

КОРРЕЛЯЦИИ РАЗМЕРА ОПУХОЛИ, МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ЕЕ ВАРИАНТОВ И СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Пучкова О.С.*¹, Синицын В.Е.², Богомазова С.Ю.³, Мершина Е.А.², Широкий В.П.³, Баженова Д.А.², Ненайденко Е.В.²

УДК: 616.34-089

DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.24.68.009

¹ Филиал Компании с Ограниченной Ответственностью «Хадасса Медикал ЛТД», Сколково, Московская область

² ФФМ МГУ им М.В. Ломоносова, Москва

³ ФГАУ ЛРЦ Минздрава России, Москва

Резюме. Цель: поиск корреляции размера опухоли, морфологических ее вариантов и степени злокачественности при раке молочной железы (РМЖ). В исследовании приняли участие 169 больных. Всем пациентам была выполнена трепанобиопсия с последующим гистологическим исследованием. Пациенты были разделены на группы: первую группу составили 57 женщин (33,7%), а вторую – 112 женщин (66,3%) с типами протоковая аденокарцинома in situ (in situ DAB) и протоковая аденокарцинома in situ, ассоциированная с ацинарной формой РМЖ (in situ DAB+ AAB. Качество рентгенологического изображения оценивалось по классификации PGMI, в исследование были включены изображения уровнем качества не менее G, выполненные в двух проекциях: кранио-каудальной (СС-проекция) и косо-медно-латеральной проекции (MLO-проекция). Исследование было выполнено на цифровой маммографической системе General Electric. Оценку рентгенологической плотности структуры молочной железы проводили по классификации ACR 2013 г.

Результаты проведенного исследования показали, что размер РМЖ, возникающего в терминальном секреторном отделе, не ассоциированного с протоковым компонентом in situ, коррелирует со степенью злокачественности – чем больше размер опухоли, тем выше степень злокачественности, что подтверждает данные международных исследований о дедифференцировке клеток опухоли в процессе роста. Степень злокачественности РМЖ является одним из наиболее значимых факторов прогноза. Таким образом, коррелирующий со степенью злокачественности диаметр опухоли, определяемый при первичной маммографии, может быть использован специалистами в качестве дополнительного, независимого фактора прогноза.

Заключение. Размер РМЖ, возникающего в терминальном секреторном отделе, определяемый при маммографии на момент постановки диагноза коррелирует со степенью злокачественности опухоли и может быть использован как дополнительный независимым прогностический фактор.

Ключевые слова: рак молочной железы, факторы прогноза, маммография.

CORRELATION OF THE SIZE, HISTOLOGY SUBTYPE OF BREAST CANCER AT THE TIME OF DETECTION, AND THE TUMOR GRADE

Puchkova O.S.*¹, Sinicyn V.E.², Bogomazova S.Yu.³, Merzhina E.A.², Shirokij V.P.³, Bazhenova D.A.², Nenajdenko E.V.²

¹ Haddassah Medical Skolkovo, Moscow

² FFM Lomonosov Moscow State University, Moscow

³ Federal Center of Medicine and Rehabilitation, Moscow

To identify the presence of a correlation between the size, histology subtype of breast cancer and the tumor grade. In this study, 169 patients. All patients underwent a core biopsy with subsequent histological examination, and were divided into 2 groups. The first group consisted of 57 women (33.7%) with tumors arising in the terminal ductal-lobular unit - acinar adenocarcinoma (AAB) unifocal and multifocal forms, and the second group - 112 women (66.3%) with types of ductal adenocarcinoma in situ (in situ DAB) and ductal adenocarcinoma in situ associated with the acinar form of breast cancer (DAB + AAB). Evaluation of the breast density was made using ACR 2013 classification. The tumor size was measured on mammography and postoperative histology.

The result of our study suggests the size of breast cancer of acinar origin do not associated with the component in situ, which accounts for 75% of the detected cancers in mammography, correlates with the degree of malignancy - the larger the tumor size, the higher the degree of malignancy, which confirms the data on the possible dedifferentiation of tumor cells during its growth. The degree of malignancy of breast cancer is one of the important predictors of long-term prognosis of treatment. Thus, the tumor size determined by mammography can be an independent prognostic factor already at the stage of diagnosis.

Conclusions. The size of the breast cancer of acinar origin, determined at the time of diagnosis on mammography, correlates with the tumor Grade and can be an independent prognostic factor of the long-term patient outcome.

