

6. Макаренко Н.П. Рак молочной железы у мужчин / Н.П. Макаренко // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т.6, № 10. – С.648-650.

Makarenko N.P. Breast cancer in men / N.P. Makarenko // Russian medical journal. – 1998. So 6, № 10. P. 648-650.

7. Новицкая Т.А. Гинекомастия: клинико-морфологические и молекулярно-биологические особенности / Т.А. Новицкая, И.Н. Чупров, Э.Э. Топузов, Р.Л. Аристов // Онкология. – 2012. – №4 (23). – С.39-41.

Novitskaya T.A. Gynecomastia: clinical-morphological and molecular biological features / T.A. Novitskaya, I.N. Chuprov, E.E. Topuzov, R.L. Aristov // Oncology. – 2012. – №4 (23). – P. 39-41.

8. Проблема рака молочной железы у мужчин / А.В. Быкова, И.К. Воротников, Я.В. Вишневецкая [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – №4 (46). – С.64-68.

The problem of breast cancer in men / A.V. Bykov, I. K. Collars, J. C. Vishnevskaya [et al.] // Siberian Oncology journal. – 2011. – №4 (46). – P. 64-68.

9. CYP17 promoter polymorphism and breast cancer risk among males and females in relation to BRCA2 status/ K. Gudmundsdottir, S. Thoracijs, J.G. Jonasson [et al.] // Br. J. Cancer. – 2003. – V.88. – P. 933-936.

10. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. / F.J. Couch, L.M. Farid, M.L. DeShano [et al.] // Nat. Genet. – 1996. – V.13(1). – P. 123-5.

11. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease /J.P. Thierry, H. Acloque, R.Y. Huang, M.A. Nieto // Cell. – 2009. – V.139. – P. 871-90.

12. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. / L.A. Korde, J.A. Zujewski, L. Kamin [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2010. – V.28 (12). – P. 2114-22.

13. Paget's disease arising near a male areola without an underlying carcinoma / T.Takeuchi, M. Komatsuzaki, Y. Minesaki [et al.]//J. Dermatol. – 1999. – V.26(4). – P. 248-52.

14. Recognizing features that are dissimilar in male and female breast cancer: Expression of p21Waf1 and p27Kip1 using an immunohistochemical assay / G. Curigliano, M. Colleoni, G. Renne [et al.] // Ann. Oncol. – 2002. – V.13. – P. 895-902.

15. Similar prevalence of founder BRCA 1 and BRCA 2 mutations among Ashkenazi and non-Ashkenazi men with breast cancer: Evidence from 261 cases in Israel, 1976–1999/ G. Chodick, J.P. Struwing, E. Ron [et al.] // Eur. J. Med. Genet. – 2008. – V.51. – P.141–147.

16. Status of HER-2 in male and female breast carcinoma/ K.J. Bloom, H. Govil, P. Gattuso [et al.] // Am. J. Surg. – 2001. – V.182. – P. 389-392.

Р.М. Хайруллин, В.В. Кометова

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТЕПЕНИ УПОРЯДОЧЕННОСТИ ТКАНЕВЫХ СТРУКТУР ПРИ ИНФИЛЬТРИРУЮЩЕМ ДОЛЬКОВОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УДК 616-006.66+611.69

Проведен ретроспективный анализ неравномерности распределения тканевых структур рака молочной железы как критерия прогноза заболевания. Были использованы стандартные статистические показатели изменчивости варьирующих морфологических параметров. Установлено, что наиболее информативным и объективным параметром, статистически однозначно сопряженным с прогнозом заболевания, является индивидуальный коэффициент вариации числа раковых структур в некотором оптимальном числе анализируемых полей зрения гистологического микропрепарата.

Ключевые слова: прогноз рака молочной железы, раковые структуры, морфометрия.

A retrospective analysis of uneven distribution of tissue structures in breast cancer as a criterion for the prognosis is carried out. The standard statistical indicators which reflect variability of morphological parameters were applied. We found out the individual coefficient of variation of cancer structures in some optimal number of analyzed visual fields of the histology microslide to be the most informative and objective parameter statistically conjugated with the prognosis.

