

REVIEW ARTICLES

УДК: 616:576.2:616-089:616-037:618.19:616-006.6

**РОЛЬ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА В ПРОГНОЗЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (СОГЛАСНО КРИТЕРИЯМ pTNM 6 ПЕРЕСМОТРА)**

**Биктимиров В.В.\* , Андреев С.А., Король Т.М., Король А.П.**

\*Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова (ул. Пирогова, 56, г. Винница, 21018, Украина)

**Резюме.** На основании анализа и обобщения литературных данных приведена характеристика традиционных морфологических прогностических факторов (согласно унифицированной системе TMMG) и предсказывающих факторов (по результатам иммуно гистологических методов исследования), позволяющих предположить характер течения и исхода заболевания у конкретной пациентки, оценить вероятность развития рецидивов и метастазов, предвидеть интенсивность ответа опухоли на лучевую и химиотерапию прогнозировать эффективность системных методов лечения и отбирать группы больных для гормональной терапии (тамоксифен) и специфического лечения (транстузумаб).

**Ключевые слова:** рак молочной железы, прогностические факторы (prognostic factors); предсказывающие факторы (predictive factors).

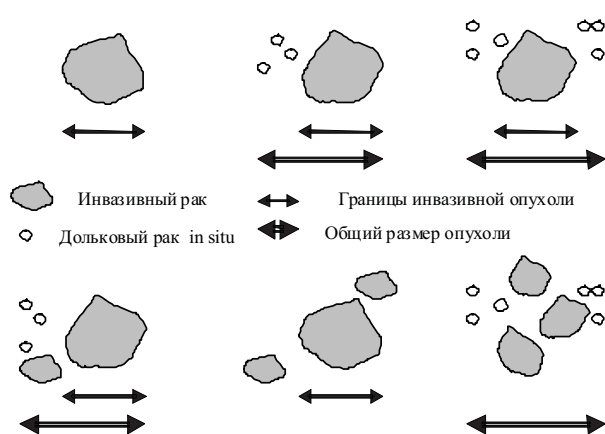
**Введение**

Рак молочной железы (РМЖ) в Украине прочно занимает первое место среди всех локализаций злокачественных новообразований у женщин. Занимая почти 30% заболеваемости злокачественными новообразованиями и 16-18% смертности от них, РМЖ рассматривается как важнейшая локализация рака [Зотов и др., 2002; Олійніченко та ін., 2006]

С целью унификации представлений о характере опухолевого процесса и его распространенности разработана единая международная классификация (TNM) [Шпарик, 2002]. Указанная классификация регулярно пересматривается, и каждая новая редакция дополняется диагностическими признаками и критериями, основанными на использовании новейших технологий [Шпарик, 2002]. Постхирургическая классификация (pTNM) имеет наибольшее значение для определения индивидуального прогноза больной, поскольку позволяет определить стадию заболевания, характер лечения и прогноз при РМЖ [Зотов и др., 2002; Божок и др., 2005]. Градация РМЖ по системе pTNM предполагает изучение ряда макроскопических и микроскопических показателей, определяемых при патоморфологическом исследовании операционного материала.

Несомненно, одним из ключевых прогностических показателей при РМЖ является размер первичной опухоли, отображаемый в классификации pTNM как категория Т. Для корреляции с прогнозом размер первичной опухоли должен определяться исключительно на послеоперационном материале после предварительной фиксации в 10% нейтральном формалине [Зотов и др., 2002; Ellis, Elston, 1991]. В этом случае границы опухоли становятся наиболее четкими, а наибольший диаметр принимается как критерий Т [Волченко, 2000; Зотов и др., 2002]. В ряде случаев определение размеров опухолевого узла проводится индивидуально (табл. 1) [Ellis, Elston, 1991]. Достоверно подтверждено