Keywords. Breast cancer, mammography, long-term outcome, tumor grade

Введение

Первое упоминание о РМЖ найдено в папирусе Эдвина Смита, датируемого XVI в. до н.э., в котором уже тогда были описаны восемь клинических наблюдений РМЖ [3]. До 1980 года РМЖ считался неизлечимым заболеванием, женщины были обречены на смерть из-за отсутствия эффективного лечения. В 1891–1894 гг. W. Halsted и W. Meyer представили результаты хирургического вмешательства, включавшего удаление молочной железы вместе с грудными мышцами и лимфатическим узлами (ЛУ) 3-х уровней. Так возникла, а затем сформировалась классическая операция по Холстеду–Мейеру, которая на протяжении 100 лет оставалась основным методом хирургического лечения РМЖ [2].

Таким образом, довольно травматичная операция Холстеда была единственным шансом на выздоровление продолжительное время. Однако в 1970 г. был изобретен революционный метод, который оказал значимое влияние на выживаемость пациенток с РМЖ и изменил подходы к хирургическому лечению, заложив возможность выполнения органосохраняющих операций. Таким методом стала маммография. Основной причиной значительного снижения показателей смертности при выполнении скрининговой маммографии стало выявление РМЖ на ранних этапах развития [6].

Еще в 1985 г. было показано, что дедифференцировка клеток опухоли является важным этапом развития рака [8]. Опухолевая инвазия была изучена in vivo с помо-

* e-mail: helgasoul@yandex.ru

щью световой и электронной микроскопии, а также с помощью иммунофлуоресцентной микроскопии. Особое внимание было уделено степени дифференциации опухоли. Исследовали индуцированные диметилгидразином карциномы толстой кишки мыши, содержащие дифференцированный и недифференцированный тип опухоли с низкой и высокой инвазивностью. В области края инвазии обоих типов опухолей была обнаружена диссоциация организованных комплексов опухолевых клеток в изолированные опухолевые клетки вместе с потерей большинства цитологических особенностей дифференцировки. Хотя механизм инвазии опухолей, по существу, один и тот же в обоих типах опухолей, степень дифференциации, тем не менее, имеет решающее значение, так как при недифференцированных карциномах необходимы лишь единичные этапы потери дифференцировки (потеря мембраны основания и клеточных переходов), чтобы получить инвазивный статус [1]. Этот факт может объяснить сравнительно высокую инвазивность и плохой прогноз при недифференцированных карциномах.

Учитывая изложенное, возможно сделать предположение, что по мере увеличения размера РМЖ происходит дедифференцировка опухолевых клеток, и увеличивается частота низкодифференцированных форм.

Материалы и методы:

Исследование выполнено в ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России». Проведен ретроспективный анализ 20000 рентгенограмм, выполненных в период с 2013 по 2017 г. В процессе анализа, на основании рентгенологической семиотики РМЖ, были отобраны пациенты с протоковой аденокарциномой *in situ*, возникающей в магистральных протоках молочной железы, и аденокарциномой ацинарной локализации. По современной гистологической классификации ВОЗ (WHO 2012) обсуждаемые подтипы относят к неспецифицированному РМЖ.

В исследование был включено 169 пациенток с гистологически верифицированным РМЖ, выполненные в двух проекциях: кранио-каудальной (СС-проекция) и косо-медиио-латеральной проекции (МЛО-проекция). Всем пациентам была выполнена трепанобиопсия с последующим гистологическим исследованием. Первую группу составили 57 женщин (33,7%) с опухолями, возникающими в терминальном секреторном отделе – ацинарная аденокарцинома (ААВ) унифокальная и мультифокальная формы, а вторую – 112 женщин (66,3%) с типами протоковая аденокарцинома *in situ* (*in situ* DAB) и протоковая аденокарцинома *in situ*, ассоциированная с ацинарным подтипом РМЖ (*in situ* DAB+ААВ). Качество рентгенологического изображения оценивалось по стандарту PGM1 (Р – идеальное изображение, G – хорошее качество изображения, М – удовлетворительное качество изображения, I – неудовлетворительное качество изображения), в исследование были включены изображения

уровнем качества не менее G, выполненные в двух проекциях: кранио-каудальной (СС-проекция) и косо-медиио-латеральной проекции (МЛО-проекция). Исследование было выполнено на цифровой маммографической системе General Electric. Оценка рентгенологической плотности структуры МЖ по классификации ACR (ACR 2013).

Результаты

Были изучены размер опухоли, гистологический подтип и степень злокачественности РМЖ. В группе ААВ больший размер опухоли по данным ММГ составлял от 8 до 80,1 мм, медиана размера – 22,45 мм (Q₁–Q₃: 17,6–31,5 мм), во второй группе – от 6,6 до 179,0 мм, медиана составила 52,2 мм (Q₁–Q₃: 28,5–70,0 мм). Различия размера опухоли, оцененные с помощью критерия Манна-Уитни, были статистически значимыми (p<0,001), что свидетельствовало о ее большем размере среди пациенток с типами рака *in situ*/DAB и ААВ+DAB.

