

Клинико-морфологическая характеристика вариантов медуллярного рака молочной железы*

Федяева Л.М. – аспирант кафедры патологической анатомии с секционным курсом ГОУВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск; **Коваленко В. Л.** – член-корреспондент РАМН, д. м. н., профессор кафедры патологической анатомии с секционным курсом ГОУВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск; **Яйцев С. В.** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой онкологии ГОУВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск

The clinico-morphological characteristic of variants of medullary breast carcinoma

Fedjaeva L. M., Kovalenko V. L., Jajtsev S.V.

Резюме

Цель работы: разработать унифицированные критерии морфологической диагностики вариантов медуллярного рака молочной железы и принципы их рационального лечения. Основные методы: 100 случаев различных вариантов медуллярного рака молочной железы изучены с использованием комплекса обычных, специальных, иммуноморфологических окрасок и морфометрических приемов. Результаты: основное различие между вариантами медуллярного рака проявляется в изменении соотношения между синцитиальным компонентом и участками железистого роста. Увеличение структур железистого роста характеризуется усилением метастазирования, нарастанием в строме количества коллагеновых волокон, сосудов микроциркуляторного русла, уменьшением площади некрозов раковых клеток, уровня их митотической активности, степени лимфоидной инфильтрации опухолевой стромы. Нарастание степени выраженности отличий при одновременном уменьшении содержания синцитиального компонента от типичного медуллярного рака к атипичному варианту и инфильтрирующему протоковому раку с медуллярными признаками отражает опухолевую прогрессию медуллярного рака, проявляющуюся переходом от моноклоновости к поликлоновости с нарастанием степени злокачественности в виде увеличения инвазивного и метастатического потенциала его паренхимы. **Ключевые слова:** типичный медуллярный рак, атипичный медуллярный рак, инфильтрирующий протоковый рак с медуллярными признаками, морфологические критерии диагностики

Summary

Objective: to develop the unified criteria of morphological diagnostics of variants medullary breast carcinoma and principles of their rational treatment. Design: 100 cases of various variants of medullary breast carcinoma are investigated with use of a complex usual, special, immunomorphological painting and morphometric methods. Results: the basic distinction between variants of medullary breast carcinoma is shown in change of parity between syncytial component and sites of glandular or tubular growth. The increase in structures of glandular or tubular growth is characterized by amplification of the metastatic potential, increase stroma of collagenic fibres quantities, microcirculation vessels, redaction of the area of necrosis of cancer cells, their level mitotic activity, degree of the stroma lymphocytic infiltrate. Increase of the differences expressiveness degree at simultaneous reduction of the syncytial component contents from typical medullary carcinoma to atypical variant and to infiltrating ductal cancer with medullary features reflects tumoral progression of medullary carcinoma, shown by transition from monoclonity to polyclonity with increase of the grade tumour as increase invasive and metastatic potential of the epithelial cancer cells.

Key words: typical medullary carcinoma, atypical medullary carcinoma, infiltrating ductal cancer with medullary features, morphological criteria of diagnostics.

Введение

Проблемы морфологической диагностики медуллярного рака молочной железы существуют с момента его описания и не являются решенными до настоящего времени. Отсутствие единого мнения в вопросах терминологии медуллярного рака молочной железы свидетельствует о недостаточной его изученности. Морфологические признаки типичного, атипичного медуллярного

Ответственный за ведение переписки -
Федяева Лориса Маратовна
455000, Челябинская область, г. Магнитогорск,
ул. К. Маркса 105/1 кв. 76
д.т. 8(3519) 264215, с.т. +7 909 748 35 44
lorisa@mail.ru

