

## РОЛЬ СТРОМЫ ОПУХОЛИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ЛЮМИНАЛЬНОГО РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ТИПА А

Н. Ф. Щуров

Запорожский государственный медицинский университет

## THE ROLE OF TUMORAL STROMA IN PROGNOSIS OF COURSE OF LUMINAL MAMMARY GLAND CANCER TYPE A

N. F. Shchurov

**Р**ак грудной железы (РГЖ) — это неоднородная группа опухолей, различных по морфологии, клиническому течению и чувствительности к лечению. Однако даже аналогичные по данным гистологического исследования опухоли имеют разное течение, что обусловлено определенной ограниченностью морфологической классификации РГЖ. Исследование экспрессии генов клетками РГЖ и их корреляция с фенотипическими проявлениями позволили выделить биологические подтипы РГЖ, которые определяют течение, клинические, патологические и молекулярные свойства опухоли, а также являются ключевыми факторами, обуславливающими прогноз течения и эффективность системной лекарственной терапии [1, 2]. Несмотря на то, что распространенность опухоли является критерием прогноза и выбора тактики лечения, она не всегда коррелирует с эффективностью лечения и исходом болезни [3].

В настоящее время, наряду с характеристиками эпителиального компонента опухоли рецепторов ЭГ, ПГ и онкобелка HER2/NEU в клетках РГЖ [2], особое значение имеют параметры стромы опухоли, выраженность и качественный состав воспалительной инфильтрации в ней [4, 5].

Ведущая роль стромы в прогрессировании опухоли обуславливает необходимость поиска факторов прогноза течения РГЖ и изучения особенностей соединительной ткани, которые позволят оптимизировать эффективность лечения [3, 6].

Корреляция между иммуногистохимическими маркерами и чувст-

### Реферат

Изучены особенности стромы опухоли у больных при люминальном раке грудной железы (РГЖ) типа А, показатели общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости. Если строма занимала более 50% площади опухоли, показатели ОВ и БРВ были наиболее высокими. Установлена связь между показателями ОВ и БРВ, площадью стромы и экспрессией клетками РГЖ рецепторов к эстрогену (ЭГ) и прогестерону (ПГ). Выявленная реакция стромы связана с улучшением показателей ОВ даже при менее выраженной экспрессии к ЭГ и ПГ.

**Ключевые слова:** рак грудной железы; экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону; строма; паренхима опухоли.

### Abstract

Peculiarities of tumoral stroma, the indices of overall survival (OS) and disease free survival (DFS) were studied up in patients, suffering luminal mammary gland cancer MGC type A. If the stroma have had occupied more than 50% of the tumor square, the OS and DFS indices were the highest. The link was established between the OS and DFS indices, the stromal square and expression of the MGC cells toward the estrogen and progesterone receptors. The pronounced stromal reaction was connected with the OS index improvement even in a less pronounced expression to estrogen and progesterone.

**Key words:** mammary gland cancer; expression of receptors to estrogen and progesterone; stroma; parenchyma of tumour.

вительностью опухоли к медикаментозному лечению достаточно изучена и лежит в основе клинических рекомендаций по применению адъювантной терапии [7]. Однако исследований, в которых оценивали взаимосвязь между микроокружением опухоли и клинико—биологическими характеристиками РГЖ, недостаточно [8].

Цель исследования: изучить особенности течения люминального РГЖ типа А в зависимости от площади стромы опухоли.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 174 пациентки, которых лечили в Запорожском областном клиническом онкологическом диспансере по поводу люминального РГЖ T1 — 4N0 — 1M0 типа А в период с 2006 по 2011 г. У всех пациенток диагноз подтвержден данными гистологи-