Сравнение размеров опухоли в зависимости от гистологического типа представлено на Рис. 1.

Также была сопоставлена структура исследуемых групп по размерам опухоли. Полученные данные приведены в табл. 1.

Проведенный с помощью критерия χ^2 Пирсона статистический анализ показал, что различия структуры исследуемых по размеру опухоли были статистически значимыми (p<0,001). Доля опухолей среди пациенток с

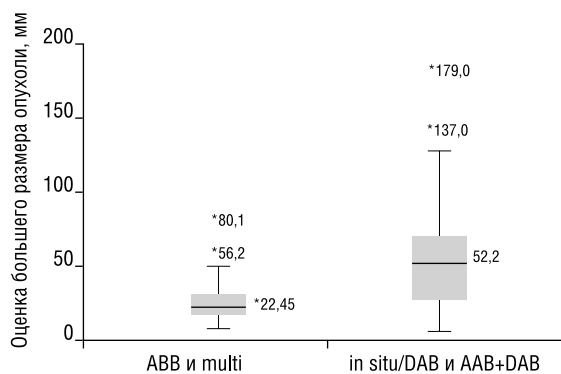


Рис. 1. Сравнение большего диаметра опухоли по данным ММГ в зависимости от ее гистологического типа.

Табл. 1. Сравнение структуры исследуемых больных по размерам опухоли

Большой размер опухоли по данным ММГ, мм	Исследуемые группы			
	Первая		Вторая	
	абс.	%	абс.	%
Менее 20	19	33,9	9	8,4
20–29,99	21	37,5	19	17,8
30–39,99	12	21,4	15	14,0
40–49,99	2	3,6	9	8,4
50 и больше	2	3,6	55	51,4
ВСЕГО:	56	100,0	107	100,0

ацинарной локализацией РМЖ с размером менее 20 мм составляла 33,9%, тогда как среди протоковой карциномы *in situ* – 8,4%. Напротив, доля опухолей более 50 мм была существенно выше среди пациенток с протоковой карциномой *in situ*, составляя 51,4%, по сравнению с РМЖ ацинарной локализации – 3,6%. Установленные различия структуры также отражены на Рис. 2.

Изучение взаимосвязи степени злокачественности РМЖ по шкале Grade в зависимости от возраста и диаметра опухоли

Исследуемые больные с РМЖ были разделены на 2 группы по степени злокачественности: первую группу составили женщины с Grade 1 и Grade 2, вторую – женщины с Grade 3 и Grade 2-3. Далее полученные группы были сопоставлены значениям возраста пациенток и размера опухоли. Сравнение проводилось в зависимости от гистологического типа опухоли.

Большие и меньший размеры опухоли, определенные по данным ММГ, сравнивались в зависимости от степени злокачественности (табл. 2).

Согласно полученным данным, были установлены статистически значимые различия как большего, так и меньшего размера опухоли типа ААВ при унифокальном и мультифокальном росте в зависимости от степени злокачественности ($p = 0,026$ и $p = 0,004$, соответственно), значения показателей были существенно выше при степени Grade 3 и Grade 2-3. Так, медиана большего размера опухоли типа ААВ при степени злокачественности Grade 1-2 составляла 21,0 мм, при Grade 3 и Grade 2-3 – 23,9 мм. Указанные показатели сопоставлены в зависимости от степени злокачественности на Рис. 3.

Медиана меньшего размера опухоли типа ААВ multi при степени злокачественности Grade 1-2 составляла 14,7, а при степени Grade 3 и Grade 2-3 – 19,7 мм. Показатели сопоставлены на Рис. 4.

Также были установлены статистически значимые различия большего размера опухоли типа ААВ+DAB, составлявшие при степени злокачественности Grade 1 и Grade 2 – 22,2 мм, а при степени Grade 3 и Grade 2-3 – 54,0 мм ($p = 0,012$). Показатели были сопоставлены на Рис. 5. При сравнении меньшего размера опухолей данного типа различия были статистически не значимыми.

Размер опухоли типа *in situ*/DAB статистически значимых различий в зависимости от степени злокачественности не имел ($p = 0,789$).

