

## ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ БИЛАТЕРАЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Фесик Е.А.<sup>1,2</sup>, Крахмаль Н.В.<sup>1</sup>, Завьялова М.В.<sup>1,2,3</sup>, Слонимская Е.М.<sup>1,2</sup>, Вторушин С.В.<sup>1,2</sup>, Перельмутер В.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск

<sup>3</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск

### РЕЗЮМЕ

Статья посвящена вопросам, касающимся выявления и исследования особенностей метастатического поражения лимфоузлов при билатеральном раке молочной железы (РМЖ). Наличие метастазов в лимфатических узлах определяет стадию заболевания и, представляя собой одну из форм опухолевой прогрессии, характеризует течение и прогноз у больных. Определение возможных морфологических и иммуногистохимических характеристик опухолевой ткани и сопоставление их с частотой и выраженностью поражения регионарных лимфатических узлов могло бы решить проблему выявления прогностических факторов и маркеров, связанных с риском лимфогенного метастазирования при двухстороннем РМЖ. Представленная работа является актуальной, поскольку данные литературы по этой проблеме до настоящего времени трактуются неоднозначно, а ответов на многие вопросы, к сожалению, нет.

Авторами проведено морфологическое исследование ткани опухоли, взятой от 600 пациенток, страдающих односторонним и двухсторонним РМЖ. Изучались только случаи, соответствующие по гистологическому типу инвазивной карциноме молочной железы неспецифического типа. В результате проведенного исследования обнаружено, что большее количество и больший процент пораженных метастазами лимфоузлов отмечались у больных с синхронными билатеральными опухолями. У пациенток данной группы метастатическое поражение лимфатических узлов регистрировалось чаще при наличии в инфильтративном компоненте трех и более типов структур с присутствием среди них дискретных групп опухолевых клеток, при этом отмечалась наибольшая степень выраженности воспалительной инфильтрации стромы опухоли. Изучаемые параметры метастатического билатерального инвазивного рака молочной железы неспецифического типа оказались не связанными с характеристиками лимфогенного метастазирования. В группе больных с односторонним РМЖ лимфогенное метастазирование чаще выявлялось при больших размерах опухолевого узла, наличии в инфильтративном компоненте трех и более типов структур с обязательным присутствием среди них альвеолярных структур и дискретно расположенных групп опухолевых клеток и наибольшей степенью выраженности гиалиноза стромы, трижды негативном молекулярно-генетическом типе новообразования. Обнаруженные особенности лимфогенного метастазирования, связанные с морфологическими характеристиками ткани опухоли, могут использоваться в качестве прогностических маркеров в определении риска развития метастатического поражения лимфоузлов у женщин, страдающих билатеральным РМЖ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** билатеральный рак молочной железы, морфология, лимфогенное метастазирование.

### Введение

Прочно занимая лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости среди женщин, рак

молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться объектом исследований во всем мире уже не один десяток лет. Известно, что пациентки с односторонним (унилатеральным) РМЖ имеют повышенный риск развития рака в контралатеральной молочной железе [1]. По этой причине особого внимания заслуживают те случаи, когда злокачественный опухолевый процесс име-

✉ Крахмаль Надежда Валерьевна, тел. 8-903-952-4029; e-mail: krakhmal@mail.ru

ет двухсторонний (билатеральный) характер. Такие случаи, наряду с мультицентрической формой роста, рассматривают как первично-множественный РМЖ. Билатеральный РМЖ в зависимости от происхождения подразделяют на первичный (синхронный и метахронный) и метастатический рак контралатеральной молочной железы [2, 3].