рака и инфильтрирующего протокового рака с медуллярными признаками были описаны в самой ранней классификационной схеме медуллярного рака молочной железы (Ridolfi R.L. et al., 1977), которая на сегодняшний день используется большинством авторов. В международной гистологической классификации опухолей молочной железы (2003) выделены типичный и атипичный варианты медуллярного рака, отмечено, что они имеют схожие гистологические признаки с низкодифференцированным инфильтрирующим протоковым раком [3], который в классификации Ridolfi R.L. et al., 1977, обозначен как инфильтрирующий протоковый рак с медуллярными признаками [11]. В многочисленных работах зарубежных авторов была предпринята попытка выявить иммуногистохимические, электронно-микроскопические и цитогенетические признаки специфичные только для типичной медуллярной карциномы молочной железы, но пока успеха в этом вопросе не достигнуто [2, 3, 5-10, 12, 13]. Что является причиной клинических различий между типичным медуллярным раком, атипичным медуллярным раком и инфильтрирующим протоковым раком с медуллярными признаками, несмотря на их морфологическое сходство, остается непонятным до настоящего времени.

Цель работы – на основе ретроспективного патоморфологического изучения операционных материалов и результатов клинического исследования разработать унифицированные критерии морфологической диагностики вариантов медуллярного рака молочной железы и принципы их рационального лечения.

Материалы и методы

Было исследовано 100 случаев рака молочной железы с медуллярными признаками. Все они были разделены на типичный медуллярный рак (20), атипичный медуллярный рак (26) и инфильтрирующий протоковый рак с медуллярными признаками (54) с учетом существующих 3 классификационных схем медуллярного рака.

Кроме обзорной окраски гематоксилином и эозином дополнительно были проведены методики на выявление коллагеновых (по Ван Гизону) и ретикулярных (по Футу) волокон, слизи (реактивом Шиффа после окисления срезов в йодной кислоте, альциановым синим при pH 1,0 и 2,5). В 30 наблюдениях были проведены иммуногистохимические реакции с антителами к белкам Her2/neu, Ki 67, p53, рецепторам эстрогена, прогестерона, виментину, цитокератинам 7, 8, 17, 18, цитокератинам с высокой молекулярной массой (смесь цитокератинов 1, 5, 10, 14), CD 34, ЭМА. Методом точечного счета была определена относительная доля опухолевой стромы и сосудов микроциркуляторного русла на участке опухолевой ткани площадью

0,274 мм². Выраженность лимфоидной инфильтрации опухолевой стромы и площадь некроза раковой паренхимы оценивались полуколичественным методом.

Результаты и обсуждение

Ведущими критериями клинико-морфологической диагностики медуллярного рака молочной железы с лимфоидной стромой (МКБ-О) являются следующие признаки: четко очерченный опухолевый край; наличие структур, характеризующих синцитиальный рост атипичных и полиморфных раковых клеток с высокой митотической активностью; различная степень выраженности лимфоидной инфильтрации опухолевой стромы. (рисунки к статье см. на цветной вкладке)

Паренхиматозные опухолевые клетки типичного медуллярного рака на всем протяжении имеют синцитиальный рост, характеризуются выраженной ядерной и клеточной атипией с высоким уровнем пролиферации, отсутствием муцина, распространенными некрозами, отрицательной реакцией к рецепторам эстрогена и прогестерона, белку HER2/neu и положительной реакцией к ЭМА. Раковые клетки маркируются цитокератинами как простых, так и плоских эпителиев, имеют высокий уровень экспрессии виментина и белка p53. Строма типичного медуллярного рака развита слабо, отличается малым количеством коллагеновых волокон и низкой степенью развития сосудов микроциркуляторного русла. Лимфоидная инфильтрация стромы умеренная или выраженная, представлена преимущественно Т-лимфоцитами, а в части случаев с формированием саркоидных эпителиоидно-клеточных гранулем. Для типичного медуллярного рака характерно отсутствие метастазов в региональных лимфатических узлах и распространения опухолевого процесса на кожу. Данный вариант медуллярной карциномы характеризуется благоприятным биологическим поведением с высоким уровнем 5-, 10- и 15-летней безрецидивной выживаемости (100%, 85,7% и 75% соответственно) независимо от размера опухолевого узла и объема проведенного оперативного лечения.

