=0,01). При метакронном двухстороннем раке молочных желез в 23% наблюдений регистрировалась IIIB стадия опухолевого процесса, что было значительно чаще, чем при одностороннем (9%; p=0,01) и двухстороннем синхронном (4,5%; p=0,03) поражении.

Достоверных различий в зависимости от локализации опухолевых узлов в сравниваемых группах больных обнаружено не было.

Мультицентрический рост как с клинически, так и с гистологически определяющимися узлами встречался с приблизительно одинаковой частотой у больных с односторонним и двухсторонним раком молочных желез.

Таким образом, синхронный двухсторонний рак молочных желез обнаруживался чаще у женщин старше 50 лет, характеризовался размером опухолевых узлов до 2 см (T₁) и IIIA стадией заболевания. Метакронный рак также чаще наблюдался у женщин старше 50 лет, размер опухолевых узлов при данной форме двухстороннего рака чаще варьировал в пределах от 2 до 5 см (T₂) и чаще диагностировалась IIIB стадия процесса.

*Особенности гистологического строения первичной опухоли при
билатеральном раке молочных желез*

В изучаемой выборке пациенток доминировали случаи с инвазивной карциномой неспецифического типа. Так, при синхронном двухстороннем раке инвазивная карцинома встречалась в 100% случаев, в 91% при метакронном поражении и в 94% наблюдений при одностороннем раке молочной железы. Инвазивная дольковая карцинома при метакронных двухсторонних опухолях выявлялась чаще (9%) в сравнении с односторонними (3,5%; $p=0,05$) и синхронными двухсторонними (0%; $p=0,07$) новообразованиями.

В случаях с инвазивной карциномой неспецифического типа определялась степень злокачественности опухоли. Частота встречаемости случаев с первой, второй и третьей степенью злокачественности не различалась в группах больных с односторонним и двухсторонним поражением молочных желез.

Соотношение стромального и паренхиматозного компонента в новообразовании не различалось в группах больных с односторонним, двухсторонним синхронным и метакронным раком молочных желез.

При оценке паренхиматозного компонента опухоли было выявлено, что в группах больных с двухсторонним синхронным и метакронным раком молочных желез в ткани новообразования чаще выявлялись протоковые структуры по сравнению с уницентрическим поражением (см. таблицу 2).

Таблица 2 - Распределение больных с односторонним и двухсторонним раком молочных желез в зависимости от наличия протоковых структур в опухоли

Наличие протоковых структур	Количество больных, абс. ч., (%)				
	Односторонний	Синхронный двухсторонний		Метакронный двухсторонний	
		1	2	3	4
		(л)	(п)	(л)	(п)
Нет	490/524 (93,5%)	17/22 (77%)	16/22 (73%)	16/20 (80%)	16/20 (80%)
Есть	34/524 (6,5%)	5/22 (23%) $p_1=0,0009$	6/22 (27%) $p_1=0,000$	4/20 (20%) $p_1=0,006$	4/20 (20%) $p_1=0,006$

(л) – слева; (п) - справа

Инфильтративный компонент опухолевых узлов, как при синхронном, так и при метакронном двухстороннем поражении был более разнообразным по своему морфологическому строению по сравнению с односторонним раком молочной железы. При этом среднее количество разных типов структур в новообразовании у больных с синхронными опухолями

составляло $3,2 \pm 1,4$, с метахронными - $3,1 \pm 1,2$, с односторонними - $2,6 \pm 0,9$ ($p_1=0,001$ и $p_1=0,008$ соответственно). Оценка строения инфильтративного компонента опухоли показала, что как при синхронном, так и при метахронном поражении чаще (77% и 70% соответственно) в ткани новообразования выявляются наименее дифференцированные структуры – дискретные группы опухолевых клеток по сравнению с односторонним раком молочной железы, в которых они определяются в 54% случаев ($p=0,01$ и $p=0,01$ соответственно). Кроме того, при метахронном раке реже, чем при односторонней локализацией процесса, инфильтративный компонент включает трабекулярные структуры (50% и 79%; $p=0,001$) (см. таблицу 3).

Таблица 3 - Распределение больных с односторонним и двухсторонним раком молочных желез в зависимости от наличия разных типов структур в инфильтративном компоненте опухоли

Тип структур инфильтративного компонента	Количество больных, абс. ч., (%)				
	Односторонний	Синхронный двухсторонний		Метахронный двухсторонний	
		1	2	3	4
		(л)	(п)	(л)	(п)
Альвеолярные	328/524 (63%)	13/22 (59%)	13/22 (59%)	10/20 (50%)	10/20 (50%)
Трабекулярные	415/524 (79%)	15/22 (68%)	18/22 (82%)	10/20 (50%) $p_1=0,001$	10/20 (50%) $p_1=0,001$
Тубулярные	156/524 (30%)	8/22 (36%)	14/22 (64%)	7/20 (35%)	5/20 (25%)
Солидные	224/524 (43%)	12/22 (54%)	13/22 (59%)	8/20 (40%)	9/20 (45%)
Группы клеток	283/524 (54%)	17/22 (77%) $p_1=0,01$	19/22 (86%) $p_1=0,001$	14/20 (70%) $p_1=0,01$	13/20 (65%)

(л) – слева; (п) - справа

Таким образом, гистологическое строение ткани опухолевых узлов при синхронном и метахронном билатеральном раке молочных желез, в отличие от одностороннего поражения, характеризуется более разнообразным строением инфильтративного компонента, в котором чаще присутствуют его наименее дифференцированные структуры – дискретно расположенные группы клеток и чаще выявляются протоковые структуры.