Исследования, посвященные изучению клинко-морфологических, молекулярно-генетических особенностей при билатеральном РМЖ, отчетливо демонстрируют тот факт, что на сегодняшний день не существует строго определенных параметров, характеризующих данную патологию с точки зрения эпидемиологии, клинических проявлений, течения и, что самое важное, прогноза заболевания. Имеющиеся в литературе данные относительно наличия отличительных клинко-морфологических и молекулярно-генетических особенностей при одностороннем и двухстороннем синхронном и метахронном поражении молочных желез трактуются неоднозначно, оставляя многие вопросы без ответов [4–6]. Особое значение при билатеральном РМЖ, на наш взгляд, имеет вопрос, связанный с определением характерных черт различных форм прогрессии злокачественного процесса, поскольку изучение особенностей течения и выявление прогностических клинко-морфологических параметров могут в значительной мере оказать помощь в предсказании как поведения самой опухоли, так и прогноза заболевания. Одной из форм опухолевой прогрессии и бесспорным прогностическим параметром безметастатической и общей выживаемости является лимфогенное метастазирование [7]. Анализ частоты метастатического поражения регионарных лимфоузлов при билатеральном РМЖ, выполненный А.Р. Лондерго и соавт., показал, что статистически значимые различия между группами пациенток с односторонним и двухсторонним синхронным и метахронным РМЖ отсутствуют [6].

Изучение морфологии первичной опухоли и выявление прогностически значимых клинко-морфологических критериев для оценки риска развития лимфогенных метастазов при инвазивной карциноме неспецифического типа (ИКНТ) молочной железы в случаях с односторонним поражением показали, что наличие альвеолярных структур, в сравнении со случаями их отсутствия, в инфильтративном компоненте опухолевой ткани было ассоциировано с более высокой частотой лимфогенного метастазирования (73 и 37% соответственно;  $p = 0,016$ ) [8].

Проводимое нами ранее клинко-морфологическое исследование случаев с ИКНТ показало, что наибольшее число лимфоузлов, пораженных метастазами, было выявлено при билатеральном по-

ражении молочных желез в сравнении с односторонним РМЖ, при этом описанная закономерность была характерна только для группы с синхронным РМЖ [9]. Анализ литературы, посвященной проблеме изучения особенностей течения билатерального синхронного и метахронного РМЖ, показал, что фактически отсутствует информация, касающаяся выявления прогностических критериев, связанных с возможным риском лимфогенного метастазирования при данной патологии. Определение таких параметров позволит оценить дальнейший прогноз, возможно, скорректировать тактику ведения пациенток как с синхронным, так и метахронным билатеральным РМЖ, что может способствовать осуществлению контроля прогрессирования злокачественного процесса.

Цель исследования – изучить клинко-морфологические параметры билатерального рака молочных желез и сопоставить их с характеристиками лимфогенного метастазирования.

## Материал и методы

Исследовался операционный материал, взятый от 600 пациенток с РМЖ. Гистологическому исследованию подвергалась ткань первичной опухоли и все удаленные лимфатические узлы. Обработка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Гистологический тип рака устанавливался согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (Женева, 2012). В изучаемой выборке пациенток доминировали случаи с ИКНТ, которые встречались в 94% наблюдений при одностороннем раке молочной железы, в 100% случаев при синхронных двухсторонних и в 91% – при метахронных двухсторонних новообразованиях. Степень злокачественности определялась по модифицированной схеме P. Scarff, H. Bloom и W. Richardson. Соотношение паренхиматозного и стромального компонентов новообразования оценивалось по трехбалльной системе. Случаи, когда доля паренхиматозного компонента превышала 70%, оценивались в один балл, доля паренхиматозного компонента от 10 до 70% соответствовала двум баллам (умеренно выраженный фиброз), менее 10% – трем баллам (резко выраженный фиброз).

В инфильтративном компоненте выделялись альвеолярные, трабекулярные, тубулярные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток [8]. 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 трехбалльной системе (1 балл – слабо, 2 балла – умеренно, 3 балла – резко выражен). Иммуногистохимическое исследование осуществлялось по стандартной методике. Применялись антитела фирмы «Dako» к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышинные), 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 гистосчета (Histo-Score). К HER2/neu-позитивным относили случаи с интенсивным непрерывным мембранным окрашиванием более чем в 30% клеток. Экспрессия Ki67 определялась в процентном содержании положительно окрашенных клеток в 10 полях зрения на 1000 клеток при увеличении  $\times 400$ . В лимфатических узлах оценивалось наличие метастатического поражения, подсчитывалось количество лимфоузлов с метастазами.

Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Применялся дисперсионный анализ, критерий  $\chi^2$ . Обсуждались результаты с достоверностью различий при  $p < 0,05$  и с тенденцией различий при  $p < 0,1$ .