ческого исследования (*табл. 1*). Экспрессию рецепторов к ЭГ, ПГ в опухоли определяли иммуногистохимическим методом: ЭГ — клон SP1, "Dako", ПГ — клон Pg 636 "Dako". Подсчитывали 3000 инвазивных опухолевых клеток, относительное количество инвазивных опухолевых клеток с окрашенными ядрами и интенсивность окрашивания (слабая, умеренная, сильная). Для расчета соотношения площади стромы—паренхима использовали программу для анализа изображений "ВидеоТест" мастер морфологии. Всем пациенткам проведено комбинированное или комплексное лечение по показаниям в соответствии с существующими стандартами. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием коэффициента корреляции Пирсона, программы Microsoft Office Excel 2007, Statistica 6.0, SPSS.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от гистологического типа опухоли

Гистологический тип опухоли	Число больных	
	абс.	%
Дольковый инфильтрирующий	31	17,8
Протоковый инфильтрирующий	125	71,8
Слизистый	10	5,7
Мозговидный	8	4,7

Таблица 2. Уровень экспрессии рецепторов к ЭГ и ПГ у больных

Экспрессия ЭГ, ПГ в опухоли, %	Число наблюдений	
	абс.	%
0 – 10	33	19,0
11 – 50	48	27,6
Более 50	93	53,4

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучены экспрессия рецепторов к ЭГ и ПГ в опухолях грудной железы и связь показателей ОВ и БРВ больных при различных данных экспрессии рецепторов к ЭГ и ПГ в опухоли. В зависимости от уровня экспрессии рецепторов к ЭГ, ПГ пациентки распределены на три группы: в 1—й группе уровень экспрессии рецепторов составил от 0 до 10%, во 2—й группе — от 11 до 50%, в 3—й группе — более 50% (табл. 2).

Установлена прямая корреляционная зависимость между экспрессией рецепторов к ЭГ, ПГ и показателями ОВ, БРВ ( $r=0,87$ ) (рис. 1).

Показатели ОВ и БРВ у больных РГЖ связаны с уровнем экспрессии рецепторов к ЭГ и ПГ. Чем выше

экспрессия рецепторов, тем лучше показатели выживаемости больных, при экспрессии рецепторов к ЭГ и ПГ более 50% показатели пятилетней ОВ составили ( $82 \pm 4,3$ )%.

У больных РГЖ установлена прямая корреляционная зависимость ( $r=0,65$ ) между площадью стромы опухоли и показателями ОВ и БРВ. Больные распределены на три группы в зависимости от площади стромы: 1—я группа — до 30%, 2—я группа — 30–50%, 3—я группа — более 50%. Соотношение строма—паренхима опухоли и показатели ОВ и БРВ представлены на рис. 2.

Если площадь стромы не превышала 30 %, показатели ОВ составляли ( $52,4 \pm 4,8$ )%, БРВ — ( $51,2 \pm 4,5$ )%; при увеличении площади стромы более 50% наблюдали достоверное увеличение показателей ОВ и БРВ

— соответственно до ( $86,6 \pm 3,8$ ) и ( $80,5 \pm 3,5$ )% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, при выраженной реакции стромы прогноз у больных при люминальном РГЖ типа А улучшается.

Установлена прямая корреляционная зависимость между площадью стромы опухоли и экспрессией рецепторов к ЭГ и ПГ ( $r=0,67$ ). Для анализа показателей ОВ и БРВ у больных, соотношения строма—паренхима опухоли и экспрессии рецепторов к ЭГ и ПГ пациентки распределены на две группы: в 1—й группе площадь стромы опухоли менее 50%, во 2—й группе — более 50% (рис. 3).

Следовательно, показатели ОВ и БРВ больных РГЖ связаны не только с экспрессией рецепторов к ЭГ и ПГ, но и с площадью стромы. Так, у больных при низкой экспрессии рецепторов к ЭГ и ПГ (до 10%) и площади стромы более 50% показатели ОВ соответствовали таковым у больных при высокой экспрессии рецепторов (более 90%), но с небольшой (менее 10%) площадью стромы опухоли, они составляли соответственно 68,4 и 72,4% ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, выраженная реакция стромы даже при низкой экспрессии рецепторов к ЭГ и ПГ является защитной, способствует улучшению прогноза у больных РГЖ.