Атипичный медуллярный рак по морфофункциональной характеристике паренхимы и стромы имеет сходные черты с типичным вариантом этой карциномы, отличаясь присутствием единичных железистых структур, трабекул или цепочек из раковых клеток, в которых в части случаев выявляются признаки слизееобразования; наличием метастатического поражения региональных лимфатических узлов структурами протокового рака (при этом не было зарегистрировано поражение более 2-х узлов); уменьшением степени выраженности лимфоидной инфильтрации, площади некроза паренхимы и митотической активности раковых клеток; увеличением в строме количества коллагеновых волокон и сосудов микроциркуляторного русла; несколько меньшим уровнем 5-, 10- и 15-летней безрецидивной выживаемости.

В инфильтрирующем протоковом раке с медуллярными признаками определяются многочисленные опухолевые железистые структуры и/или мелкие дискретные комплексы в виде трабекул или цепочек с четкими признаками инвазивного роста. В новообразованиях этой

*Редакция публикует данную работу в порядке дискуссии, понимая, что включение «инфильтрирующего протокового рака с медуллярными признаками» в группу медуллярного рака не совсем соответствует действующей Гистологической классификации опухолей молочной железы (ВОЗ, 2003)

группы значительно увеличено количество коллагеновых волокон, сосудов микроциркуляторного русла при заметном снижении степени лимфоидной инфильтрации стромы, очагов некроза опухолевой ткани. В то же время содержание структур, характерных для типичной медуллярной карциномы, варьирует от 30% до 90% исследованной опухолевой ткани. Регистрируется положительная реакция в части раковых клетках к рецепторам эстрогена и/или прогестерона, а в 25% обследованного материала - гиперэкспрессия белка HER2/нео. Как правило, выявляется метастатическое поражение более 2-х регионарных лимфатических узлов, обычно имеющее железистый характер строения. Данный вариант рака характеризуется низким уровнем 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости (52% и 18% соответственно).

С позиций морфогенеза опухоли, имеющего стадийный характер [4], где в ходе опухолевой прогрессии может происходить ее клональная эволюция [1], что может сопровождаться появлением новых клонов клеток, имеющих более выраженные способности к инвазивному росту, метастазированию, иную чувствительность к гормонам и «антигенную невидимость». По теории опухолевой прогрессии начальная фаза стадии инвазивного роста характеризуется в первую очередь ослаблением контактов между клетками, появлением развитой сосудистой сети и стромы, что было прослежено на нашем материале от типичного медуллярного рака к атипичному медуллярному раку и к инфильтрирующему протоковому раку с медуллярными признаками. При этом в последнем варианте выявлена разнородность опухолевых клеток по ха-

рактеру экспрессии цитокератинов.

В результате анализа полученных данных выявлено, что нарастание степени выраженности отличий при одновременном уменьшении содержания синцитиального компонента, от типичного медуллярного рака к атипичному варианту и инфильтрирующему протоковому раку с медуллярными признаками, вероятно, может отражать опухолевую прогрессию медуллярного рака молочной железы. При этом наблюдается переход от моноклоновости к поликлоновости, что сопровождается нарастанием степени злокачественности в виде увеличения инвазивного и метастатического потенциала опухолевых клеток, изменением их гормональной чувствительности.

Выводы

Таким образом, морфогенез медуллярного рака молочной железы с лимфоидной стромой имеет 3-х этапный характер.

Типичный медуллярный рак является однородной моноклональной опухолью, протекающей клинически благоприятно, и соответственно обоснованным является применение в этих случаях органосохраняющих операций. Атипичный медуллярный рак, инфильтрирующий протоковый рак с медуллярными признаками целесообразно оценивать как 2-ой и 3-ий этапы течения данной карциномы, что характеризуется нарастанием злокачественности, появлением в опухолевой ткани клонов раковых клеток, способных к инвазивному росту и метастазированию. Выявленные особенности отражаются на клиническом течении заболевания, что требует интегрального комплексного подхода к терапии. ■

Литература:

1. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. - М.: Медицина, 1995.
2. de Cremoux P, Salomon A.V, Liva S, Dendale R, Bouchind'homme B, Martin E, Sastre-Garau X, Magdelenat H, Fourquet A, Soussi T. p53 mutation as a genetic trait of typical medullary breast carcinoma. *J. Natl Cancer Inst.*, 1999; 91:641-643.
3. Ellis I.O., Schnitt S.J., Sastre-Garau X., Bussolati G., Tavassoli F.A., Eusebi V., Peterse J.L., Mukai K., Tabar L., Cornelisse C.J. et al. Tumors of the Breast. - In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs; Eds. Tavassoli F.A., Devilee P. - Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2003.
4. Foulds L. The experimental study of tumor progression, a review. *Cancer Res.*, 1954; 14:327-339.
5. Harris M, Lessells A.M. The ultrastructure of medullary, atypical medullary and non-medullary carcinomas of the breast. *Histopathology*, 1986; 10:405-414.
6. Jensen M.L, Kiaer H, Melsen F. Medullary breast carcinoma vs. poorly differentiated ductal carcinoma: an immunohistochemical study with keratin 19 and oestrogen receptor staining. *Histopathology*, 1996; 29(3):241-245.
7. Kajiwara M, Toyoshima S, Yao T, Tanaka M, Tsuneyoshi M. Apoptosis and cell proliferation in medullary carcinoma of the breast: a comparative study between medullary and non-medullary carcinoma using the TUNEL method and immunohistochemistry. *J. Surg. Oncol.*, 1999; 70:209-216.
8. Lloreta J, Marinosa M.L, Corominas J.M, Canas M.A, Serrano S. Medullary carcinoma of the breast: an ultrastructural morphometric study of nine cases. *Ultrastruct. Pathol.*, 1997; 21(6):499-507.
9. Orlando L, Renne G, Rocca A, Curigliano G, Colleoni M, Severi G, Peruzzotti G, Cinieri S, Viale G, Sanna G, Goldhirsch A. Are all high-grade breast cancers with no steroid receptor hormone expression alike? The special case of the medullary phenotype. *Annals of Oncology*, 2005; 16(7):1094-1099.
10. Pedersen L, Larsen J.K, Christensen I.J, Lykkesfeldt A, Hoick S, Schiodt T. DNA ploidy and S-phase fraction in medullary carcinoma of the breast--a flow cytometric analysis using archival material. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1994; 29:297-306.
11. Ridolfi R.L, Rosen P.P, Port A, Kinne D, Mike V. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer*, 1977; 40:1365-1385.
12. Tot T. The cytokeratin profile of medullary carcinoma of the breast. *Histopathology*, 2000; 37:175-181.
13. Xu R, Feiner H, Li P, Yee H, Inghirami G, Delgado Y, Perle M.A. Differential amplification and overexpression of HER-2/neu, p53, MIB1, and estrogen receptor; progesterone receptor among medullary carcinoma, atypical medullary carcinoma, and high-grade invasive ductal carcinoma of breast. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2003; 127(11):1458-64.

Клинико-морфологическая характеристика вариантов медуллярного рака молочной железы

Федяева Л.М., Коваленко В.Л., Яйцев С.В.