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

Средний возраст в группах больных с односторонним и двухсторонним РМЖ не различался и составлял ( $52,1 \pm 10,4$ ) года для пациенток с односторонним, ( $51,5 \pm 9,7$ ) года с синхронным билатеральным и ( $51,0 \pm 12,9$ ) года с метасинхронным билатеральным РМЖ. Распределение больных в зависимости от состояния менструальной функции, размера первичной опухоли, стадии заболевания и степени злокачественности продемонстрировано в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных с односторонним и двухсторонним РМЖ в зависимости от различных параметров			
Показатель	Количество больных, абс. (%)		
	Односторонний РМЖ	Синхронный двухсторонний РМЖ	Метасинхронный двухсторонний РМЖ
	1	2	3
Состояние менструальной функции:			
сохранена	243/556 (44)	7/22 (32)	7/22 (32)
менопауза	313/556 (56)	15/22 (68)	15/22 (68)
Размер опухоли:			
T1 (<2 см)	122/556 (22)	10/22 (45) $p_1 = 0,006$ $p_3 = 0,01$	3/22 (14)
T2 (2–5 см)	351/556 (63)	11/22 (50)	19/22 (86) $p_1 = 0,01$ $p_2 = 0,07$
T3 (>5 см)	83/556 (15) $p_2 = 0,09$ $p_3 = 0,02$	1/22 (5)	0/22 (0)
Стадия заболевания:			
I	72/556 (13)	5/22 (23)	1/22 (4,5)
IIA	249/556 (45)	2/22 (9) $p_1 = 0,0004$ $p_3 = 0,009$	9/22 (41)
IIIB	149/556 (27)	6/22 (27)	6/22 (27)
IIIA	38/556 (6)	5/22 (23) $p_1 = 0,0009$ $p_3 = 0,01$	0/22 (0)
IIIB	48/556 (9)	1/22 (4,5)	5/22 (23) $p_1 = 0,01$
IIIC	0/556 (0)	3/22 (13,5)	$p_2 = 0,03$ 1/22 (4,5)
Степень злокачественности:			
первая	34/524 (6,5)	1/22 (4,5)	1/20 (5)
вторая	458/524 (87,5)	20/22 (91)	17/20 (85)
третья	32/524 (6)	1/22 (4,5)	2/20 (10)

## Результаты и обсуждение

При изучении особенностей лимфогенного метастазирования при РМЖ отмечено, что лимфогенные метастазы встречались с приблизительно одинаковой частотой при одностороннем (52%), билатеральном синхронном (55%) и метакронном (45%) РМЖ.

При оценке такого критерия, как количество пораженных метастазами лимфоузлов N, ни при N1, ни при N2-3 у пациентов как с односторонним, так и двухсторонним поражением молочных желез не было выявлено статистически значимых различий. Среднее количество лимфоузлов с метастазами было большим у больных с синхронным билатеральным раком ( $5,5 \pm 2,5$ ; 12 человек) в сравнении со случаями с метакронным двухсторонним ( $4,0 \pm 1,7$ ; 9 пациенток;  $p = 0,06$ ) и односторонним поражением ( $4,6 \pm 1,8$ ; 275 больных;  $p = 0,04$ ). Кроме того, отмечено, что больший процент лимфатических узлов с метастатическим поражением определялся в группе с синхронным двухсторонним РМЖ ( $64,5 \pm 13,2$ ; 12 человек) в сравнении с односторонним ( $40,3 \pm 29,1$ ; 275 больных;  $p = 0,002$ ) и метакронным двухсторонним РМЖ ( $36,5 \pm 17,5$ ; 9 пациенток;  $p = 0,0002$ ).