## ВЫВОДЫ

1. У больных при люминальном РГЖ типа А увеличение экспрессии рецепторов к ЭГ и ПГ находится в

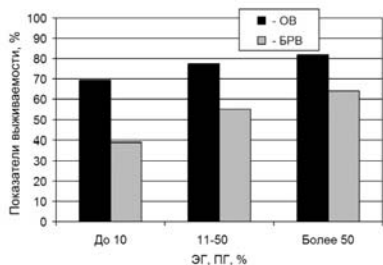


Рис. 1. Показатели пятилетней ОВ и БРВ у больных РМЖ Т1–4N1M0 в зависимости от уровня экспрессии рецепторов к ЭГ и ПГ в опухоли.

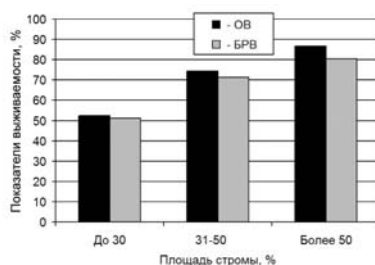


Рис. 2. Показатели ОВ и БРВ у больных в зависимости от площади стромы опухоли.

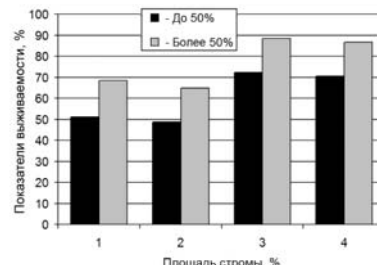


Рис. 3. Показатели ОВ и БРВ у больных при экспрессии рецепторов к ЭГ и ПГ менее 10% (1, 2) и более 90% (3, 4) в зависимости от площади стромы опухоли.

прямой корреляционной зависимости с площадью стромы ( $r=0,67$ ).

2. Если площадь стромы более 50% опухоли, показатели пятилетней ОБ и БРВ увеличиваются на

30% и составляют соответственно 52,4 и 86,6%.

3. При площади стромы опухоли более 50% прогноз у больных РГЖ более благоприятный, даже несмот-

ря на низкую экспрессию рецепторов к ЭГ и ПГ в опухолевых клетках — менее 10%.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Щепотин И. Б. Молекулярные типы рака грудной железы, определенные на основе иммуногистохимических маркеров: клиничко—биологические особенности и прогноз течения / И. Б. Щепотин, А. С. Зотов, Р. В. Любота // *Клин. онкология*. — 2012. — № 8(4). — С. 78 — 79.
2. Олийниченко Г. П. Клиническое значение рецепторов эстрогенов, прогестерона и онкобелка HER2/NEU в клетках рака молочной железы / Г. П. Олийниченко, Л. М. Захарцева, В. М. Дроздов // *Онкология*. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 33 — 36.
3. Чердынцева Н. В. Молекулярно—генетические факторы прогрессии как критерии прогноза у больных со злокачественными новообразованиями молочной железы / Н. В. Чердынцева, В. М. Перельмутер, Е. М. Слонимская // *Х Рос. онкол. конгр.* — М., 2006. — С. 86 — 89.
4. Осинский С. П. Микрофизиология опухолей / С. П. Осинский, П. Ваупель. — К.: *Наук. думка*, 2009. — 211 с.
5. Holland R. Multifocality and multicentricity of breast cancer / R. Holland // *Acta Chir. Aust.* — 1997. — Vol. 3. — P. 132 — 133.
6. Stevart T. H. The possible role of stromal cell stimulation in worsening the prognosis of a subset of patient with breast cancer / T. H. Stevart, S. C. Tsai // *Clin. Exp. Metastas.* — 1993. — Vol. 11. — P. 295 — 305.
7. Божок А. А. Факторы прогноза при раке молочной железы / А. А. Божок, В. Ф. Семиглазов, В. В. Семиглазов // *Соврем. онкология*. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 4 — 9.
8. Rosen P. P. *Breast Pathology* / P. P. Rosen. — Philadelphia, 2001. — 1004 p.