Обсуждение

Известно, что в процессе роста опухоли, эпителиальные клетки подвергаются эпителиально-мезенхимальной трансформации – утрате эпителиальной поляльности, разделению на отдельные клетки и дисперсии при приобретении клеточной подвижности [3; 8]. Утрата эпителиальной морфологии может способствовать снижению уровня дифференцировки. Нарушение функций исходной ткани и дезрегуляция экспрессии тканеспе-

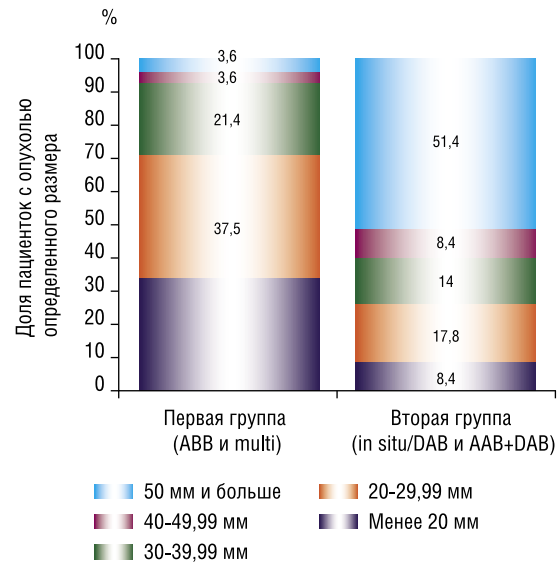


Рис. 2. Сравнение структуры исследуемых групп по диаметру опухоли.

Табл. 2. Сравнение размера опухоли в зависимости от степени ее злокачественности и гистологического типа

Показатель	Тип опухоли	Степень злокачественности				P
		Grade 1 и Grade 2		Grade 3 и Grade 2-3		
		Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Большой размер, мм	ААВ, multi	21,0	16,3–26,4	23,9	19,0–33,8	0,026*
	<i>in situ</i> /DAB, ААВ+DAB	31,4	21,5–62,7	54,7	32,2–67,6	0,072
	<i>in situ</i> /DAB	42,0	24,4–85,7	55,4	34,4–76,2	0,789
	ААВ+DAB	22,2	14,4–31,4	54,0	32,0–61,9	0,012*
Меньший размер, мм	ААВ, multi	14,7	12,1–17,8	19,7	17,0–24,6	0,004*
	<i>in situ</i> /DAB, ААВ+DAB	21,0	14,0–40,5	29,4	18,5–40,4	0,263
	<i>in situ</i> /DAB	27,7	17,8–44,6	30,0	19,2–36,8	0,789
	ААВ+DAB	16,5	12,8–21,2	28,8	18,6–42,3	0,056

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

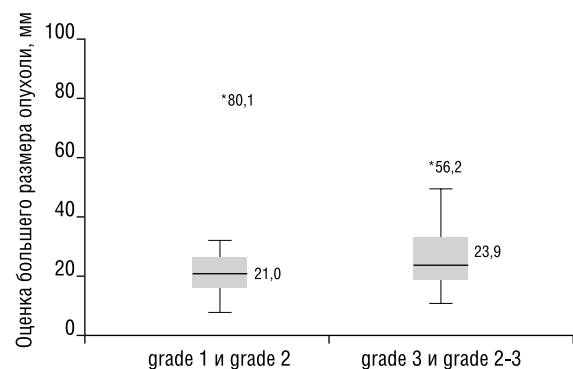


Рис. 3. Сравнение большего диаметра опухоли гистологического типа ААВ, multi в зависимости от степени злокачественности.

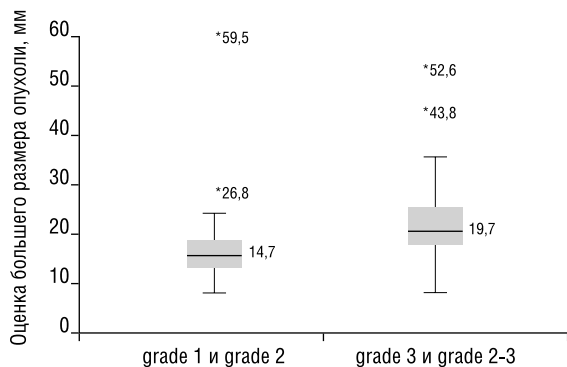


Рис. 4. Сравнение меньшего диаметра опухоли гистологического типа AAB, multi в зависимости от степени злокачественности

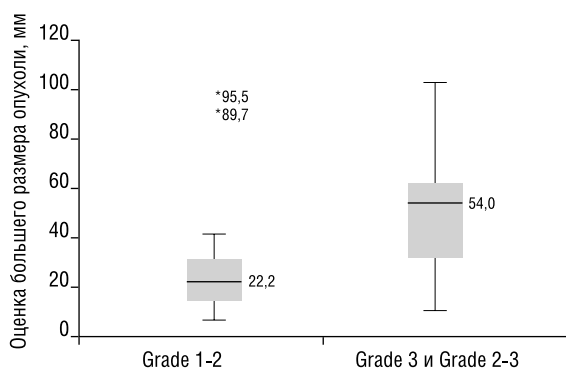


Рис. 5. Сравнение большего диаметра опухоли гистологического типа AAB+DAB в зависимости от степени злокачественности

цифических генов являются характерным признаком опухолевой прогрессии [4; 7].