В анализируемых группах больных изучались особенности частоты лимфогенного метастазирования в зависимости от морфологических и экспрессионных характеристик первичных опухолевых узлов. У пациенток с односторонними опухолями прослеживалась связь изучаемого параметра с размером новообразования, причем в случаях с наличием лимфогенных метастазов первичные опухоли были крупнее в сравнении со случаями без лимфогенной диссеминации ( $3,5 \pm 2,1$ ) и ( $2,8 \pm 1,5$ ) см;  $F = 15,66$ ;  $p = 0,00008$  соответственно). В группах пациенток с синхронным и метакронным двухсторонним поражением подобного рода закономерности не обнаружено. Частота метастатического поражения регионарных лимфоузлов ни при одностороннем ( $\chi^2 = 0,42$ ;  $p = 0,81$ ), ни при двухстороннем

синхронном ( $\chi^2 = 0,87$ ;  $p = 0,35$ ) и метакронном ( $\chi^2 = 0,87$ ;  $p = 0,65$ ) РМЖ не была связана со степенью злокачественности новообразования. Также не обнаружено зависимости изучаемого параметра от выраженности стромы в ткани опухоли ни в одной из групп.

При морфологическом исследовании первичных опухолевых узлов установлено, что в группе больных с односторонним и двухсторонним синхронным РМЖ лимфогенные метастазы определялись чаще в случаях с более разнообразным по морфологии инфильтративным компонентом, в котором насчитывалось три и более типов различных структур. У пациенток с метакронными двухсторонними опухолями подобного рода закономерности не отмечено (табл. 2).

Результаты исследования ткани первичных опухолевых узлов показали, что только при одностороннем раке определяется зависимость частоты лимфогенного метастазирования от наличия в инфильтративном компоненте альвеолярных структур ( $p_1 = 0,00$ ;  $\chi^2 = 46,8$ ;  $p = 0,0000$ ). В случаях с их присутствием метастазы в регионарных лимфатических узлах регистрировались чаще. В группах с билатеральными синхронными ( $\chi^2 = 0,10$ ;  $p = 0,74$ ) или метакронными ( $\chi^2 = 0,47$ ;  $p = 0,49$ ) опухолями такой закономерности не выявлено.

Частота лимфогенного метастазирования не была связана с присутствием в инфильтративном компоненте опухоли трабекулярных и тубулярных структур ни у пациенток с односторонним, ни у пациенток с билатеральным РМЖ. В случаях с наличием или отсутствием солидных структур в ткани новообразования метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов выявлялось с одинаковой частотой при двухстороннем синхронном ( $\chi^2 = 0,15$ ;  $p = 0,69$ ) и метакронном ( $\chi^2 = 0,73$ ;  $p = 0,39$ ) раке. При односторонней ИКНТ отмечалась тенденция к более частому метастазированию в случаях наличия солидных структур в инфильтративном компоненте ( $\chi^2 = 3,4$ ;  $p = 0,06$ ).

Таблица 2

Связь лимфогенного метастазирования с количеством разных типов структур в инфильтративном компоненте опухоли в группах больных с односторонним и двухсторонним РМЖ						
Количество разных типов структур	Лимфогенные метастазы, абс. (%)					
	Односторонний РМЖ		Синхронный двухсторонний РМЖ		Метакронный двухсторонний РМЖ	
	N0	N+	N0	N+	N0	N+
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)	4/10 (40)	10/12 (83)	8/11 (73)	7/9 (78)
		$p_1 = 0,00$		$p_3 = 0,02$		

Примечание. N0 – отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах; N+ – наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Иная картина была обнаружена при оценке связи между дискретными группами опухолевых клеток, присутствующими в инфильтративном компоненте, и частотой лимфогенного метастазирования. Установлено, что у больных с синхронным двухсторонним РМЖ при наличии дискретных групп опухолевых клеток в инфильтративном компоненте опухоли лимфогенные метастазы регистрировались чаще ( $p = 0,02$ ). Кроме того, в случаях с наличием лимфогенных метастазов у пациенток с синхронным двухсторонним РМЖ в строме опухоли отмечалась более выраженная воспалительная инфильтрация ( $F = 5,03$ ;  $p = 0,03$ ). В группе больных с односторонним раком при наличии лимфогенных метастазов отмечался более выраженный гиалиноз стромы новообразования ( $F = 5,0$ ;  $p = 0,02$ ).