Особенности рецепторного, HER2/neu статуса и пролиферативной активности при билатеральном раке молочных желез

У 100% больных с синхронным билатеральным раком молочных желез наблюдалась позитивная экспрессия рецепторов к эстрогенам (РЭ), тогда как

при одностороннем в 61% ($p=0,002$), а при метакронном двухстороннем поражении только в 43% ($p=0,002$). Позитивная экспрессия рецепторов прогестерона (РП) также, как и позитивная экспрессия рецепторов эстрогенов, чаще (100%) обнаруживалась при синхронном двухстороннем раке по сравнению с односторонним (53%; $p=0,0005$) и двухсторонним метакронным (43%; $p=0,002$) раком молочной железы. Процент и показатель экспрессии рецепторов к эстрогенам и к прогестерону не различались в исследуемых группах.

Частота встречаемости случаев с позитивным и негативным HER2/neu статусом достоверно не различалась у больных с односторонним, двухсторонним синхронным и метакронным раком молочных желез. Также не было выявлено различий и в уровне пролиферативной активности новообразований.

Исследование частоты встречаемости разных молекулярно-генетических типов рака молочной железы показало, что при синхронном двухстороннем раке выявляется больше люминальных А опухолей, в то время как при метакронном – трижды негативных и люминальных В новообразований. Выявленные закономерности прослеживались в отношении обеих опухолей при билатеральном поражении (см. таблицу 4).

Таблица 4 - Распределение больных с односторонним и двухсторонним раком молочных желез в зависимости от молекулярно-генетического типа опухоли

Молекулярно-генетический тип	Количество больных, абс. ч., (%)				
	Односторонний	Синхронный двухсторонний		Метакронный двухсторонний	
		1	2	3	4
		(л)	(п)	(л)	(п)
Люминальный А	187/370 (51%)	11/13 (85%) $p_1=0,009$ $p_4=0,009$	12/13 (92%) $p_1=0,001$ $p_5=0,000$	6/14 (43%)	3/14 (21%)
Люминальный В:					
- HER2/neu негативный	28/370 (8%)	1/13 (7,5%)	0/13 (0%)	0/14 (0%)	4/14 (29%)
- HER2/neu позитивный	36/370 (9%)	1/13 (7,5%)		0/14 (0%)	
Трижды негативный	85/370 (23%)	0/13 (0%)	0/13 (0%)	6/14 (43%) $p_1=0,04$ $p_2=0,00$	7/14 (50%) $p_1=0,01$ $p_3=0,00$
С гиперэкспрессией	34/370	0/13	1/13	2/14	0/14

HER2/neu	(9%)	(0%)	(8%)	(14%)	(%)
----------	------	------	------	-------	-----

(л) – слева; (п) – справа

Таким образом, синхронный билатеральный рак молочной железы представлен преимущественно люминальным А типом опухоли, в то время как для метакронных поражений более характерным был трижды негативный статус новообразования и люминальный В молекулярно-генетический тип опухоли.

Особенности лимфогенного метастазирования при билатеральном раке молочных желез

В целях предупреждения возможного искажения результатов исследования, особенности лимфогенного метастазирования изучали только в группе пациенток с инвазивной карциномой неспецифического типа. Оказалось, что лимфогенные метастазы встречались приблизительно с одинаковой частотой при билатеральном синхронном (55%), метакронном (45%) и одностороннем (52 %) раке молочных желез. Частота встречаемости случаев, соответствующих критериям N₁ с наличием до 3, пораженных метастазами лимфоузлов и N₂₋₃, включающих от 4 и более лимфоузлов с метастазами в исследуемых группах не различалась.

В то же время среднее количество лимфоузлов с метастазами было большим у больных с синхронным (5,5±2,5) и метакронным (8,0±6,1) билатеральным раком по сравнению с односторонним поражением (4,6±1,8; p=0,04 и p=0,000, соответственно). Кроме того, при синхронном и метакронном двухстороннем раке определялся больший процент лимфоузлов с метастазами (64,5±13,2% и 69,2 ±37,2%, соответственно), тогда как при односторонних новообразованиях этот показатель составил 40,3±29,1 (p=0,002 и p=0,002, соответственно).

У больных с односторонним и синхронным двухсторонним раком молочной железы и с наличием лимфогенных метастазов чаще выявлялся разнообразный по морфологическому строению инфильтративный компонент в первичной опухоли, в котором насчитывалось 3 и более разных типов структур по сравнению с пациентками, у которых метастазы отсутствовали. У пациенток с метакронными опухолями подобного рода закономерности не обнаруживалось (см. таблицу 5).