Keywords: prognosis of breast cancer, cancer structures, morphometry.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) по своим клиническим, морфологическим и молекулярно-генетическим параметрам является гетерогенным заболеванием [10, 14]. РМЖ имеет множество подтипов, различающихся клиническими исходами. Патоморфологическая верификация РМЖ составляет 95,6%, в пределах одного и того же гистологического варианта и одинаковой стадии процесса прогноз может существенно варьировать. Было предложено множество морфологических

параметров для прогноза и риска развития рецидивов [3]. Интерпретация таких параметров достаточно сложна. В патоморфологии наилучшим способом повышения информативности является унификация результатов с использованием количественных методов исследования [1, 16]. Особый интерес в прогностическом плане представляет степень упорядоченности структур и компонентов опухолевой ткани. Опыт морфологического исследования микропрепаратов разных гистологических вариантов РМЖ демонстрирует значительную степень неравномерности распределения тканевых компонентов и структур, составляющих опухолевую ткань, не только в разных случаях наблюдения, но и в разных полях зрения у одной и той же пациентки [15]. Число раковых структур от наблюдения к наблюдению может варьировать в десятки раз.

Сравнительное исследование тканей молочной железы больных РМЖ до и после лучевой терапии позволило сделать заключение о том, что повреждающее опухоль лучевое воздействие приводит к заметным нарушениям и изменениям паренхиматозно-стромальных взаимоотношений не только в опухоли, но и в окружающих тканях [2]. Отсутствие каких-либо закономерностей указанной выше гетерогенности распределения и упорядоченности тканевых структур приводит к заключению о необходимости поиска таких показателей, которые могли бы адекватно отражать эту гетерогенность и одновременно быть достаточно информативными. В количественных морфометрических исследованиях такой группой показателей являются показатели вариативности переменных, и к ним относятся абсолютная разность экстремумов (максимум и

ХАЙРУЛЛИН Радик Магзинурович – д.м.н., проф., зав. кафедрой ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки РФ, prof.khayrullin@gmail.com; **КОМЕТОВА Влада Владимировна** – к.м.н., врач цитолог ГБУЗ «Ульяновский областной клинический онкологический диспансер» МЗ Ульяновской области, vladastasiatema@mail.ru.

Средние значения и доверительные интервалы индивидуальных показателей variability числа раковых структур, определённых в 30 полях зрения для каждой пациентки (случая наблюдения)*

Наименование параметра variability	Прогностическая группа	M±m	95% доверительный интервал	Уровень значимости различий
Абсолютная разность экстремумов	Выживаемость свыше 5 лет n=20	74,25±11,32	50,57-97,93	p<0,021
	Выживаемость менее 5 лет n=8	123±13,45	91,20-154,79	
Относительная разность экстремумов	Выживаемость свыше 5 лет n=20	2,47±0,38	1,69-3,26	p<0,021
	Выживаемость менее 5 лет n=8	4,1±0,45	3,04-5,16	
Среднее квадратичное отклонение (σ)	Выживаемость свыше 5 лет n=20	20,22±2,72	14,53-25,92	p<0,004
	Выживаемость менее 5 лет n=8	35,41±3,17	27,92-42,90	
Коэффициент вариации (CV)	Выживаемость свыше 5 лет n=20	8,80±1,13	6,43-11,17	p<0,013
	Выживаемость менее 5 лет n=8	15,21±2,57	9,13-21,30	

* Полученный для характеристики каждой пациентки статистический показатель variability (для n=30 полей зрения) соответствующей переменной рассматривался как самостоятельный индивидуальный параметр.

минимум значений), относительный показатель размаха (относительная разность лимитов), среднее квадратичное отклонение и, наконец, коэффициент вариации (CV) [1].

Целью настоящего исследования явилось определение variability распределения структурных элементов паренхимы и стромы при инфильтрирующем дольковом типе РМЖ и её сопряжённости с прогнозом заболевания.

