

Клинико-морфологические и молекулярно-генетические предикторы метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы

Ю.А. Дергунова¹, В.В. Родионов^{1,2}, В.К. Боженко^{2,3}, В.В. Кометова², М.В. Дардык²

¹Институт медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; Россия, 432000 Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4;

³ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 17997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Юлия Анатольевна Дергунова dergunova.yu@mail.ru

Несмотря на достаточное количество накопленных данных, все еще не выделены факторы, на основании которых можно было бы с высокой степенью достоверности судить о статусе регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы. В обзоре представлены данные литературы, касающиеся влияния клинико-морфологических, молекулярно-биологических и генетических характеристик первичной опухоли на метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. В работу включены данные 66 зарубежных и отечественных статей.

Ключевые слова: рак молочной железы, лимфатический узел, лимфогенное метастазирование, молекулярно-генетический предиктор

Для цитирования: Дергунова Ю.А., Родионов В.В., Боженко В.К. и др. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические предикторы метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы. Успехи молекулярной онкологии 2018;5(3):8–16.

DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-3-8-16

Clinical, morphological, and molecular genetic predictors of metastatic lesions in the regional lymph nodes in breast cancer

Yu.A. Dergunova¹, V.V. Podionov^{1,2}, V.K. Bozhenko^{2,3}, V.V. Kometova², M.V. Dardyk²

¹Institute of Medicine, Ecology, and Physical Culture, Ulyanovsk State University; 42 L'va Tolstogo St., Ulyanovsk 432000, Russia;

²V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia;

³Russian Scientific Center of Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Despite the sufficient amount of data accumulated in the literature, there are still no factors, on the basis of which it would be possible to estimate the regional lymph nodes status in breast cancer with a high degree of accuracy. The review presents literature data relating to the influence of clinicopathological, molecular-biological and genetic characteristics of primary tumor on lymph node metastases. Data of 66 foreign and Russian articles are included.

Key words: breast cancer, lymph node, lymph nodes metastasis, molecular-genetic predictor

For citation: Dergunova Yu.A., Podionov V.V., Bozhenko V.K. et al. Clinical, morphological, and molecular genetic predictors of metastatic lesions in the regional lymph nodes in breast cancer. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2018;5(3):8–16.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее актуальной проблемой современной онкологии, что в первую очередь обусловлено высокой заболеваемостью. Заболеваемость РМЖ (стандартизованный показатель) в России в 2015 г. достигла 49,75 случая на 100 тыс. женского населения, причем ее прирост за последние 10 лет составил 21,39 % [1]. Несмотря на рост заболеваемости, за последние годы чаще стали выявлять ранние формы рака. В 2016 г. РМЖ на I–II

стадиях был диагностирован у 69,7 % пациенток, тогда как 10 лет назад этот показатель составлял 61,8 %.

Хирургический метод, который является основным в лечении РМЖ, на протяжении своей истории претерпел множество модификаций. В настоящее время хирурги-онкологи отдают предпочтение методикам с максимально возможным сохранением объема органа (секторальная резекция, лампэктомия). Сокращение объемов оперативного вмешательства касается не только удаляемой ткани молочной железы, но и уменьшения

объемов аксиллярной лимфодиссекции. Последнее, вероятно, имеет даже более принципиальное значение в отношении клинически значимых осложнений. Отек верхней конечности, парестезии, хронический болевой синдром, ограничение движений встречаются, по данным различных источников, у 5–50 % пациенток, которым выполняли аксиллярную лимфаденэктомию [2–4].

Одновременно можно констатировать, что у 1/3–1/2 пациенток, страдающих РМЖ, удаление регионарных лимфатических узлов (ЛУ) выполняется необоснованно, так как после гистологического исследования операционного материала у них не обнаруживаются метастазы в аксиллярных ЛУ. Не случайно биопсия сигнального ЛУ стала достойной альтернативой традиционной хирургии на лимфатическом аппарате при раннем РМЖ и активно внедряется в практику. Данная методика позволила значительно снизить количество послеоперационных осложнений, вызванных лимфодиссекцией, но не исключила их полностью. Частота осложнений после применения биопсии сигнального ЛУ, по данным разных авторов, колеблется от 4 до 15 % [4, 5]. К тому же она имеет существенное ограничение в применении ввиду необходимости использования специального материально-технического оснащения. Поэтому в последние годы онкологи активно дискутируют по вопросам полного отказа от хирургического вмешательства на регионарных ЛУ у больных РМЖ при отсутствии клинических данных, свидетельствующих об их поражении.

Таким образом, становится очевидной необходимость поиска новых предикторов метастатического поражения регионарных ЛУ в первую очередь на основании биологической характеристики первичной опухоли.