Таблица 5 – Связь лимфогенного метастазирования с количеством разных типов структур в инфильтративном компоненте опухоли в группах больных с односторонним и двухсторонним раком молочных желез

Количество разных типов структур	Лимфогенные метастазы, абс. ч., (%)		
	Односторонний	Синхронный двухсторонний	Метакронный двухсторонний

	N0	N+	N0	N+	N0	N+
	1	2	3	4	5	6
			слева			
1	48/249 (19%)	20/275 (7%)	3/10 (30%)	0/12 (0%)	2/11 (18%)	1/9 (11%)
2	98/249 (40%)	72/275 (26%)	3/10 (30%)	2/12 (17%)	1/11 (9%)	1/9 (11%)
3 и более	103/249 (41%)	183/275 (67%) $p_1=0,00$	4/10 (40%)	10/12 (83%) $p_3=0,02$	8/11 (73%)	7/9 (78%)
			справа			
1			4/13 (31%)	0/9 (0%)	2/11 (18%)	2/9 (22%)
2			3/13 (23%)	0/9 (0%)	2/11 (18%)	5/9 (56%)
3 и более			6/13 (46%)	9/9 (100%) $p_3=0,007$	7/11 (64%)	2/9 (22%)

Изучение связи частоты лимфогенного метастазирования с особенностями морфологического строения инфильтративного компонента опухоли показало, что у больных с синхронным двухсторонним раком при наличии лимфогенных метастазов чаще присутствовали дискретные группы опухолевых клеток (см. таблицу 6).

Таблица 6 – Связь лимфогенного метастазирования с наличием дискретных групп опухолевых клеток в инфильтративном компоненте опухоли в группах больных с односторонним и двухсторонним раком молочных желез

Дискретные группы опухолевых клеток в опухоли	Лимфогенные метастазы, абс. ч., (%)					
	Односторонний		Синхронный двухсторонний		Метахронный двухсторонний	
	N0	N+	N0	N+	N0	N+
	1	2	3	4	5	6
			слева			
Нет	127/249 (51%)	112/275 (41%)	3/10 (30%)	0/12 (0%)	1/11 (9%)	3/9 (33%)
Есть	122/249 (49%)	163/275 (59%) $p_1=0,01$	7/10 (70%)	12/12 (100%) $p_3=0,02$	10/11 (91%)	6/9 (67%)
			справа			
Нет			3/13	0/9	4/11	3/9

		(23%)	(0%)	(36%)	(33%)
Есть		10/13 (77%)	9/9 (100%) $p_3=0,05$	7/11 (64%)	6/9 (67%)

Кроме того, в случаях с наличием метастатического поражения лимфатических узлов у больных с синхронным двухсторонним раком молочной железы в строме опухоли отмечалась более выраженная воспалительная инфильтрация ($1,8 \pm 0,8$) в опухолевом узле.

У больных с синхронным и метакронным двухсторонним раком молочных желез не было выявлено связи лимфогенного метастазирования с рецепторным, HER2/neu статусом и пролиферативной активностью опухоли.

С учетом полученных данных для группы больных с синхронным двухсторонним раком молочной железы была построена математическая модель для прогнозирования вероятности лимфогенного метастазирования.

В качестве независимых признаков в модель вошли: наличие дискретных групп опухолевых клеток в инфильтративном компоненте, количество разных типов структур в инфильтративном компоненте опухоли, выраженность воспалительной инфильтрации и гиалиноза в строме опухолевого узла. Расчет степени риска следует проводить по формуле: $Y = (18 - 47,8X_1 + 7,5X_2 - 4,7X_3 + 44,4 X_4)$, где Y - значение уравнения регрессии; (18) - значение коэффициента регрессии свободного члена; X_1 - наличие дискретных групп опухолевых клеток в инфильтративном компоненте («1» - нет, «2» - есть), (-47,8) - значение коэффициента регрессии этого признака; X_2 - количество разных типов структур в инфильтративном компоненте опухоли («1» - один, «2» - два, «3» - три, «4» - четыре, «5» - пять), (7,5) - значение коэффициента регрессии этого признака; X_3 - выраженность воспалительной инфильтрации в строме опухолевого узла («1» - слабо, «2» - умеренно, «3» - резко выражена), (-4,7) - значение коэффициента регрессии этого признака; X_4 - выраженность гиалиноза в строме опухолевого узла («1» - слабо, «2» - умеренно, «3» - резко выражен), (44,4) - значение коэффициента регрессии этого признака.

Значение вероятности развития лимфогенных метастазов определяется по формуле: $P = e^Y / (1 + e^Y)$, где P (значение вероятности развития признака), Y - значение уравнения регрессии; e - математическая константа, равная 2,72.

При вероятности $P \geq 50\%$ определяется высокий риск развития лимфогенных метастазов, при вероятности $P < 50\%$ - низкий риск развития лимфогенных метастазов. Модель имеет высокую степень достоверности ($\chi^2 = 16,3$; $p = 0,002$). Чувствительность составила 100%, специфичность 83%.

Для метакронного рака молочной железы подобного рода модель оказалась не информативной.