Материал и методы исследования. Материалом для исследования послужили 69 биоптатов опухолевой ткани пациенток с РМЖ в возрасте 59,3±8,8 лет, находившихся на лечении в ГУЗ «Ульяновский областной клинический онкологический диспансер» с 2004 по 2006 г. На все исследования было получено разрешение этической комиссии ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет». Для морфометрического анализа использовали приёмы, описанные ранее [7, 8, 13]. Для оценки суммарного балла злокачественности (СБЗ) использовали соответствующие критерии [4, 9, 11, 12]. Полученные данные обрабатывались с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2003 и Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., USA).

Результаты исследования и обсуждение. Предварительный дисперсионный однофакторный анализ ANOVA по критерию пятилетней выживаемости продемонстрировал отсутствие значимых различий в группе наблюдений умерших пациенток в зависимости от длительности их жизни после установленного диагноза РМЖ. Критические статистически значимые различия были получены только при разделении по критерию пятилетней выживаемости в бинарной шкале: «пациентка жива по настоящее время (условное значение 0)» – «пациентка

умерла спустя 1-5 лет после установления диагноза (условное значение 1)». В соответствии с целью исследования и для выявления прогностического значения количественных показателей, характеризующих степень упорядоченности (или гетерогенности) структур, были определены их значения для указанных выше двух групп пациенток.

Главным морфологическим признаком, обращающим на себя внимание, была гетерогенность и неупорядоченность расположения раковых комплексов в строме. Их количество варьировало в широких пределах, от 38 до 898 структур в одном поле зрения площадью 0,152 мм². Как видно из таблицы, из всех анализируемых индивидуальных показателей variability наибольший уровень значимости различий значений был получен для среднего квадратичного отклонения числа раковых структур в полях зрения. Для пациенток с длительностью выживания свыше 5 лет оно составило 20,22±2,72, для пациенток, умерших в течение 5 лет после установления диагноза РМЖ – 35,41±3,17 (p<0,004). Наименьшая статистическая значимость различий отмечалась для абсолютной и относительной разности экстремумов (таблица). Со статистической точки зрения параметром, наиболее объективно характеризующим степень упорядоченности и распределения тканевых элементов в опухолевой ткани долькового типа РМЖ, является значение среднего квадратичного отклонения числа раковых структур в 30 полях зрения.

Содержательная сторона предлагаемых разными авторами критериев во многом зависит от квалификации и стиля изложения заключения врача морфолога, которое зачастую содержит большой объем специальной мор-

фологической информации, трудной для восприятия и обобщения врачом-клиницистом в решении вопросов лечебной тактики [3]. В последние годы предпринимаются интенсивные попытки создания оптимальных шкал патоморфологической оценки РМЖ для улучшения диагностики [5,6]. Однако методологические подходы, реализуемые в них, основываются на стандартных статистических средних значениях переменных или, чаще всего, частот. Толкование таких данных вызывает большую сложность и не лишено абстрактности в отношении конкретного пациента.

Согласно полученным нами результатам, наиболее объективным индивидуальным показателем прогнозирования пятилетней выживаемости для пациенток с дольковым вариантом РМЖ следует считать среднее квадратичное отклонение количества раковых структур для анализируемого числа полей зрения. Иными словами, для пациенток с дольковым вариантом РМЖ, имеющим индивидуальный σ абсолютного числа раковых структур в пределах не более «26» для 30 полей зрения микропрепарата, с 95%-ной вероятностью следует прогнозировать пятилетнюю выживаемость. В случаях с индивидуальным отклонением σ более «27» прогноз пятилетней выживаемости неблагоприятен.