Клинико-морфологические предикторы метастатического поражения лимфатических узлов

Еще в 1969 г. В. Fisher и соавт. в своем исследовании выявили зависимость метастатического поражения подмышечных ЛУ от размера первичной опухоли (средний размер опухоли у пациенток с непораженными подмышечными ЛУ составил 2,7 см, с поражением 1–3 ЛУ – 2,9 см, с поражением 4 ЛУ и более – 3,7 см) [6]. Подавляющее большинство последующих исследований также продемонстрировало рост частоты метастазов в регионарных ЛУ с увеличением размера первичной опухоли. Ряд авторов указывают на увеличение вероятности метастатического поражения регионарных ЛУ при размере первичной опухоли более 2 см [7, 8], другие исследователи выявили подобную закономерность уже при увеличении размера опухолевого узла более 1 см [9, 10]. Данная линейная зависимость может объясняться предположением о том, что размер является параметром, непосредственно отражающим время существования опухоли, в течение которого ею приобретает метастатический потен-

циал. Однако только размер и длительность существования опухоли не могут объяснить весь спектр особенностей течения опухолевого процесса. Кроме того, нельзя исключить тот факт, что размер опухолевого узла является вариабельной величиной ввиду различных подходов к его измерению.

Частота выявления случаев РМЖ с мультифокальным или мультицентричным типом роста варьирует в широком диапазоне – от 13 до 65 % [11]. В настоящее время мультифокальными/мультицентричными новообразованиями молочной железы принято считать опухоли с наличием 2 или более узлов, разделенных нормальной тканью, в одной молочной железе (в 1 квадранте для мультифокальных опухолей и в разных квадрантах для мультицентричных). Обычно за размер опухолевого узла принимается линейно измеренный максимальный диаметр. Однако теоретические модели показывают, что склонность к метастазированию зависит от общего количества злокачественных клеток [12], а этот параметр, в свою очередь, лучше оценивается по трехмерным параметрам, например по объему опухоли. Это может служить одним из объяснений неоднократно продемонстрированного феномена повышенной склонности к регионарному метастазированию мультифокальных/мультицентричных форм РМЖ по сравнению с унифокальными [13, 14]. Кроме этого, существует мнение о том, что более активной лимфогенной диссеминации мультицентричного РМЖ способствует биологическое разнообразие компонентов опухолевой ткани.

Не существует единого мнения о гистологическом варианте рака и степени злокачественности (согласно критериям Ноттингемской классификации, системе градации Scarff-Bloom-Richardson в модификации Elston-Ellis) как о достоверных предикторах лимфогенного метастазирования. Однако в литературе представлено значительное количество исследований, свидетельствующих о том, что III степень злокачественности (G3) опухоли – независимый фактор риска метастатического поражения ЛУ [15].

Инфильтрирующий РМЖ неспецифического типа (ранее – протоковый) составляет более 80 % других вариантов инвазивного РМЖ и является самой обширной гетерогенной группой, в которую входят опухоли, характеризующиеся отсутствием специфических гистологических черт. При размере первичного очага инвазивного протокового рака до 5 мм частота регионарного метастазирования составляет 18 %, от 5 до 10 мм этот показатель увеличивается до 46 %. В работе Н.Н. Волченко показано, что дальнейшее увеличение размера первичной опухоли на частоте регионарного метастазирования не отражается [16].

Z. Chen и соавт. в 2017 г. проанализировали данные 796 335 пациенток с протоковым (89,3 %) и дольковым (10,7 %) вариантами инвазивного рака и пришли к выводу о том, что эти 2 наиболее часто диагностируемые морфологические формы имеют разные клинические

характеристики. Частота поражения регионарного лимфатического аппарата также имеет достоверные различия в этих группах. Частота поражения 1–3 ЛУ составила 21,1 % при дольковом раке и 22,8 % при протоковом. При этом поражение 4–10 ЛУ было зафиксировано в 9,6 % случаев при дольковом варианте и в 6,8 % при протоковом, а метастатическое поражение более 10 узлов – в 6,0 % случаев при дольковом раке и только в 2,8 % при протоковом [17].

Прогностически благоприятные гистологические варианты РМЖ, такие как тубулярный, муцинозный, папиллярный, медулярный, имеют более низкую частоту поражения подмышечных ЛУ, чем протоковый или дольковый варианты рака.

Тубулярный РМЖ – один из наиболее часто диагностируемых вариантов в группе опухолей с хорошим прогнозом. По мнению многих авторов, эта морфологическая форма при размере опухоли менее 1 см имеет крайне низкий метастатический потенциал [18, 19]. В 2001 г. G. Papadatos и соавт. при использовании метанализа выявили, что только 6,6 % пациенток с верифицированной тубулярной карциномой имеют метастатическое поражение аксиллярных ЛУ, а в своем собственном исследовании диагностировали метастазы в подмышечных ЛУ при тубулярной карциноме только в 4,5 % случаев. При этом ни в одном из наблюдений при размере опухоли менее 1 см не выявлено метастатического поражения подмышечных ЛУ [18]. Другие исследователи утверждают, что тубулярный рак имеет достаточно высокую склонность (до 15 %) к лимфогенному метастазированию [20]. Число больных с метастазами в ЛУ в группе тубулярной карциномы в работе S.L. Wong и соавт. составило 17 %, причем авторы не обнаружили связи с увеличением размера первичной опухоли и отмечают наличие метастазов в ЛУ при размере опухолевого узла 0,3 см [21]. Столь агрессивное поведение данного морфологического варианта опухоли до конца не нашло своего объяснения, однако в исследовании A.R.M. Wilson высказывается предположение о «фенотипическом дрейфе» тубулярного рака, в ходе которого происходит преобразование в смешанные формы (например, тубулярно-протоковый), что ведет к изменению прогноза заболевания [22].