ухудшение прогноза у больных РМЖ с увеличением размеров первичной опухоли [Ковальчук та ін., 2000; Семиглазов, 2000; Божок и др., 2005; Исмагилов и др., 2005; Ellis, Elston, 1991]. В классификацию pTNM 6 введено понятие "минимально инвазивный рак" (T mic) [Шпарик, 2002]. Минимально инвазивный РМЖ включает все варианты неинвазивных раков и инфильтрирующие карциномы с инвазией до 0,1 см [Волченко, 2000; Ellis, Elston, 1991]. Точных данных касательно прогноза T mic нет, но он расценивается как благоприятный [Божок и др., 2005; Волченко, 2000; Волченко, 2000; Ellis, Elston, 1991]. Характер поражения регионарных лимфатических узлов (категория N) также имеет значение только после патогистологического исследования лимфоузлов, удаленных при операции, поскольку клиническая и гистологическая их оценка совпадают не всегда [Зотов и др., 2002]. За основу классификации pTNM 6 взято поражение аксиллярных лимфатических узлов (I-III уровень) с иссечением сторожевого лимфоузла [Божок и др., 2005; Волченко, 2000; Ермилова, 2002; Зотов и др., 2002]. Патоморфологическая классификация разделяет метастазы в аксиллярные лимфатические узлы (pN1) на: микрометастазы в одном или нескольких лимфатических узлах (pN1mi) и макрометастазы. Последние разделяются на подгруппы по количеству пораженных лимфоузлов (pN1 - метастазы в 1-3 подмышечных лимфоузлах; pN2 - метастазы в 4-9 подмышечных лимфоузлах; pN3 - метастазы в 10 и больше подмышечных лимфоузлах) [Зотов и др., 2002]. Микрометастазы - это образования из опухолевых клеток, размеры которых не превышают 0,2см и которые, как правило, не выявляются обычными методами световой микроскопии [Олійніченко та ін., 2006; Ellis, Elston, 1991]. Для их идентификации применяются методы иммуногистохимии (ИГХ) [Шпарик, 2002]. Иммуногистохимическая идентификация микрометаста-



Узлы-сателлиты не учитываются в общий размер узла  
В последнем случае измеряются общие размеры опухоли

**Рис. 1.** Методика определения размеров первичной опухоли в разных клинических ситуациях (по Ellis и Elston).

зов (составляет 22-24% случаев) уточняет стадию заболевания и определяет характер лечения [Божок и др., 2005; Волченко, 2000; Ellis, Elston, 1991]. Циркулирующие или диссеминированные опухолевые клетки, не формирующие таких скоплений, рекомендуется называть одиночными (изолированными) опухолевыми клетками, а их скопления - малыми кластерами. Одиночные опухолевые клетки не контактируют со стенками сосудов или лимфатических синусов и не пенетрируют их [Hermanek et al., 1999]. При наличии одиночных опухолевых клеток отсутствует внесосудистая (вне-синусная) реакция элементов стромы [Осинский и др.,

**Таблица 1.** Прогностические группы больных РМЖ исходя из гистологического строения и степени дифференцировки опухоли (по Pereira et al 1995).

Прогноз	Гистологический тип	G
Группа наилучшего прогноза (>80% 10 - летней выживаемости)	тубулярный рак	G1
	слизистый	G1
	тубуло-лобулярный	G1
	инфильтрирующий протоковый рак (ИПР) + особые формы	G1
	бифазный рак	G1
Группа хорошего прогноза (60-80% 10 - летней выживаемости)	смешанный дольковый ИПР	G1
	классический инфильтрирующий дольковый рак (ИДР)	G1
	слизистый	G2
	атипичный медуллярный	G3
Группа удовлетворительного прогноза (50-60% 10 - летней выживаемости)	ИПР	G2
	бифазный рак	G2
	смешанный дольковый ИДР	G2
	ИДР	G2
	медуллярный	G3
Группа плохого прогноза (<50% 10 - летней выживаемости)	бифазный рак	G3
	ИПР	G3
	ИДР	G3
	смешанный тубулярный	G3