Заключение. Обобщая результаты проведенного исследования, следует сделать вывод, что инфильтрирующий дольковый вариант РМЖ характеризуется статистически значимыми различиями в степени упорядоченности раковых структур опухолевой ткани, variability соотношения эпителиального и стромального тканевых компонентов, которые могут высоко надёжными параметрами для прогнозирования пятилетней выживаемости пациенток.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
- Avtandilov G.G. Medical morphometry. Manual / G.G. Avtandilov. – M.: Medicine, 1990. – P. 384.
2. Дубенская Л.И. О значении стабильности ряда морфофункциональных параметров тканей рака молочной железы после лучевой терапии / Л.И. Дубенская // Математическая морфология: электронный математический и медико-биологический журнал. – 1996. – Т. 1, № 1. – С. 98.
- Dubenskaya L.I. The importance of stability of some morphological and functional parameters of breast cancer tissues after radiotherapy / L.I. Dubenskaya // Mathematical Morphology: Electronic mathematical and biomedical journal. – 1996. – Т. 1, № 1. – P. 98.
3. Завьялова М.В. Особенности течения рака молочной железы в зависимости от морфологического варианта опухоли и фоновых диспластических процессов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Завьялова. – Томск, 2004. – 20 с.
- Zavyalova M.V. Characteristic of breast cancer depending on a morphological variant of tumor and dysplastic background processes: Abstr. dis. ... cand. med. sc. / M.V. Zavyalova. – Tomsk, 2004. – P. 20.
4. Занкин В.В. Гистологическая степень злокачественности эпителиальных опухолей как фактор прогноза их рецидивирования и метастазирования после радикального лечения (взгляд патоморфолога на клинические проблемы) / В.В. Занкин, В.В. Кометова, М.М. Лазаревский // Материалы VI Российской научно-практической конференции «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения в онкологии. Модниковские чтения». – Ульяновск, 2009. – С. 48–50.
- Zankin V.V. Histological degree of malignancy of epithelial tumors as a prognostic factor of recurrence and metastasis after radical treatment (view of a pathologist on clinical problems) / V.V. Zankin, V.V. Kometova, M.M. Lazarev // Proceedings of the VI Russian scientific-practical conference «High-tech methods of diagnosis and treatment in oncology. Modnikovskiy reading». – Ulyanovsk, 2009. – P. 48–50.
5. Кометова В.В. Соотношение тканевых компонентов и прогностические индексы гистологических вариантов инфильтрирующего типа рака молочной железы / В.В. Кометова, О.В. Воробьева, Р.М. Хайруллин // Креативная хирургия и онкология. – 2012. – № 3. – С. 9–13.
- Kometova V.V. The ratio of tissue components and prognostic indices of histological types infiltrating a type of breast cancer / V.V. Kometova, O.V. Vorobiev, R.M. Khayrullin // Creative surgery and oncology. – 2012. – № 3. – P. 9–13.
6. Кометова В.В. Соотношение тканевых компонентов опухоли как морфологический критерий эффективности неoadъювантной и адъювантной химиотерапии рака молочной железы / В.В. Кометова, Р.М. Хайруллин // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 34.
- Kometova V.V. The ratio of tumor tissue components as a morphological criterium of effectiveness of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy of breast cancer / V.V. Kometova, R.M. Khayrullin // Russian biotherapeutic journal. – 2011. – Т. 10, № 1. – P. 34.
7. Кометова В.В. Прогностическое значение индивидуальных показателей степени упорядоченности структурных компонентов опухолевой ткани при инфильтрирующем протоковом типе рака молочной железы / В.В. Кометова, Р.М. Хайруллин // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8 (Ч. 2). – С. 344–349.
- Kometova V.V. Prognostic significance of individual indicators of a degree of order of the structural components of tumor tissue in infiltrating ductal type of breast cancer / V.V. Kometova, R.M. Khayrullin // Fundamental studies. – 2012. – № 8 (Part 2). – P. 344–349.
8. Кометова В.В. Взаимосвязь прогностических индексов с макроморфометрическими характеристиками опухолевых узлов рака молочной железы / В.В. Кометова, Р.М. Хайруллин // Первый Национальный Форум «Репродуктивное здоровье как фактор демографической стабилизации». Ростов-на-Дону, 18–19 октября 2012 г. – Ростов-на-Дону, 2012. – С. 211–212.