Считается, что коллоидная (муцинозная, слизистая) карцинома – медленно растущая, менее агрессивная гистологическая форма РМЖ, чем протоковый рак. Однако, по данным P.P. Rosen и соавт., почти 50 % летальных исходов пациенток происходит спустя 12 лет после постановки диагноза [23]. Другие исследования с длительным периодом наблюдения свидетельствуют о том, что прогрессирование и летальный исход развиваются у 30–32 % пациенток с истинными коллоидными карциномами, причем чаще в группе пациенток с первично диагностированным метастатическим поражением регионарных ЛУ [24]. При муцинозном РМЖ метастазы в подмышечных ЛУ развиваются довольно редко – в 4–7 % наблюдений [21, 25].

В большинстве работ сообщается о более низкой склонности к лимфогенному метастазированию медулярного РМЖ по сравнению с инфильтрирующим протоковым раком [26], однако в отдельных исследованиях эти показатели возрастают до 21 % [21].

Принадлежность опухоли к редкому морфологическому варианту, несомненно, имеет прогностическую ценность в определении вероятности метастатического поражения регионарных ЛУ при РМЖ, но она весьма ограничена, поскольку исследования, как правило, включают малое количество таких случаев. Кроме того, нельзя исключать погрешности диагностики данных морфологических форм рака, связанных с весьма размытыми критериями дифференцирования истинных и смешанных вариантов.

Было высказано предположение о том, что солидные опухоли не имеют внутриопухолевых лимфатических сосудов из-за увеличенного интерстициального давления, создаваемого пролиферирующим пулом опухолевых клеток [27]. С использованием специфических маркеров наличие лимфатических сосудов в опухоли было доказано многими исследователями, кроме того, продемонстрировано их активное функциональное состояние, так как в их просвете зачастую обнаруживаются опухолевые эмболы [28]. Однако считается, что более значимую роль в лимфогенной диссеминации опухоли играют перитуморальные лимфатические сосуды.

Выявление лимфоваскулярной инвазии в опухоли морфологическим методом сопряжено с рядом сложностей, в первую очередь это касается исключения артефактов ретракции и отсутствия возможности четкой визуализации стенки лимфатического сосуда при световой микроскопии. Результаты исследований показывают, что обнаружение лимфоваскулярной инвазии варьирует от 10 до 49 % на окрашенных гематоксилином и эозином гистологических срезах, тогда как этот диапазон изменяется (от 21 до 42 %) при использовании дополнительного иммуногистохимического окрашивания [29]. Это указывает на то, что иммуногистохимический метод (с антителами D2–40, LYVE-1 и др.) является более надежным для определения наличия инвазии опухоли в лимфатические сосуды.

По результатам целого ряда исследований установлено, что лимфоваскулярная инвазия – самостоятельный предиктор лимфогенного метастазирования РМЖ [13, 30, 31]. В метаанализе, проведенном S. Zhang и соавт. в 2017 г., включившем 28 исследований (общее число пациенток с РМЖ составило 2920), продемонстрировано, что плотность перитуморальных лимфатических сосудов и лимфоваскулярная инвазия статистически значимо коррелируют с наличием метастазов в регионарных ЛУ [32]. Общая частота обнаружения лимфоваскулярной инвазии составила 23,85 % в группе пациенток без метастатического поражения ЛУ по сравнению с 45,85 % в группе больных с наличием

метастазов в регионарных ЛУ ($r = 0,24$; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,19–0,28).

По результатам собственного анализа клинико-морфологических данных 529 пациенток с РМЖ статистически значимыми предикторами метастатического поражения регионарных ЛУ явились размер опухоли ($p = 0,0005$), степень злокачественности ($p = 0,004$), лимфоваскулярная инвазия ($p < 0,0001$), HER2-статус ($p = 0,014$) и интегральный морфологический показатель – суммарный балл злокачественности ($p < 0,0001$) [33–35].

Биологические подтипы рака молочной железы как предикторы метастатического поражения лимфатических узлов

РМЖ является генетически гетерогенным заболеванием, что обуславливает разнообразие его морфологических и клинических фенотипов. Идентификация молекулярных подтипов РМЖ привела к большему пониманию особенностей течения заболевания, поскольку эти подтипы, как показано, коррелируют с ответом на проводимую терапию [36, 37] и с общей выживаемостью пациенток [38]. Однако влияние биологического подтипа на лимфогенное метастазирование однозначно не определено, результаты многих исследований противоречивы.