Оценка экспрессионного профиля ткани первичных опухолевых узлов показала следующие результаты. Частота лимфогенного метастазирования не была связана ни с наличием экспрессии рецепторов эстрогенов, ни с процентом клеток, экспрессирующих рецепторы эстрогенов в опухолевой ткани, ни в одной из исследуемых групп. Также не было выявлено связи между частотой лимфогенного метастазирования и показателем экспрессии рецепторов эстрогенов. Аналогично, как и в случаях с оценкой экспрессии рецепторов эстрогенов, наличие экспрессии рецепторов прогестерона, а также процент и показатель экспрессии рецепторов прогестерона не различались в группах больных с наличием либо отсутствием метастатического поражения лимфатических узлов и соответственно не был связан с частотой лимфогенного метастазирования. Таким образом, зависимости между частотой лимфогенного метастазирования и рецепторным статусом ткани опухоли ни в группе больных с односторонним РМЖ, ни в группах пациенток с билатеральными новообразованиями не обнаружено.

При одностороннем РМЖ частота лимфогенного метастазирования не была связана с HER2/неустатусом опухоли. Однако при анализе случаев с билатеральным РМЖ выявлен факт, что у пациенток с метасинхронными двухсторонними новообразованиями в случаях с позитивным HER2/неустатусом чаще регистрировались случаи с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов ( $p = 0,05$ ).

Связи между частотой лимфогенного метастазирования в группах с односторонним и двухсторонним РМЖ и процентом экспрессии Ki67, отражаю-

щим пролиферативную активность опухоли, обнаружено не было.

Как известно, молекулярно-генетический тип опухоли при РМЖ является одним из прогностических маркеров риска развития лимфогенного метастазирования. По этой причине нами было проведено изучение взаимосвязи между данным показателем и особенностями метастатического поражения лимфоузлов у пациенток с односторонними и билатеральными опухолями молочных желез. Выявлено, что у пациенток с односторонним РМЖ лимфогенные метастазы чаще имели место в случаях с трижды негативными опухолями ( $p = 0,03$ ). Подобного рода тенденция прослеживалась и в группе больных с метасинхронным двухсторонним раком молочных желез ( $p = 0,07$ ).

### Заключение

Таким образом, несмотря на то, что частота лимфогенного метастазирования не различалась в группах больных с односторонним и двухсторонним РМЖ, большее количество и больший процент пораженных метастазами лимфоузлов отмечались у пациенток с синхронными билатеральными опухолями. В результате проведенного исследования был установлен и тот факт, что у пациенток данной группы метастатическое поражение лимфатических узлов регистрировалось чаще при более выраженной гетерогенности опухоли, о чем свидетельствовало наличие в инфильтративном компоненте трех и более типов структур с присутствием среди них дискретных групп опухолевых клеток. При этом отмечалась наибольшая степень выраженности воспалительной инфильтрации стромы опухоли. Заслуживающие внимания данные были обнаружены и в группе больных с односторонним РМЖ. Так, лимфогенное метастазирование чаще выявлялось при больших размерах опухолевого узла, при наличии в инфильтративном компоненте трех и более типов структур с обязательным присутствием среди них альвеолярных структур и дискретно расположенных групп опухолевых клеток и наибольшей степенью выраженности гиалиноза стромы, при трижды негативном молекулярно-генетическом типе новообразования.

Полученные данные наглядно демонстрируют факт наличия значимых морфологических и иммуногистохимических различий в ткани опухоли, которые, несомненно, имеют связь с частотой метастатического поражения лимфатических узлов как при одностороннем, так и при билатеральном РМЖ. Дальнейшее изучение и выявление характерных морфологических

признаков при двухсторонних синхронных и метасинхронных новообразованиях молочных желез являются необходимыми, поскольку обнаруженные взаимосвязи могут служить в качестве прогностических маркеров, определяющих риск развития лимфогенного метастазирования у пациенток с билатеральным РМЖ.