- Kometova V.V. Relationship of prognostic indices of macromorphometric characteristics of tumor nodes of breast cancer / V.V. Kometova, R.M. Khayrullin // First National Forum «Reproductive Health as a factor in population stabilization.» Rostov-on-Don, 18–19 October 2012. – Rostov-on-Don, 2012. – P. 211–212.
9. Кометова В.В. Морфометрическая характеристика тканевых компонентов инфильтрирующего типа рака молочной железы в связи с особенностями прогноза исхода заболевания / В.В. Кометова, Р.М. Хайруллин, В.В. Занкин // Матер. VII Общеросс. медфорума в ПФО «Развитие радиотерапевтической службы в России. Высокие технологии консервативного лечения». 25–26 октября 2012 г. – Ульяновск: УлГУ, 2012. – С. 95–96.
- Kometova V.V. Morphometric characteristics of tissue components of infiltrating type of breast cancer in relation to disease outcome prediction / V.V. Kometova, R.M. Khayrullin, V.V. Zankin // Mater. VII All-Russ. MedForum PFD «Development of radiotherapy service in Russia. High technology of medical treatment. » 25–26 October 2012. – Ulyanovsk: USU, 2012. – P. 95–96.
10. Кометова В.В. Иммуногистохимическая активность вариантов инфильтрирующего рака молочной железы и интегральные прогностические индексы / В.В. Кометова, Р.М. Хайруллин, В.В. Занкин // Матер. VII Общеросс. медфорума в ПФО «Развитие радиотерапевтической службы в России. Высокие технологии консервативного лечения». 25–26 октября 2012 г. – Ульяновск: УлГУ, 2012. – С. 93–95.
- Kometova V.V. Immunohistochemical active variant of infiltrating breast cancer and integrated prognostic indices / V.V. Kometova, R.M. Khayrullin, V.V. Zankin // Mater. VII All-Russ. med. forum PFD «Development of radiotherapy service in Russia. High technology of medical treatment. » 25–26 October 2012. – Ulyanovsk: USU, 2012. – P. 93–95.
11. Кометова В.В. Индивидуальный показатель паренхиматозно-стромального соотношения в опухолевой ткани как фактор пятилетней выживаемости пациентов с инвазивным раком молочной железы / В.В. Кометова, Р.М. Хайруллин, В.В. Родионов, В.В. Занкин // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 41–46.
- Kometova V.V. A personal component of parenchymal-stromal ratio in tumor tissue as a factor of five-year survival of patients with invasive breast cancer / V.V. Kometova, R.M. Khayrullin, V.V. Rodionov, V.V. Zankin // Ulyanovsk Medical and Biological journal. – 2014. – № 3. – P. 41–46.
12. Современные представления о гетерогенности первичной опухоли и метастазов как основа адекватного системного лечения / В.В. Занкин, Р.М. Хайруллин, В.В. Кометова [и др.] // Матер. VII Общеросс. мед. форума в ПФО «Развитие радиотерапевтической службы в России. Высокие технологии консервативного лечения». 25–26 октября 2012 г. – Ульяновск: УлГУ, 2012. – С. 83–84.
- Modern introductions of heterogeneity of primary tumors and metastases as a basis of adequate systemic treatment / V.V. Zankin, R.M. Khayrullin, V.V. Kometova [et al.] // Proc. VII All-Russ. med. forum PFD «Development of radiotherapy service in Russia. High technology of medical treatment». 25–26 October 2012. – Ulyanovsk: USU, 2012. – P. 83–84.
13. Филатов А.В. Определение степени злокачественности рака молочной железы / А.В. Филатов // Архив патологии. – 2009. – №1. – С. 53–57.
- Filatov A.V. Determination of a degree of malignancy of breast cancer / A.V. Filatov // Archive of pathology. – 2009. – №1. – P. 53–57.
14. Diaz-Cano S.J. Tumor Heterogeneity: Mechanisms and Bases for a Reliably Application of Molecular Marker Design / S.J. Diaz-Cano // Int. J. Mol. Sci. – 2012. – Vol. 13. – P. 1951–2011.
15. Hasebe T. New prognostic histological parameter of invasive ductal carcinoma of the breast: clinico-pathological significance of fibrotic focus / T. Hasebe, K. Mukai, H. Tsuda, A. Ochiai // Pathol. Int. – 2000. – Vol. 50, № 4. – P. 263–272.
16. Integrated pathological index as prognostic factor of breast cancer patients survival / V.V. Rodionov, S.V. Panchenko, R.M. Khayrullin [et al.] // 9th European Breast Cancer Conference, 19–21 March 2014. Glasgow, Scotland, 2014: Abstract 501.