Статистически значимая взаимосвязь между молекулярными подтипами РМЖ и наличием метастатического поражения аксиллярных ЛУ выявлена в 2017 г. учеными из Швеции. Результаты проведенного многофакторного регрессионного анализа стали основой построения номограммы по предоперационному определению статуса подмышечных ЛУ [39]. На основании полученных данных трижды негативный подтип (ER–, PR–, HER2/neu–) характеризовался низкой склонностью к поражению подмышечных ЛУ (в 5 раз реже по сравнению с люминальным подтипом А); люминальный В/HER2–, люминальный В/HER2+ и HER2+ подтипы имели схожие между собой показатели при оценке риска лимфогенного метастазирования.

Результаты исследования, проведенного в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, 2009 г.) и включившего 6072 пациентки, также продемонстрировали, что базальный подтип РМЖ, несмотря на плохой прогноз, имеет более низкую частоту поражения подмышечных ЛУ (отношение рисков (ОР) 0,7; 95 % ДИ 0,5–0,8) [15]. В этом же исследовании в группе HER2-положительного рака вероятность регионарного метастазирования по сравнению с другими подтипами возрастала в 2 раза, к тому же имелась склонность к множественному (>4) вовлечению ЛУ (ОР 2,0; 95 % ДИ 1,4–2,8). S.J. Grabb и соавт. в 2008 г. провели анализ 4046 образцов РМЖ и выявили аналогичную закономерность в отношении базального подтипа [30], однако в их работе оказалось, что HER2-положительный РМЖ не увеличивает вероятность регионарного метастази-

рования по сравнению с люминальным подтипом А. В работе S. Ugras и соавт., напротив, HER2-положительный подтип (как люминальный, так и нелюминальный) выступил в качестве независимого предиктора массивного поражения подмышечных ЛУ по сравнению с люминальным подтипом А в группе пациенток с pN1-стадией заболевания [40].

В литературе пока не накоплено достаточного количества однозначных данных, на основании которых можно было бы утверждать, какую же роль играет молекулярный подтип в лимфогенной диссеминации опухоли. Результаты исследования T. Jones и соавт. и вовсе не показали статистической связи молекулярного подтипа РМЖ со статусом регионарных ЛУ [41].

Экспрессия генов и лимфогенное метастазирование рака молочной железы

В последнее время выявление закономерностей экспрессии генов в целях более точного и максимально индивидуализированного прогноза как риска заболевания, так и течения РМЖ, стало одной из наиболее актуальных задач онкологии. Спектр изучаемых генов крайне широк, и в некоторых работах появляются данные о связи экспрессии тех или иных генов с лимфогенной диссеминацией первичной опухоли молочной железы.

Изучение влияния экспрессии генов из группы регуляторов апоптоза (*BCL-2*, *BAX*, *BAD*, *NDRG1*, *BIRC*, *TERT* и др.) на лимфогенное метастазирование РМЖ является интересным и перспективным направлением. Считают, что основной механизм регуляции апоптоза с помощью белков семейства BCL-2 заключается в контроле высвобождения цитохрома С из митохондрий за счет изменения проницаемости мембраны. BAD (Bcl2-associated death promoter) в нефосфорилированной форме проникает в митохондрии и приводит к высвобождению цитохрома С. Белок BAD может также образовывать димеры с белками BCL-XL или BCL-2, нейтрализуя их защитный эффект и приводя к запуску апоптоза в клетке. В. Yu и соавт. исследовали связь экспрессии BCL-2 и BAD в инвазивном РМЖ с гистологическими характеристиками первичной опухоли и наличием метастазов в ЛУ. Авторы выявили статистически значимую обратную корреляцию экспрессии BCL2 со степенью злокачественности рака, а также с наличием метастатического поражения регионарных ЛУ. В отношении гена BAD статистически достоверных результатов не получено [42].

Кодируемый геном *BIRC5* сурвивин (survivin) является членом семейства белков – ингибиторов апоптоза (IAP) и принимает участие в контроле деления клеток. Его антиапоптотическая функция связана со способностью прямого или косвенного ингибирования каспаз. Повышение экспрессии *BIRC5* наблюдается при раке легкого, толстой кишки, желудка, пищевода и поджелудочной железы, а также РМЖ, кроме того, отмечается связь данного гена с плохим

прогнозом заболевания [43]. В работе F.S. Al-Joudi и соавт. экспрессия сурвивина выявлена в 68,1 % (260/382) образцов инвазивного протокового РМЖ и статистически достоверно коррелировала с повышением частоты метастатического поражения ЛУ [44]. Вместе с тем в 2012 г. М. Adamkov и соавт. не обнаружили статистически значимой взаимосвязи экспрессии сурвивина и наличия метастазов в регионарных ЛУ ни при протоковом РМЖ [45], ни при дольковой карциноме [46].