#### Литература

1. Wang T., Liu H., Chen K.X., Xun P., Li H.X., Tang S.C. The risk factors and prognosis of bilateral primary breast cancer: a comparative study with unilateral breast cancer // *Oncol. Res.* 2011. V. 19, № 3–4. P. 171–178.
2. Diaz R., Munarriz B., Santaballa A., Palomar L., Montalar J. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: a long-term single-institution experience // *Med. Oncol.* 2012. V. 29, № 1. P. 16–24.
3. Narod S.A. Bilateral breast cancer // *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2014. V. 11. P. 157–166.
4. Baker B., Morcos B., Daoud F., Sughayer M., Shabani H., Salameh H., Almasri M. Histo-boiologic comparative analysis of bilateral breast cancer // *Med. Oncol.* 2013. V. 30, № 4. P. 711–718.
5. Chen S.F., Du C.W., Yang P., Zhang H.W., Kwan M., Zhang G.J. The molecular and clinicopathologic characteristics of bilateral breast cancer // *Scientific Reports.* 2013. V. 3. Article number: 2590. doi: 10.1038/srep02590 (accessed 10 October 2014).
6. Londero A.P., Bernardi S., Bertozzi S., Angione V., Gentile G., Dri C., Minucci A., Caponnetto F., Petri R. Synchronous and metachronous breast malignancies: A cross-sectional retrospective study and review of the literature // *BioMed. Research International.* 2014. Article ID 250727, 10 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/250727> (accessed 5 October 2014).
7. Weigelt B., Peterse J.L., Van't Veer L.J. Breast cancer metastasis: markers and models // *Nature Publishing Group.* 2005. V. 5. P. 591–602.
8. Zavyalova M.V., Perelmuter V.M., Vtorushin S.V., Denisov E.V., Litvyakov N.V., Slonimskaya E.M., Cherdynitseva N.V. The presence of alveolar structures in invasive ductal NOS breast carcinoma is associated with lymph node metastasis // *Diagn. Cytopathol.* 2013. V. 41. P. 279–282.
9. Завьялова М.В., Шведова М.В., Перельмутер В.М., Слонимская Е.М., Вторушин С.В., Телегина Н.С., Савенкова О.В. Клинико-морфологические особенности билатерального инвазивного протокового рака молочных желез // *Сибирский онкологический журнал.* 2010. № 6 (42). С. 17–21.

Поступила в редакцию 13.10.2014 г.

Утверждена к печати 12.11.2014 г.

**Фесик Евгения Анатольевна** – очный аспирант кафедры патологической анатомии СибГМУ, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии и цитологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

**Крахмаль Надежда Валерьевна** (✉) – очный аспирант, ассистент кафедры патологической анатомии СибГМУ (г. Томск).

**Завьялова Марина Викторовна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии СибГМУ, ст. науч. сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии НИИ онкологии СО РАМН, вед. науч. сотрудник лаборатории трансляционной, клеточной и молекулярной биомедицины НИ ТГУ (г. Томск).

**Слонимская Елена Михайловна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры онкологии СибГМУ, руководитель отделения общей онкологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

**Вторушин Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии СибГМУ, ст. науч. сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

**Перельмутер Владимир Михайлович** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии СибГМУ, руководитель отделения патологической анатомии и цитологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

✉ Крахмаль Надежда Валерьевна, тел. 8-903-952-4029; e-mail: [krakhmal@mail.ru](mailto:krakhmal@mail.ru)

## FEATURES OF BILATERAL BREAST CANCER NODAL METASTASIS

Fesik Ye.A.<sup>1,2</sup>, Krakhmal N.V.<sup>1</sup>, Zavyalova M.V.<sup>1,2,3</sup>, Slonimskaya Ye.M.<sup>1,2</sup>, Vtoryshin S.V.<sup>1,2</sup>, Perelmuter V.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation

<sup>3</sup> National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

This article focuses on issues related to the identification and investigation of the lymph node metastases

with bilateral breast cancer. The presence of metastases in the lymph nodes determines the stage of the disease, and introducing a form of tumor progression, characterizes the course and prognosis for the future in a specific patient. Thus, the identification of possible morphological and immunohistochemical characteristics of the tumor tissue and their comparison with the frequency and severity of regional lymph nodes would help to solve the problem of the identification of prognostic factors and markers associated with the risk of nodal metastasis in bilateral breast cancer. This work is relevant due to the fact that the literature on this issue to date are treated ambiguously, and answers to many questions, unfortunately, no.