Особенности гематогенного метастазирования при билатеральном раке молочных желез

Наиболее часто гематогенное метастазирование диагностировалось у больных с метакронным поражением в 32%, а при синхронном двухстороннем поражении в 14% ($p=0,08$ и $p=0,08$, соответственно). Гематогенные метастазы при одностороннем раке молочной железы были выявлены в 27% случаев.

У больных с двухсторонним раком молочных желез в случаях с наличием гематогенных метастазов чаще регистрировался выраженный фиброз в строме опухолевого узла.

Имело значение и строение инфильтративного компонента опухолевого узла. При прогрессировании двухстороннего синхронного рака отмечалось более мономорфное строение паренхиматозного компонента. В группе больных с метакронным двухсторонним поражением подобных закономерностей обнаружено не было. У пациенток с односторонним раком молочной железы при наличии гематогенных метастазов инфильтративный компонент опухоли был более разнообразен (см. рисунок 1).

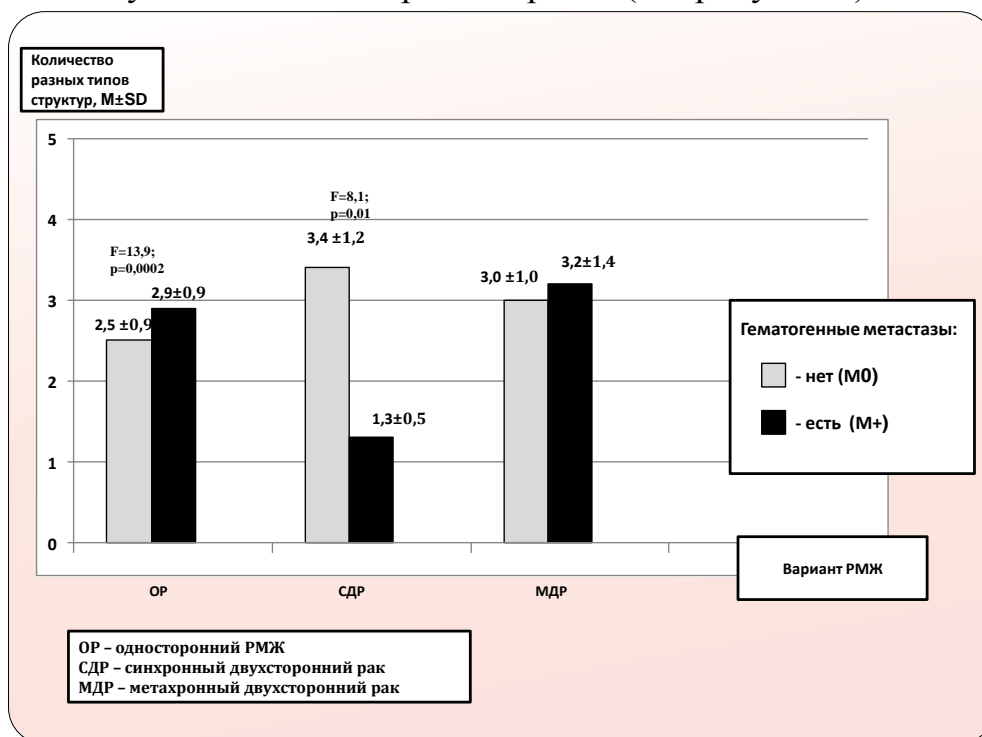


Рис. 1. Связь гематогенного метастазирования при одностороннем и билатеральном раке молочных желез со средним количеством разных типов структур в инфильтративном компоненте опухоли.

При изучении связи экспрессионных параметров с гематогенной диссеминацией выявлено, что при метакронном двухсторонне раке молочных желез регистрировался меньший процент экспрессии рецепторов к эстрогенам в ткани опухоли, тогда как у пациенток с односторонним и

двухсторонним синхронным поражением подобного рода закономерности не отмечено (см. таблицу 7).

Таблица 7– Связь гематогенного метастазирования с процентом экспрессии рецепторов эстрогенов в опухоли в группах больных с односторонним и двухсторонним раком молочных желез

Гематогенные метастазы	Процент экспрессии рецепторов эстрогенов в опухоли, (M±S.D.)				
	Односторонний	Синхронный двухсторонний		Метахронный двухсторонний	
		(л)	(п)	(л)	(п)
Нет (M0)	69,6±25,4 (n=159)	78,2±28,7 (n=12)	67,1±32,7 (n=12)	93,2±2,9 (n=4)	95,1±3,8 (n=4)
Есть (M+)	68,4±30,7 (n=66)	92,0 (n=1)	68,1 (n=1)	31,2±12,1 (n=2)	25,4±8,7 (n=2)
	F=0,09; p=0,76	F=0,20; p=0,65	F=0,0; p=0,97	F=31,2; p=0,005	F=43,6; p=0,000

(л) – слева; (п) - справа

Подобного рода связь прослеживалась и в отношении показателя экспрессии рецепторов к эстрогенам в группе больных с метахронным двухсторонним раком (см. таблицу 8).