Помимо «дикого типа» (wild-type) сурвивина, представляющего собой первичный транскрипт, в настоящее время идентифицированы еще 6 сплайсированных вариантов [47]. К ним относятся сурвивин-ΔEx3, сурвивин-2b, сурвивин-3b, сурвивин-2a, сурвивин-2b+32, сурвивин-image. Изоформы сурвивина имеют разное распределение внутри клетки, что обуславливает их различный антиапоптотический потенциал. «Дикий тип» сурвивина, сурвивин-ΔEx3 и сурвивин-3b обладают антиапоптотическими свойствами. Кроме этого, их способность к образованию гетеродимеров ведет к формированию функционально различных сурвивиновых комплексов. Например, коэкспрессия «дикого типа» сурвивина и сурвивина-ΔEx3 приводит к фиксации данного комплекса в митохондриях, где они ингибируют митохондриальнозависимый апоптоз [48]. Димеризация сурвивина-2b и «дикого типа» сурвивина приводит к снижению антиапоптотических эффектов последнего, что, вероятно, указывает на проапоптотическую активность сурвивина-2b ввиду наличия усеченного домена BIR. Сурвивин-2a также характеризуется проапоптотическими свойствами, так как вовсе не имеет домена, отвечающего за угнетение апоптоза.

Исследование экспрессии транскрипционных вариантов сурвивина при РМЖ в последнее время является популярным направлением, и в ряде работ продемонстрирована корреляционная связь тех или иных изоформ с клинико-морфологическими параметрами опухоли. Так, А.М. Athanassiadou с соавт. выявили, что повышенная экспрессия «дикого типа» сурвивина в первичной опухоли молочной железы коррелирует с крупными размерами опухолевого узла, высокой степенью злокачественности, а также с большей частотой метастатического поражения ЛУ [49]. Уровни матричной РНК первичного транскрипта сурвивина и сурвивина-ΔEx3 в исследовании P.N. Span и соавт. оказались выше в опухолях с высокой степенью злокачественности. Кроме этого, в данном исследовании выявлено, что опухоли с наличием метастазов в большем количестве ЛУ (4–9) характеризовались сниженной экспрессией сурвивина-2b, в отличие от опухолей с метастатическим поражением менее 3 ЛУ [50].

SIRT1 (SIRTUIN, SIR2-ALPHA) – семейство NAD⁺-зависимых белков, обладающих деацетилазной активностью. SIRT1 регулирует транскрипцию, репликацию и репарацию ДНК и напрямую взаимодейству-

ет с геном *p53*, который имеет мультифункциональное значение в онкогенезе, в том числе регулирует апоптоз [51].

В 2015 г. Н. Kim и соавт. исследовали экспрессию SIRT1, а также определяли прогностическую значимость ряда апоптозассоциированных факторов (Araf-1, BCL-2, Caspase-3, Caspase-9) при люминальном подтипе А РМЖ. Оказалось, что только снижение экспрессии Araf-1, Caspase-3 и SIRT1 статистически достоверно коррелировало с более высоким риском поражения ЛУ [52].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство цинкзависимых протеаз. ММП-2 и ММП-9 в основном секретируются опухолевыми клетками и стромальными клетками в форме проэнзимов. После активации посредством гидролиза ММП-2 и ММП-9 разрушают коллаген (IV типа) базальной мембраны и межклеточный матрикс. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что ММП-2 и ММП-9, наряду с некоторыми другими представителями семейства и их природными ингибиторами, играют значимую роль в процессах инвазии и метастазирования самых различных типов злокачественных новообразований.

По данным ряда исследований, уровни экспрессии ММП-2 и ММП-9 в опухолевых тканях молочной железы значительно выше, чем в нормальной ткани, фиброаденоме и неинвазивных формах рака [53].

Н. Li и соавт. исследовали экспрессию матричной РНК ММП-2 и ММП-9 методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в образцах ткани РМЖ, а также связь экспрессии данных генов с клинико-морфологическими данными. В результате выявлена статистически значимая взаимосвязь повышенной экспрессии ММП-2 и ММП-9 с наличием у пациенток метастазов в ЛУ и III–IV стадиями заболевания [54].

Доступность определения уровня ММП, а также других маркеров в сыворотке периферической крови открывает потенциальные возможности неинвазивной оценки статуса ЛУ при РМЖ. Многие авторы выявили корреляцию уровней различных ММП, определяемых в крови, с прогнозом заболевания [55–57]. В 2016 г. группой ученых из Китая проведено исследование по определению целого ряда маркеров в сыворотке периферической венозной крови больных РМЖ (ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9, ММП-13, IL-1b, IL-4, IL-6, IL-12, IL-17a, IFN-γ, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL9, CXCL10, G-CSF, GM-CSF, HGF, PGF (PDGF) – AA, PDGF-BB, EGF, FGF-basic) и их взаимосвязи с наличием метастазов в подмышечных ЛУ. ММП-1, фактор роста гепатоцитов (HGF), и хемокиновый лиганд 5 (CCL5) оказались независимыми факторами риска метастатического поражения ЛУ [58].