2005]. Эти клеточные элементы, называемые также циркулирующими опухолевыми клетками, могут быть выявлены с помощью высокочувствительного метода ПЦР или методами иммуноцитохимии, что отражено в соответствующих категориях pTNM 6 (pN0mol+ и pN0i+ соответственно) [Шпарик, 2002]. Наличие "N+" статуса значительно ухудшает прогноз при РМЖ, причем если характер метастазов (макрометастазы или микрометастазы) существенно не влияет на выживаемость больных, то количество пораженных лимфоузлов является важнейшим прогностическим фактором [Волченко, 2000; Волченко, 2000; Божок и др., 2005; Зотов и др., 2002; Ellis, Elston, 1991]. Прогностически неблагоприятно расцениваются метастазы в аксиллярные лимфоузлы I уровня (верхушечные) из-за высокого риска распространения процесса на внутригрудные лимфатические узлы [Ellis, Elston, 1991]. С увеличением стадии РМЖ, определяемой исходя из размеров первичной опухоли и характера поражения регионарных лимфоузлов, прогноз заболевания также закономерно ухудшается [Волченко, 2000; Ермилова, 2002; Зотов и др., 2002; Божок и др., 2005]. Огромное прогностическое значение имеют гистологический тип и степень дифференцировки опухоли. Данные исследований подтверждают, что среди протоковых карцином in situ наиболее агрессивным вариантом является камедокарцинома. Дольковая карцинома нередко имеет мультицентричный билатеральный рост. Медуллярный, тубулярный, слизистый типы РМЖ встречаются значительно реже, чем протоковый, однако их прогноз относительно более благоприятный (табл. 2) [Зотов и др., 2002; Ellis, Elston, 1991]. Морфологически верифицированный некроз опухоли - маркер, указывающий на высокий риск ранних рецидивов [Ellis, Elston, 1991]. Степень дифференцировки опухоли (категория G) оценивается гистологически по наличию тубулярных структур, ядерному плеоморфизму и митотической активности согласно критериям Bloom и Richardson (табл. 3). Выживаемость больных находится в прямой зависимости от степени злокачественности опухоли [Ellis, Elston, 1991]. Наличие раковой эмболии сосудов, безусловно, является неблагоприятным прогностическим показателем [Волченко, 2000; Ермилова, 2002; Зотов и др., 2002; Исмагилов и др., 2005; Ellis, Elston, 1991; DeVita et al., ??]. В случае отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах, наличие опухолевой эмболии сосудов увеличивает риск местных рецидивов после проведенных органосохраняющих операций в 4,7 раза [Ellis, Elston, 1991]. Выявление опу-

**Таблица 2.** Определение гистологической степени злокачественности протокового инфильтрирующего рака (по Bloom и Richardson).

Признак	Градация	Баллы
Наличие тубулярных структур в опухоли	в большинстве полей зрения	1
	наряду с тубулярными структурами имеются солидные и скirrosные структуры	2
	тубулярные структуры отсутствуют	3
Митотическая активность клеток опухоли	просмотр препарата при большом увеличении (x40) не выявил ни в одном из 10 полей зрения фигур митоза	1
	6 - 10 митозов	2
	10 фигур митоза в 10 полях зрения	3
Клеточный полиморфизм	мономорфные ядра	1
	умеренный ядерный полиморфизм	2
	выраженный ядерный полиморфизм	3

**Примечание:** 3 - 5 баллов - I степень; 6 - 7 баллов - II степень; 8 - 9 баллов - III степень.

холевых клеток в гистологических препаратах срезов с операционного края при исследовании послеоперационного материала указывает на не радикальность проведенной операции и в 75% случаев приводит к развитию ранних рецидивов.

Современный дифференцированный подход к лечению больных РМЖ основан на определении предсказательных факторов, коррелирующих с ответом на лечение независимо от прогноза [Божок и др., 2005; Исмагилов и др., 2005]. Около 70% опухолей в молочной железе являются гормоночувствительными [Волченко, 2000]. Эстроген и прогестерон рецепторный статус первичного РМЖ - один из наиболее мощных прогностических факторов клинического исхода и связан с выходом на гормональную терапию [Олійніченко и др., 2002; Путырский, 2003; Colvin et al., 1994]. Опухоли с высоким содержанием ER и PR более высокодифференцированные; в этом случае прогноз, касающийся выздоровления и ответа опухоли на лечение, более благоприятный [Божок и др., 2005; Волченко, 2000; Goldhirsch, 2005]. ИГХ идентификация рецепторов стероидных гормонов в опухоли является прямым показанием к проведению гормонотерапии (тамоксифен, ингибиторы ароматазы) [Зотов и др., 2002]. Основной задачей терапии является прекращение гормонального влияния на опухолевые клетки, что приводит к задержке и подавлению их роста [Божок и др., 2005]. Наиболее ценную информацию о биологических свойствах опухоли дает иммуногистохимическое определение ряда молекулярных маркеров. При ИГХ исследовании определяется мутированный белок p53, который блокирует апоптоз в опухолевых клетках и обуславливает резистентность опухоли к химиолучевому воздействию [Ройт и др., 2000]. Приблизительно в 30-40% первичных опухолей молочной железы отмечен вы-