Таблица 8– Связь гематогенного метастазирования с показателем экспрессии рецепторов эстрогенов в опухоли в группах больных с односторонним и двухсторонним раком молочных желез

Гематогенные метастазы	Показатель экспрессии рецепторов эстрогенов в опухоли, (M±S.D.)				
	Односторонний	Синхронный двухсторонний		Метахронный двухсторонний	
		(л)	(п)	(л)	(п)
Нет (M0)	135,3±70,6 (n=159)	138,8±72, 7 (n=12)	116,8±75, 2 (n=12)	179,5±39,6 (n=4)	177,9±23, 5 (n=4)
Есть (M+)	155,1±79,6 (n=66)	106,0 (n=1)	121,0 (n=1)	59,3±24,7 (n=2)	49,5±22,5 (n=2)
	F=3,4; p=0,06	F=0,18; p=0,67	F=0,0; p=0,95	F=9,9; p=0,03	F=33,4; p=0,001

(л) – слева; (п) - справа

Только в группе больных с односторонним раком молочной железы при наличии гематогенных метастазов чаще обнаруживалось поражение регионарных лимфатических узлов (см. таблицу 9).

Таблица 9 – Связь гематогенного метастазирования с метастатическим поражением лимфоузлов в группах больных с односторонним и двухсторонним раком молочных желез

Наличие лимфогенных метастазов	Гематогенные метастазы, абс. ч., (%)					
	Односторонний		Синхронный двухсторонний		Метахронный двухсторонний	
	M0	M+	M0	M+	M0	M+
Нет	209/382 (55%)	40/142 (28%)	7/19 (37%)	3/3 (100%)	9/15 (60%)	2/5 (40%)
Есть	173/382 (45%)	102/142 (72%)	12/19 (63%)	0/3 (0%)	6/15 (40%)	3/5 (60%)
	$\chi^2=29,2;$ $p=0,0000$		$\chi^2=4,2;$ $p=0,04$		$\chi^2=0,6;$ $p=0,43$	

В группах больных с односторонним и двухсторонним метахронным раком молочных в случаях наличия гематогенных метастазов выявлялось большее число пораженных метастазами лимфатических узлов (см. таблицу 10).

Таблица 10– Связь гематогенного метастазирования с количеством пораженных метастазами лимфоузлов в группах больных с односторонним и двухсторонним раком молочных желез

Гематогенные метастазы		Количество лимфоузлов с метастазами, (M±S.D.)		
		Односторонний	Метахронный двухсторонний	
			слева	справа
1	Нет (M0)	4,1±1,4 (n=170)	2,0±0,5 (n=6)	2,6±1,5 (n=6)
2	Есть (M+)	5,5±2,3 (n=102)	8,0±2,3 (n=3)	8,7±3,0 (n=3)
		$p= 0,0000$	$p=0,0002$	$p=0,002$

Кроме того, у пациенток с односторонним и метахронным двухсторонним раком молочной железы в случаях наличия гематогенных метастазов определялся больший процент вовлеченных в метастазирование лимфоузлов (см. таблицу 11).

Таблица 11– Связь гематогенного метастазирования с процентом пораженных метастазами лимфоузлов в группах больных с односторонним и двухсторонним раком молочных желез

Гематогенные метастазы		Процент лимфоузлов с метастазами, (M±S.D.)		
		Односторонний	Метахронный двухсторонний	
			слева	справа

1	Нет (M0)	33,4±16,0 (n=161)	20,8±5,8 (n=6)	33,1±12,4 (n=6)
2	Есть (M+)	51,9±20,5 (n=95)	68,0±15,4 (n=3)	84,5±21,9 (n=3)
		p=0,0000	p=0,0001	p=0,001

Полученные данные позволили построить математические модели для прогнозирования вероятности гематогенного метастазирования.

Так, для пациенток с синхронным двусторонним раком молочных желез в качестве независимых признаков в модель вошли только параметры характеризующие особенность морфологического строения опухолевого узла: наличие дискретных групп опухолевых клеток в инфильтративном компоненте, количество разных типов структур в инфильтративном компоненте опухоли, выраженность воспалительной инфильтрации в строме опухолевого узла. Расчет степени риска следует проводить по формуле: $Y = (-41,1 + 2,2X_1 - 1,3X_2 - 0,74X_3)$, где Y - значение уравнения регрессии; (-41,1) - значение коэффициента регрессии свободного члена; X_1 - наличие дискретных групп опухолевых клеток в инфильтративном компоненте («1» - нет, «2» - есть), (2,2) – значение коэффициента регрессии этого признака; X_2 - количество разных типов структур в инфильтративном компоненте опухоли («1» - один, «2» - два, «3» - три, «4» - четыре, «5» - пять), (-1,3) - значение коэффициента регрессии этого признака; X_3 – выраженность воспалительной инфильтрации в строме опухолевого узла («1» - слабо, «2» - умеренно, «3» - резко выражена), (-0,74) - значение коэффициента регрессии этого признака.

Значение вероятности развития гематогенных метастазов определяется по формуле: $P = e^Y / (1 + e^Y)$, где P (значение вероятности развития признака), Y - значение уравнения регрессии; e – математическая константа, равная 2,72.

При вероятности $P \geq 50\%$ определяется высокий риск развития гематогенных метастазов, при вероятности $P < 50\%$ – низкий риск развития гематогенных метастазов. Степень достоверности: $\chi^2 = 8,3$; $p = 0,03$. Чувствительность составила 100%, специфичность 75%.