Гены, контролирующие процессы клеточного цикла и пролиферации, принимают непосредственное участие в опухолевой прогрессии. Белок циклина B1,

кодируемый геном *CCNB1*, является членом семейства циклинов, специфически регулирующих переход клетки от G2-фазы клеточного цикла к фазе митоза. Гиперэкспрессия данного гена ускоряет прогрессию клеточного цикла, повышая тем самым митотическую активность клеток. Повышение уровня экспрессии циклина В1 выявлено при различных злокачественных опухолях, и в некоторых из этих исследований данный белок определен в качестве фактора плохого прогноза. Учеными из Японии продемонстрирована статистически значимая связь экспрессии циклина В1 с повышением риска лимфогенного метастазирования у больных РМЖ [59].

Семейство транскрипционных факторов GATA в норме имеет решающее значение в дифференцировке люминального эпителия молочной железы. GATA-3 участвует в онкогенезе, наиболее высокие уровни экспрессии данного гена наблюдаются в гормоноположительном РМЖ [60].

FOXA1 (forkhead-box protein A1, или HNF3 α) – фактор транскрипции, экспрессирующийся во многих органах, включая молочную железу, способный связываться с промоторами более 100 генов, ассоциированных с метаболическими процессами, регулированием сигнальных путей и клеточного цикла. FOXA1 принимает участие во всех ER-опосредованных этапах развития РМЖ [61]. Экспрессия FOXA1 коррелирует с экспрессией GATA-3 при ER-положительном РМЖ, а наличие полноценного GATA-3/FOXA1/ER-взаимодействия обуславливает гормональную чувствительность опухоли и благоприятный прогноз [62].

По данным R. Mehra и соавт., снижение экспрессии GATA-3 в первичной опухоли РМЖ сопряжено с возрастанием частоты лимфогенного метастазирования, аналогичные выводы сделаны авторами и в отношении гена *FOXA1* [63, 64]. Y. Hisamatsu и соавт. выявили, что снижение уровня экспрессии GATA-3 и FOXA1 при ER-положительном/HER2-отрицательном РМЖ обратно коррелирует со степенью злокачественности и уровнем Ki-67, но вместе с тем авторы не обнаружили статистически значимой связи уровней экспрессии GATA-3 и FOXA1 со статусом подмышечных ЛУ [65].

Огромный спектр генов, связь которых с прогнозом РМЖ сейчас активно изучается, остался за рамками данного обзора, и, вероятно, часть из них может оказаться потенциально важными при оценке риска лимфогенного метастазирования. К ним относятся гены, контролирующие пролиферацию (*STK15, MYBL2*), инвазию (*CTSL, Stromelysin3*), эпидермальные факторы роста (*EGF, GRB7, ERBB2*), *TP53, MAP3K1, HOXB13, IL17BR, RANX1, NF1, MDM2* и многие другие.

Уместно было бы отметить, что изучение влияния комплекса генов, различных их комбинаций наряду с изучением свойств одного гена может внести большой вклад в понимание особенностей течения опухолевого процесса. Именно поэтому мультигенные сигнатуры обладают неоспоримой прогностической и предиктивной ценностью. Генные сигнатуры 1-го поколения (Oncotype DX, MammaPrint, Genomic Grade Index), ориентированные на прогнозирование ранних рецидивов РМЖ, равно как и более новые тесты (Prosigna, EndoPredict, Breast Cancer Index), обладающие большей прогностической значимостью для поздних рецидивов, направлены на формирование групп риска системного прогрессирования заболевания, но не регионарного. Отсутствие определенной панели генетических маркеров, достоверно коррелирующих со склонностью опухоли к лимфогенному метастазированию, ведет к тому, что статус ЛУ как наиболее важный независимый прогностический фактор не имеет своего «молекулярного отпечатка» в современных мультигенных сигнатурах [66].

Заключение

На данный момент накоплен достаточно большой опыт по изучению механизмов и факторов, способствующих лимфогенному метастазированию РМЖ. Во многих исследованиях продемонстрирована взаимосвязь тех или иных характеристик первичной опухоли с ее метастатическим потенциалом. Вместе с тем данное направление требует активной, углубленной работы, так как пока не выделены надежные молекулярные маркеры, при анализе которых можно было бы с высокой степенью достоверности определять статус ЛУ каждой конкретной пациентки и максимально индивидуализировать объем хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Petrek J.A., Senie R.T., Peters M., Rosen P.P. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* 2001;92(6):1368–77. PMID: 11745212.
3. Silberman A.W., McVay C., Cohen J.S. et al. Comparative morbidity of axillary lymph node dissection and the sentinel lymph node technique: Implications for patients with breast cancer. *Ann Surg* 2004;240(1):1–6. PMID: 15213610.
4. Wilke L.G., McCall L.M., Posther K.E. et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):491–500.