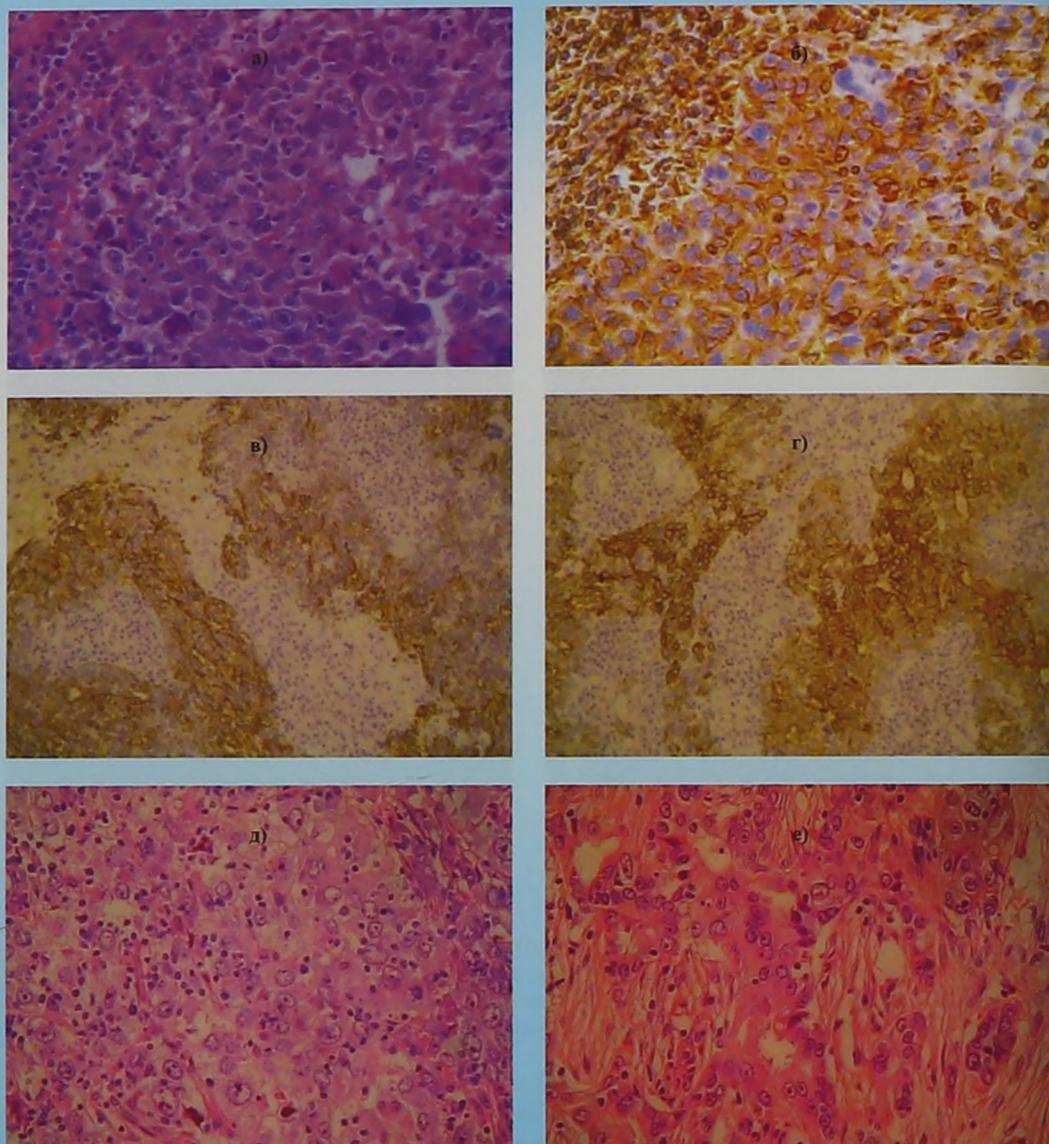


Рис. 1. Варианты медуллярного рака молочной железы.

- а) Типичный медуллярный рак. Синцитиальный пласт из 9-10 рядов эпителиальных опухолевых клеток, справа – участок некроза. Окраска гематоксилином и эозином, х 400;
- б) Типичный медуллярный рак. Козэкспрессия раковыми клетками виментина, х400;
- в) Типичный медуллярный рак. Многорядный синцитиальный пласт опухолевых клеток выстилает полость, в стро-
ме опухоли определяется лимфоидная инфильтрация. Антитела к ЦК 7, х200;
- г) Типичный медуллярный рак. Многорядный синцитиальный пласт опухолевых клеток. Антитела к ЦК плоских эпи-
телиев (клон 34BE12), х200;
- д) Инфильтрирующий протоковый рак молочной железы с медуллярными признаками. Атипичные опухолевые клет-
ки со светлыми пузырьковидными ядрами и крупными ядрышками в синцитиальном пласте, среди которых рассея-
ны лимфоциты. Окраска гематоксилином и эозином, х400;
- е) Та же опухоль, участок роста по типу протокового рака с образованием тубулярных структур. Окраска гема-
токсилином и эозином, х400