В модели для прогнозирования вероятности гематогенного метастазирования для группы больных с метакронным двухсторонним раком молочных желез в качестве независимого признака использована выраженность лимфогенного метастазирования. При расчете модели использовался такой количественный признак, как процент клеток с позитивной экспрессией рецепторов к эстрогенам. Расчет степени риска следует проводить по формуле: $Y = (-7,1 + 2,8 X_1)$, где Y - значение уравнения регрессии; (-7,1) - значение коэффициента регрессии свободного члена; X_1 – выраженность лимфогенного метастазирования («1» - нет, «2» - до 3 лимфоузлов с метастазами, «3» – 4 и более лимфоузлов с метастазами), (2,8) – значение коэффициента регрессии этого признака.

Значение вероятности развития гематогенных метастазов определяется по формуле: $P = e^Y / (1 + e^Y)$, где P (значение вероятности развития признака),

Y - значение уравнения регрессии; e – математическая константа, равная 2,72.

При вероятности $P \geq 50\%$ определяется высокий риск развития гематогенных метастазов, при вероятности $P < 50\%$ – низкий риск развития гематогенных метастазов. Степень достоверности: $\chi^2 = 173,9$; $p = 0,0000$. Чувствительность составила 100%, специфичность 78%.

Таким образом, выполненное исследование позволило обнаружить ряд клиничко-морфологических особенностей синхронных и метасинхронных опухолей, дополняющих теоретические знания о билатеральном раке и явившиеся основой для разработки дифференцированного подхода к прогнозированию лимфогенного и гематогенного метастазирования у больных с двухсторонним раком молочных желез (см. таблицу 13).

Таблица 13– Клиничко-морфологическая характеристика билатерального рака молочных желез

Признак	Односторонний	Синхронный билатеральный	Метасинхронный билатеральный
Возраст	чаще 35-50 лет	чаще старше 50 лет	чаще старше 50 лет
Состояние менструальной функции	менопауза и перименопауза	перименопауза	перименопауза
Размер опухоли	чаще T3	чаще T1	чаще T2
Морфологическое строение опухоли	менее гетерогенное, реже протоковые структуры и дискретные группы опухолевых клеток	более гетерогенное, чаще протоковые структуры и дискретные группы опухолевых клеток	более гетерогенное, чаще протоковые структуры и дискретные группы опухолевых клеток
Протоковые структуры	реже (6,5%)	чаще (23%)	чаще (20%)
Молекулярно-генетический тип	люминальный А 51% люминальный В 17% ТНР 23% HER2/neu позитивный 9%	люминальный А 92% люминальный В 0% ТНР 0% HER2/neu позитивный 8%	люминальный А 21% люминальный В 29% ТНР 50% HER2/neu позитивный 0%
Лимфогенные метастазы	52%	55%	45%
Среднее	меньше (4,6±1,8)	больше (5,5±2,5)	больше (8,0±6,1)

количество лимфоузлов с метастазами			
Гематогенное метастазирование	27%	14%	32%
Среднее количество разных типов структур в инфильтративном компоненте	2,6±0,9 (менее гетерогенный)	3,2±1,4 (более гетерогенный)	3,1±1,2 (более гетерогенный)
Группы клеток в инфильтративном компоненте	реже (54%)	чаще (77%)	чаще (70%)
Позитивная экспрессия РЭ / РП	реже (61%)	чаще (100%)	реже (43%)
Позитивная экспрессия РП	реже (53%)	чаще (100%)	реже (43%)
Возможность прогнозирования лимфогенного метастазирования	да (по морфологическому строению первичной опухоли)	да (по морфологическому строению первичной опухоли)	нет
Возможность прогнозирования гематогенного метастазирования	да (по параметрам лимфогенного метастазирования)	да (по морфологическому строению первичной опухоли)	да (по параметрам лимфогенного метастазирования)

Согласно полученным данным, синхронный двухсторонний рак характеризуется более благоприятным клиническим течением, представлен преимущественно люминальным А молекулярно-генетическим типом. Метакхронный же двухсторонний рак чаще диагностируется как трижды негативный и люминальный В тип с высокой пролиферативной активностью и сопряжен с неблагоприятным прогнозом заболевания.

Синхронный и метакхронный билатеральные раки молочных желез характеризуются более выраженной гетерогенностью морфологического строения с частым присутствием дискретных групп опухолевых клеток и протоковых структур в опухолевом узле по сравнению с односторонним поражением.

Прогностические параметры лимфогенного и гематогенного метастазирования различаются при синхронном и метакхронном раке молочных желез. При синхронном билатеральном раке прогнозирование

лимфогенного и гематогенного метастазирования возможно на основании морфологических параметров опухоли. Для метакронного рака прогноз гематогенного метастазирования ассоциирован только с выраженностью лимфогенного метастазирования.