сокий уровень экспрессии P53, и в ряде исследований указывается, что это мощный предсказательный фактор долгосрочного результата, возможно второй лишь после метастазов в лимфоузлы [Colvin et al., 1994]. Отмечено отрицательное влияние гиперэкспрессии p53 на общую выживаемость, а экспрессия p53 расценивается как "маркер плохого прогноза" [Семиглазов, 2000; Семиглазов, 2001]. Самостоятельное прогностическое значение имеет определение в раковых клетках белка Her-2/neu. Белок Her-2/neu является продуктом гена c-erbB-2 и представляет собой тирозин - киназный рецептор, относится к семейству рецепторов эпидермального фактора роста [Ройт и др., 2000]. Стимуляция Her-2/neu приводит к запуску транскрипционных механизмов, что ускоряет пролиферацию и рост клеток и обуславливает резистентность опухоли к цитостатикам и эндокринотерапии за счет вмешательства в фосфорилиацию апоптотических протеинов и рецепторов эстрогенов [Якубовская, 2000]. Моноклональные антитела, связывающие и угнетающие активность мутантного гена c-erbB-2, угнетают и опухолевый рост (Herceptin) [Олійніченко и др., 2002]. При РМЖ амплификация гена c-erbB-2 и/или гиперэкспрессия Her-2/neu наблюдается в 20-40% случаев [Colvin et al., 1994]. Экспрессия Her-2/neu часто коррелирует с прогностически важными неблагоприятными признаками: молодой возраст, инвазивный рост опухоли, высокая степень злокачественности и большие размеры первичной опухоли, метастатическое поражение лимфатических узлов [Семиглазов, 2000; Упоров и др., 2000]. Her-2/neu+ опухоли чаще являются отрицательными по рецепторам эстрогенов и прогестерона [Зотов и др., 2002]. Экспрессия Her-2/neu обуславливает эффективность режимов адьювантной химиотерапии, содержащей антрациклины (CMF, CMF-VP) и резистентность к другим схемам [Семиглазов, 2000; Зотов и др., 2002; Олійніченко и др., 2002]. Ki - 67 является молекулярным маркером, характеризующим пролиферативную активность клеток [Ройт и др., 2000]. Этот ядерный белок экспрессируется во всех фазах клеточного цикла, кроме G<sub>0</sub> и позволяет идентифицировать ИГХ клетки в состоянии пролиферации [Colvin, 1994]. Индекс Ki - 67 коррелирует с гистологической степенью дифференцировки [DeVita et al., 5th]. Для прогнозирования результатов лечения имеет значение не только уровень Ki-67, но и его динамика в процессе терапии [Зотов и др., 2002].

### **Выводы и перспективы дальнейших разработок**

1. Только комплексное использование традиционных морфологических прогностических факторов (согласно унифицированной системе pTNM 6) и предска-

зважаючи факторов (по результатам иммуногистохимических методов исследования) позволяет с определенной степенью достоверности предположить характер течения и исхода заболевания у конкретной пациентки, оценить вероятность развития рецидивов и ме-

тастазов, предвидеть интенсивность ответа опухоли на лучевую и химиотерапию, прогнозировать эффективность системных методов лечения и отбирать группы больных для проведения гормонотерапии (тамоксифен) и специфического лечения (трастузумаб).