- DOI: 10.1245/ASO.2006.05.013.
PMID: 16514477.
5. Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M. et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(9):599–609. DOI: 10.1093/jnci/djj158. PMID: 16670385.
 6. Fisher B., Slack N.H., Bross I.D. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969;24(5):1071–80. PMID: 5353940.
 7. Chua B., Ung O., Taylor R. et al. Frequency and predictors of axillary lymph node metastases in invasive breast cancer. *ANZ J Surg* 2001;71(12):723–8. PMID: 11906387.
 8. Chen M., Palleschi S., Khoynezhad A. et al. Role of primary breast cancer characteristics in predicting positive sentinel lymph node biopsy results: a multivariate analysis. *Arch Surg* 2002;137(5):606–9. PMID: 11982477.
 9. Harden S.P., Neal A.J., Al Nasiri N. et al. Predicting axillary lymph node metastases in patients with T1 infiltrating ductal carcinoma of the breast. *Breast* 2001;10(2):155–9. DOI: 10.1054/brst.2000.0220. PMID: 14965577.
 10. Brenin D.R., Manasseh D.M., El-Tamer M. et al. Factors correlating with lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8(5):432–7. PMID: 11407518.
 11. Vlastos G., Rubio I.T., Mirza N.Q. et al. Impact of multicentricity on clinical outcome in patients with T1–2, N0–1, M0 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7(8):581–7. PMID: 11005556.
 12. Michaelson J.S., Silverstein M., Wyatt J. et al. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 2002;95(4):713–23. DOI: 10.1002/cncr.10742. PMID: 12209713.
 13. Viale G., Zurrada S., Maiorano E. et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer* 2005;103(3):492–500. DOI: 10.1002/cncr.20809. PMID: 15612028.
 14. Andea A.A., Bouwman D., Wallis T., Visscher D.W. Correlation of tumor volume and surface area with lymph node status in patients with multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2004;100(1):20–7. DOI: 10.1002/cncr.11880. PMID: 14692020.
 15. Wiechmann L., Sampson M., Stempel M. et al. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. *Ann Surg Oncol* 2009;16(10):2705–10. DOI: 10.1245/s10434-009-0606-2. PMID: 19593632.
 16. Волченко Н.Н. Морфологические факторы прогноза при раке молочной железы. *Российский онкологический журнал* 2000;(3):49–53.
 - [Volchenko N.N. Morphological factors of prognosis in breast cancer. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Cancer Journal* 2000;(3):49–53. (In Russ.)].
 17. Chen Z., Yang J., Li S. et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: a special histological type compared with invasive ductal carcinoma. *PLoS One* 2017;12(9). DOI: 10.1371/journal.pone.0182397. PMID: 28863134.
 18. Papadatos G., Rangan A.M., Psarianos T. et al. Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 2001;88(6):860–4. DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01779.x. PMID: 11412259.
 19. Maibenco D.C., Weiss L.K., Pawlish K.S., Severson R.K. Axillary lymph node metastases associated with small invasive breast carcinomas. *Cancer* 1999;85(7):1530–6. PMID: 10193943.
 20. Winchester D.J., Sahin A.A., Tucker S.L., Singletary S.E. Tubular carcinoma of the breast: predicting axillary nodal metastases and recurrence. *Ann Surg* 1996;223(3):342–7. PMID: 8604915.
 21. Wong S.L., Chao C., Edwards M.J. et al. Frequency of sentinel lymph node metastases in patients with favorable breast cancer histologic subtypes. *Am J Surg* 2002;184(6):492–8. PMID: 12488144.
 22. Wilson A.R.M. Over-diagnosis and breast cancer screening. *Eur J Cancer Suppl* 2006;4(2):6.
 23. Rosen P.P., Wang T.Y. Colloid carcinoma of the breast. Analysis of 64 patients with long term follow up. *Am J Clin Pathol* 1980;73:304.
 24. Rasmussen B.B., Carsten R., Christensen I.B. Prognostic factors in primary mucinous breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1987;87(2):155–60. PMID: 3028120.
 25. Anan K., Mitsuyama S., Tamae K. et al. Pathological features of mucinous carcinoma of the breast are favourable for breast-conserving therapy. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(5):459–63. DOI: 10.1053/ejso.2001.1142. PMID: 11504516.
 26. Pedersen L., Zedeler K., Holck S. et al. Medullary carcinoma of the breast: prevalence and prognostic importance of classical risk factors in breast cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A(13–14):2289–95. PMID: 8652258.
 27. Clarijs R., Ruiter D.J., de Waal R.M. Lymphangiogenesis in malignant tumours: does it occur? *J Pathol* 2001;193(2):143–6. DOI: 10.1002/path.808. PMID: 11180158.
 28. Pathak A.P., Bhujwalla Z.M., Pepper M.S. Visualizing function in the tumor-associated lymphatic system. *Lymphat Res Biol* 2004;2(4):165–72. DOI: 10.1089/lrb.2004.2.165. PMID: 15650386.
 29. Gujam F.J., Going J.J., Edwards J. et al. The role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival and methods of detection in patients with primary operable breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89(2):231–41. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.08.014. PMID: 24075309.
 30. Crabb S.J., Cheang M.C., Leung S. et al. Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8(3):249–56. DOI: 10.3816/CBC.2008.n.028. PMID: 18650155.
 31. Klevesath M.B., Pantel K., Agbaje O. et al. Patterns of metastatic spread in early breast cancer. *Breast* 2013;22(4):449–54. DOI: 10.1016/j.breast.2013.04.017. PMID: 23726130.
 32. Zhang S., Zhang D., Yi S. et al. The relationship of lymphatic vessel density, lymphovascular invasion, and lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(2):2863–73. DOI: 10.18632/oncotarget.13752. PMID: 27926511.
 33. Родионов В.В., Панченко С.В., Идрисова С.Р. и др. Номограмма для прогнозирования вероятности метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии* 2015;(3):435–8. [Rodionov V.V., Panchenko S.V., Idrisova S.R. et al. Nomogram for predicting the probability of metastatic lesion of regional lymph nodes in patients with breast cancer. *Voprosy onkologii = Oncology Questions* 2015;(3):435–8. (In Russ.)].
 34. Rodionov V., Panchenko S., Voronov Y. et al. Predicting axillary metastasis in breast cancer patients without axillary surgery: a new nomogram. *Eur J Cancer* 2014;50(2):140.
 35. Rodionov V., Cometova V., Panchenko S. et al. A new nomogram to predict axillary metastasis in breast cancer patients without axillary surgery. *Cancer Res* 2015;75(9):1–30.
 36. Brenton J.D., Carey L.A., Ahmed A.A., Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005;23(29):7350–60. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.3845. PMID: 16145060.
 37. Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.F. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5678–56. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2421. PMID: 16115903.