ВЫВОДЫ

1. Синхронный и метакронный рак молочных желез обнаруживается чаще у женщин старше 50 лет. Синхронный рак преимущественно имеет размер опухолевых узлов до 2 см (T1), метакронный – от 2 до 5 см (T2), в отличие от одностороннего рака, который возникает у больных в возрасте от 35 до 50 лет и характеризуется наличием более крупных новообразований.
2. Гистологическое строение опухолевых узлов при синхронном и метакронном раке молочных желез, в отличие от односторонних новообразований, характеризуется более выраженной гетерогенностью паренхиматозного компонента, в котором чаще присутствуют наименее дифференцированные структуры – дискретно расположенные группы опухолевых клеток и протоковые структуры.
3. При синхронном двухстороннем раке молочных желез чаще выявляется люминальный А тип опухоли (92%). При метакронных билатеральных опухолях чаще встречаются трижды негативный (50%) и люминальный В молекулярно-генетический тип (29%), характеризующийся высокой пролиферативной активностью.
4. Количество и процент пораженных метастазами лимфоузлов выше у больных с синхронными ($5,5 \pm 2,5$; $64,5 \pm 13,2\%$) и метакронными ($8,0 \pm 6,1$; $69,2 \pm 37,2\%$) билатеральными опухолями, по сравнению с односторонним поражением ($4,6 \pm 1,8$; $40,3 \pm 29,1\%$).
5. У пациенток с синхронным раком молочных желез при наличии лимфогенных метастазов чаще определяется 3 и более типа структур в инфильтративном компоненте опухоли, с выявлением среди них дискретных групп опухолевых клеток, а также более выраженная воспалительная инфильтрация стромы новообразования. Для метакронного рака подобного рода закономерностей не выявлено.
6. Гематогенное метастазирование при метакронном билатеральном раке встречается в 2,5 раза чаще по сравнению с синхронным двухсторонним поражением.
7. В случаях с наличием гематогенного метастазирования при синхронном раке чаще обнаруживается менее выраженная гетерогенность инфильтративного компонента и более выраженный фиброз стромы опухоли. У пациенток с метакронным двухсторонним раком при наличии гематогенных метастазов регистрируется более выраженный фиброз стромы опухоли, менее выраженная экспрессия рецепторов к эстрогенам, поражается метастазами большее количество и больший процент лимфатических узлов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Клинико-морфологические различия синхронного и метакронного билатерального рака молочных желез следует учитывать при определении тактики лечения.
2. Морфологическая гетерогенность синхронного билатерального рака молочных желез должна рассматриваться в качестве неблагоприятного морфологического критерия в отношении лимфогенного и гематогенного метастазирования.
3. Метастатическое поражение 8 и более лимфатических узлов является неблагоприятным прогностическим признаком, связанным с большей вероятностью развития гематогенных метастазов только для больных с метакронным двухсторонним раком молочных желез.
4. Степень риска наличия метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных с синхронным двухсторонним раком молочных желез следует рассчитывать по формуле: $Y = (18 - 47,8X_1 + 7,5X_2 - 4,7X_3 + 44,4 X_4)$, где Y - значение уравнения регрессии; (18) - значение коэффициента регрессии свободного члена; X_1 - наличие дискретных групп опухолевых клеток в инфильтративном компоненте («1» - нет, «2» - есть), (-47,8) - значение коэффициента регрессии этого признака; X_2 - количество разных типов структур в инфильтративном компоненте опухоли («1» - один, «2» - два, «3» - три, «4» - четыре, «5» - пять), (7,5) - значение коэффициента регрессии этого признака; X_3 - выраженность воспалительной инфильтрации в строме опухолевого узла («1» - слабо, «2» - умеренно, «3» - резко выражена), (-4,7) - значение коэффициента регрессии этого признака; X_4 - выраженность гиалиноза в строме опухолевого узла («1» - слабо, «2» - умеренно, «3» - резко выражен), (44,4) - значение коэффициента регрессии этого признака. Значение вероятности развития лимфогенных метастазов определяется по формуле: $P = e^Y / (1 + e^Y)$, где P (значение вероятности развития признака), Y - значение уравнения регрессии; e - математическая константа, равная 2,72. При вероятности $P \geq 50\%$ определяется высокий риск развития лимфогенных метастазов, при вероятности $P < 50\%$ - низкий риск развития лимфогенных метастазов. Чувствительность модели 100%, специфичность 83%.
5. Степень риска вероятности развития гематогенного метастазирования у больных с синхронным двухсторонним раком молочных желез следует проводить по формуле: $Y = (-41,1 + 2,2X_1 - 1,3X_2 - 0,74X_3)$, где Y - значение уравнения регрессии; (-41,1) - значение коэффициента регрессии свободного члена; X_1 - наличие дискретных групп опухолевых клеток в инфильтративном компоненте («1» - нет, «2» - есть), (2,2) - значение коэффициента регрессии этого признака; X_2 - количество разных типов структур в инфильтративном компоненте опухоли («1» - один, «2» - два, «3» - три, «4» - четыре, «5» - пять), (-1,3) - значение коэффициента регрессии этого признака; X_3 - выраженность воспалительной инфильтрации в строме опухолевого

узла («1» - слабо, «2» - умеренно, «3» - резко выражена), (-0,74) - значение коэффициента регрессии этого признака. Значение вероятности развития гематогенных метастазов определяется по формуле: $P = e^Y / (1 + e^Y)$, где P (значение вероятности развития признака), Y - значение уравнения регрессии; e – математическая константа, равная 2,72. При вероятности $P \geq 50\%$ определяется высокий риск развития гематогенных метастазов, при вероятности $P < 50\%$ – низкий риск развития гематогенных метастазов. Чувствительность модели 100%, специфичность 75%.