Результаты проведенного исследования показали, что размер РМЖ ацинарной локализации, не ассоциированного с протоковым компонентом *in situ*, коррелирует со степенью злокачественности – чем больше диаметр опухоли, тем выше степень злокачественности. Степень злокачественности опухоли является одним из важных прогностических факторов отдаленного прогноза лечения. Таким образом коррелирующий со степенью злокачественности размер РМЖ ацинарной локализации, может являться независимым прогностическим фактором на этапе первичной маммографии.

Необходимо отметить, что в группе протокового рака *in situ* такая корреляция не была выявлена, при этом средний размер опухоли на момент выявления составлял более 5 см. Размер опухоли более 5 мм на момент выявления, а также полученные ранее данные о более молодом возрасте пациенток с протоковой карциномой *in situ*, ассоциация с плотным рентгенологическим фоном, низкой информативностью ультразвукового исследования, высокая частота низкодифференцированных форм и высокая летальность, требуют более глубокого изучения и поиска новых методов диагностики, которые позволят выявлять опухоль на более раннем этапе развития [9].

Заключение

Было установлено, что размер РМЖ ацинарной локализации на момент постановки диагноза коррелирует со степенью злокачественности опухоли и может быть использован как дополнительный независимый критерий прогноза. Необходимо дальнейшее изучение РМЖ ацинарной локализации; поиск корреляций между опухолями, размер которых менее 10 мм и степенью злокачественности, их сопоставление с данными генетических, эпигенетических изменений РМЖ и метастатической активностью опухоли. Результаты таких исследований в будущем, позволят выделить группу пациентов, которым станет возможно не проводить гормональную, химио и лучевую терапию, что повлияет не только на качество жизни пациентов, но и снизит экономические затраты.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абелев, Г.И. Механизмы дифференцировки и опухолевый рост// Биохимия. 2000; 65(1): 127–128. [Abelev, G.I. Mekhanizmy differencirovki i opuholevoj rost// Biohimiya. 2000; 65(1): 127–128].
2. Семиглазов, В.Ф. Хирургическое лечения рака молочной железы (история и современность). // Практическая онкология 2002; 3 (1): 21–27. [Semiglazov, V.F. Hirurgicheskoe lecheniya raka molochnoj zhelezy (istoriya i sovremennost'). // Prakticheskaya onkologiya 2002; 3 (1): 21–27].
3. Choi, Y., Lee, H.J., Jang, M.H., Gwak, J.M., Lee, K.S., Kim, E.J., Kim, H.J., Lee, H.E., Park, S.Y. Epithelial-mesenchymal transition increases during the progression of *in situ* to invasive basal-like breast cancer. // Human Pathology, 2013 Volume 44, Issue 11, 2581–2589.
4. Gabbert, H., Wagner, R., Moll, R., Gerharz, C.D. Tumor dedifferentiation: an important step in tumor invasion. // Clin Exp Metastasis. 1985 Oct-Dec; 3(4): 257–279.
5. James E. Bradner, Denes Hnisz, Richard A. Young, Transcriptional Addiction in Cancer // Cell, Volume 168, Issue 4, 2017, Pages 629-643, ISSN 0092-8674.
6. Lakhtakia, R. A Brief History of Breast Cancer: Part I: Surgical domination reinvented. // Sultan Qaboos University Medical Journal. 2014; 14(2): 166–169.
7. Prieto-Garcia, E., Diaz-Garcia, C.V., Garcia-Ruiz, I. et al. Epithelial-to-mesenchymal transition in tumor progression. Med Oncol J. (2017) 34: 122.
8. Tabar, L., Dean, P.B. Thirty years of experience with mammography screening: a new approach to the diagnosis and treatment of breast cancer. // Breast Cancer Research: BCR. 2008;10(Suppl 4): S3.
9. Tabar, L., Tony Chen, H., Amy Yen, M. F., Tot, T., Tung, T., Chen, L., Chiu, Y., Duffy, S.W. and Smith, R.A. (2004), Mammographic tumor features can predict long-term outcomes reliably in women with 1–14 mm invasive breast carcinoma. // Cancer, 101: 1745-1759.