### Литература

- Прогностические и предсказательные факторы при раке молочной железы / А.А. Божок, В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов и др. // Вопросы онкологии.- 2005.- №4.- С. 434-444.
- Волченко Н.Н. Внутрипротоковый рак молочной железы // Арх. Пат.- 2000.- №2.- С. 22-26.
- Волченко Н.Н. Морфологические факторы прогноза при раке молочной железы // Российский онкологический журнал.- 2000.- №3.- С. 49-53.
- Довідник онколога. Випуск третій. Упорядник Я.В. Шпарик.- Львів: "Галицька видавничка спілка", 2002.- 136 с.
- Ермилова В.Д. Роль современной патоморфологии в характеристике рака молочной железы // Практическая онкология.- 2002.- Т.3, №1.- С. 15-20.
- Зотов А.С., Белик Е.О., Чешук В.Е. Мастопатия и рак молочной железы. Краткое руководство.- Киев, 2002.- 93 с.
- Рак молочной железы центральной и медиальной локализации / А.Х. Исмагилов, Е.И. Сигал, А.М. Гимранов, Х.М. Губайдуллин // Российский онкологический журнал.- №1.- 2005.- С. 9-12.
- Основні прогностичні показники радикально прооперованих хворих на рак молочної залози / І.В. Ковальчук, Я.В. Шпарик, О.О. Галай та ін. // Онкология.- Т.2, №1-2.- 2000.- С. 7-13.
- Олійниченко Г.П., Захарцева Л.М. Клиническое значение рецепторов эстрогенов, прогестерона и онкобелка Her2/neu в клетках рака молочной железы // Онкология.- 2002.- Т.4, №1.- С. 33-36.
- Олійниченко Г.П., Вельма І.В., Нейман А.М. "Библиотека онколога. Рак молочной железы".- 2006.- С. 10-13.
- Опухолевые клетки в периферической крови и костном мозге онкологических больных (научно-методическое пособие) / С.П. Осинский, Д.Ф. Глузман, В.А. Черный и др.- Киев: институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, 2005.- С. 25.
- Путырский Л.А. Рак молочной железы.- Мн.: Выш. шк., 2003.- 95 с.
- Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер с англ.- М.: Мир, 2000.- 592 с.
- Семиглазов В.Ф. Значение прогностических и предсказывающих факторов при выборе лечения у больных метастатическим раком молочной железы // Практическая онкология.- 2000.- №2.- С. 26-30.
- Семиглазов В.Ф. Современные подходы к гормонотерапии рака молочной железы как отражение патогенеза заболевания // Вопросы онкологии.- 2001.- Т.47.- С. 195-199.
- Упоров А.В., Семиглазов В.Ф., Пожариский К.М. Иммуногистохимическое изучение клеток рака молочной железы с использованием различных маркеров пролиферации // Арх. Пат.- 2000, №2.- С. 26-30.
- Якубовская Р.И. Современные представления о молекулярных механизмах канцерогенеза и опухолевой прогрессии как основа для разработки новых методов терапии злокачественных новообразований // Российский онкологический журнал.- 2000.- №6.- С. 42-50.
- Ellis, Elston. Systemic histopathology. The Breast.- Vol.13. Edinburg 1991.- P. 27-45.
- Goldhirsch A., Glick J.D., Gelber R.D. St Gallen 2005// Annals of Oncology.- №16.- 2005.- P. 1569-1583.
- Classification of isolated tumor cells and micrometastasis / P. Hermanek, R.V.P. Hutter, L.H. Sobin, Ch. Wittekind // Cancer.- 1999.- №86.- P. 2668-2673.
- Robert B. Colvin, Atul K. Bhan, Robert T. Mc Cluskey. Diagnostic immunopathology-2nd ed.- Raven Press, LTD, New York, 1994.- P. 9-13.
- DeVita V.T., Hellman Jr.S., Rosenberg S.A.- Cancer. Principles & Practice of Oncology 5th edition on CD-ROM.

---

### РОЛЬ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ОПЕРАЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУ В ПРОГНОЗУВАННІ ТА ЛІКУВАННІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (ЗГІДНО ДО КРИТЕРІЇВ PTNM 6 ПЕРЕГЛЯДУ)

**Біктіміров В.В., Андрєєв С.А., Король Т.М., Король А.П.**

**Резюме.** На основі аналізу та узагальнення літературних даних представлена характеристика традиційних морфологічних прогностичних факторів (згідно уніфікованої системи TMMG) і передбачувальних факторів (за результатами імуногістологічних методів дослідження) дозволяючих передбачити характер перебігу і наслідки захворювання у конкретної пацієнтки, оцінити вірогідність розвитку і рецидивів і метастазів, передбачити інтенсивність відповіді пухлини на променеву і хіміотерапію прогнозувати ефективність методів лікування і відбирати групи хворих для гормональної терапії (тамоксифен) і специфічного лікування (транстузумаб).

**Ключові слова:** рак молочної залози, прогностичні фактори, передбачувальні фактори.

---

### THE ROLE OF PATHOMORPHOLOGIC RESEARCH OF THE OPERATIONAL MATERIAL IN THE PROGNOSIS AND TREATMENT OF CANCER OF THE MAMMARY GLAND (ACCORDING TO THE CRITERIA PTNM OF THE 6 REVIEW)

**Biktimirov V.V., Andreev S.A., Korol T.M., Korol A.P.**

**Summary.** On the base of analysis and generalization of literature data was shown characteristic of the traditional morphologic and prognostic factors (according to the TMMG system), predictive factors (as a result of immune histological methods of the investigation). It lets us expect the character of the course and outcome of the disease of the individual patient and estimate probability of the development of return and metastasis and also expect the level of tumor answer on XR therapy and chemistry-therapy. It lets us to prognosis the efficiency of the methods of treatment and to select the groups of patients for hormonal therapy and specific treatment.

**Key words:** cancer of the mammary gland, prognostic factors, predictive factors.