The authors performed a morphological study of the tumor tissue from 600 patients suffering from unilateral and bilateral breast cancer. To avoid false results were studied only cases corresponding to the histological type of invasive carcinoma of non-specific type. The study found that a greater number and a greater percentage of the affected lymph node metastases were observed in patients with bilaterally synchronous tumors. The patients of this group of metastatic lymph nodes was detected more frequently in the presence of infiltrative component of three or more types of structures with the presence of these discrete groups of tumor cells, and the observed maximum degree of inflammatory infiltration of the tumor stroma. In the group of patients with unilateral breast cancer nodal metastasis often detects when triple negative molecular genetic type of the lesion, with large amounts of tumor site, in the presence of infiltrative component of three or more types of structures with the obligatory presence of these microalveolar structures and discretely spaced groups of tumor cells and the highest severity of hyalinosis of the stroma.

The observed features of nodal metastasis associated with the morphological characteristics of the tumor tissue, may act as prognostic markers in determining the risk of lymph node metastases in women with bilateral breast cancer, which would have a significant aid in determining the prognosis of an individual patient, and, therefore, mean individual approach to the tactics of treatment of such patients.

**KEY WORDS:** bilateral breast cancer, morphology, nodal metastasis.

*Bulletin of Siberian Medicine*, 2014, vol. 13, no. 6, pp. 20–26

#### References

1. Wang T., Liu H., Chen K.X., Xun P., Li H.X., Tang S.C. The risk factors and prognosis of bilateral primary breast cancer: a comparative study with unilateral breast cancer. *Oncol. Res.*, 2011, vol. 19, no. 3–4, pp. 171–178.
2. Diaz R., Munariz B., Santaballa A., Palomar L., Montalar J. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: a long-term single-institution experience. *Med. Oncol.*, 2012, vol. 29, no. 1, pp. 16–24.
3. Narod S.A. Bilateral breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2014, vol. 11, pp. 157–166.
4. Baker B., Morcos B., Daoud F., Sughayer M., Shabani H., Salameh H., Almasri M. Histo-biological comparative analysis of bilateral breast cancer. *Med. Oncol.*, 2013, vol. 30, no. 4, pp. 711–718.
5. Chen S.F., Du C.W., Yang P., Zhang H.W., Kwan M., Zhang G.J. The molecular and clinicopathologic characteristics of bilateral breast cancer. *Scientific Reports*, 2013, vol. 3. Article number: 2590. doi: 10.1038/srep02590 (accessed 10 October 2014).
6. Londero A.P., Bernardi S., Bertozzi S., Angione V., Gentile G., Dri C., Minucci A., Caponnetto F., Petri R. Synchronous and metachronous breast malignancies: A cross-sectional retrospective study and review of the literature. *BioMed Research International*, 2014, Article ID 250727, 10 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/250727> (accessed 5 October 2014).
7. Weigelt B., Peterse J.L., Van't Veer L.J. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nature Publishing Group*, 2005, vol. 5, pp. 591–602.
8. Zavyalova M.V., Perelmuter V.M., Vtorushin S.V., Denisov E.V., Litvyakov N.V., Slonimskaya E.M. and Cherdyntseva N.V. The presence of alveolar structures in invasive ductal NOS breast carcinoma is associated with lymph node metastasis. *Diagn. Cytopathol.*, 2013, vol. 41, pp. 279–282.
9. Zavyalova M.V., Shvedova M.V., Perelmuter V.M., Slonimskaya Ye.M., Vtorushin S.V., Telegina N.S., Savenkova O.V. Kliniko-morfologicheskie osobennosti bilateral'nogo invazivnogo protokovogo raka molochnyh zhelez [Clinical-morphological features of bilateral invasive ductal breast cancer]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal – Siberian Journal of Oncology*, 2010, no. 6, pp. 17–21 (in Russian).

**Fesik Yevgeniya A.**, Siberian State Medical University, Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

**Krahmal Nadezhda V.** (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Zaviyalova Marina V.**, Siberian State Medical University, Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation.

**Slonimskaya Yelena M.**, Siberian State Medical University, Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

**Vtoryshin Sergey V.**, Siberian State Medical University, Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

**Perelmuter Vladimir M.**, Siberian State Medical University, Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Krakhmal Nadezhda V.**, Ph. +7-903-952-4029; e-mail: krakhmal@mail.ru