- б. Степень риска вероятности развития гематогенного метастазирования у больных с метакронным двухсторонним раком молочных желез следует проводить по формуле: $Y = (-7,1 + 2,8 X_1)$, где Y - значение уравнения регрессии; (-7,1) - значение коэффициента регрессии свободного члена; X_1 – выраженность лимфогенного метастазирования («1» - нет, «2» - до 3 лимфоузлов с метастазами, «3» – 4 и более лимфоузлов с метастазами), (2,8) – значение коэффициента регрессии этого признака. Значение вероятности развития гематогенных метастазов определяется по формуле: $P = e^Y / (1 + e^Y)$, где P (значение вероятности развития признака), Y - значение уравнения регрессии; e – математическая константа, равная 2,72. При вероятности $P \geq 50\%$ определяется высокий риск развития гематогенных метастазов, при вероятности $P < 50\%$ – низкий риск развития гематогенных метастазов. Чувствительность модели 100%, специфичность 78%.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Фесик Е.А. Морфологические проявления инвазии при люминальном А типе рака молочной железы [Текст] / К.Ю. Христенко, Е.А. Фесик, Н.С. Телегина, С.В. Вторушин, Е.В. Денисов, О.Ю. Васильева // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – Том 1(61). – Приложение 1. Материалы конференции. – С. 71.
2. Фесик Е.А. К.Ю. Особенности экспрессии ABC-транспортеров при разных вариантах инвазии в опухолевой ткани рака молочной железы [Текст] / Христенко, Е.А. Фесик, Н.С. Телегина, С.В. Вторушин, Е.В. Денисов, О.Ю. Васильева // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – Том 1(61). – Приложение 1. Материалы конференции. – С. 127-128.
3. Фесик Е.А. Особенности экспрессии параметров лекарственной резистентности при раке молочной железы [Текст] / К.Ю. Христенко, С.В. Вторушин, М.В. Завьялова, Н.В. Литвяков, В.М. Перельмутер, Н.В. Крахмаль, Е.А. Фесик // «Материалы Научно-практической конференции Южного Урала с участием патологоанатомов других регионов России и СНГ, посвященной 30-летию основания Челябинского областного патологоанатомического бюро». – 2014. – С.109.

4. Фесик Е.А. Современные представления о билатеральном раке молочной железы [Текст] / Е.А. Фесик, М.В. Завьялова, В.М. Перельмутер, Е.М. Слонимская, С.В. Вторушин, Н.В. Крахмаль // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т.13. - №5. – С. 160-168.
5. Фесик Е.А. Характеристика гематогенного метастазирования при двухстороннем раке молочных желез [Текст] / Е.А. Фесик, Н.В. Крахмаль, М.В. Завьялова, Е.М. Слонимская, С.В. Вторушин, В.М. Перельмутер // Сибирский онкологический журнал. – 2014. - №6. – С. 40-44.
6. Фесик Е.А. Особенности лимфогенного метастазирования при билатеральном раке молочных желез [Текст] / Е.А. Фесик, Н.В. Крахмаль, М.В. Завьялова, Е.М. Слонимская, С.В. Вторушин, В.М. Перельмутер // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13. - №6. – С. 20-26.
7. Фесик Е.А. Особенности рецепторного статуса опухоли при синхронном и метакронном билатеральном раке молочных желез [Текст] / Е.А. Фесик, Н.В. Крахмаль, Н.С. Телегина, М.В. Завьялова, С.В. Вторушин, В.М. Перельмутер, Е.М. Слонимская // Уральский медицинский журнал. – 2014. - № 08 (122). – С. 40-42.
8. Фесик Е.А. Взаимосвязь между содержанием селена и рецепторным статусом рака молочной железы у женщин Забайкалья [Текст] / Б.С. Хышиктуев, С.И. Самойлова, Н.Н. Чарторижская, Е.А. Фесик, Т.В. Бурдинская // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2010. - №3. – С. 130-132.
9. Фесик Е.А. Иммуногистохимическая диагностика рака молочной железы в ГУЗ «Областной онкологический диспансер» [Текст] / С.И. Самойлова, Н.Н. Чарторижская, А.П. Аршинникова, Л.А. Смолянская, Е.А. Фесик, Е.П. Макковеев, С.В. Лесков // Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 60-летию онкологической службы Забайкалья. – Чита, 2007. – С. 145-149.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

РМЖ – рак молочной железы

ИКНТ – инвазивная карцинома неспецифического типа

РЭ – рецепторы эстрогенов

РП – рецепторы прогестерона

ТНР – трижды негативный рак

М – среднее значение показателя

S.D. – стандартное отклонение

F – критерий Фишера

p – критерий значимости различий

абс. ч. – абсолютное число