38. Reis-Filho J.S., Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet* 2011;378(9805):1812–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61539-0. PMID: 22098854.
39. Dihge L., Bendahl P.O., Ryden L. Nomograms for preoperative prediction of axillary nodal status in breast cancer. *Br J Surg* 2017;104(11):1494–505. DOI: 10.1002/bjs.10583. PMID: 28718896.
40. Ugras S., Stempel M., Patil S., Morrow M. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status predict lymphovascular invasion and lymph node involvement. *Ann Surg Oncol* 2014;21(12):3780–86. DOI: 10.1245/s10434-014-3851-y. PMID: 24952028.
41. Jones T., Neboori H., Wu H. et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status predict lymphovascular invasion and lymph node involvement? *Ann Surg Oncol* 2013;20:2866–72.
42. Yu B., Sun X., Shen H.Y. et al. Expression of the apoptosis-related genes BCL-2 and BAD in human breast carcinoma and their associated relationship with chemosensitivity. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29(1):107. DOI: 10.1186/1756-9966-29-107. PMID: 20691103.
43. Santa Cruz Guindalini R., Mathias Machado M.C., Garicochea B. Monitoring survivin expression in cancer: implications for prognosis and therapy. *Mol Diagn Ther* 2013;17(6):331–42. DOI: 10.1007/s40291-013-0048-1. PMID: 23912862.
44. Al-Joudi F.S., Iskandar Z.A., Hasnan J. et al. Expression of survivin and its clinicopathological correlations in invasive ductal carcinoma of the breast. *Singapore Med* 2007;48(7):607–14. PMID: 17609820.
45. Adamkov M., Kajo K., Vybohova D. et al. Correlations of survivin expression with clinicomorphological parameters and hormonal receptor status in breast ductal carcinoma. *Neoplasma* 2012;59(1):30–7. PMID: 22103896.
46. Adamkov M., Vybohova D., Horacek J. et al. Survivin expression in breast lobular carcinoma: correlations with normal breast tissue and clinicomorphological parameters. *Acta Histochemica* 2013;115(5):412–7. DOI: 10.1016/j.acthis.2012.10.001. PMID: 23219440.
47. Knauer S.K., Bier C., Schlag P. et al. The survivin isoform survivin-3B is cytoprotective and can function as a chromosomal passenger complex protein. *Cell Cycle* 2007;6(12):1502–9. PMID: 17582222.
48. Végran F., Boidot R., Bonnetain F. et al. Apoptosis gene signature of survivin and its splice variant expression in breast carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(6):783–92. DOI: 10.1530/ERC-11-0105. PMID: 21878572.
49. Athanassiadou A.M., Patsouris E., Tsiplis A. et al. The significance of survivin and nectin-4 expression in the prognosis of breast carcinoma. *Folia Histochem Cytobiol* 2011;49(1):26–33. PMID: 21526486.
50. Span P.N., Tjan-Heijnen V.C., Heuvel J.J. et al. Do the survivin(BIRC5) splice variants modulate or add to the prognostic value of total surviving in breast cancer? *Clin Chem* 2006;52(9):1693–700. DOI: 10.1373/clinchem.2006.071613. PMID: 16873289.
51. Luo J., Nikolaev AY., Imai S. et al. Negative control of p53 by Sir2alpha promotes cell survival under stress. *Cell* 2001;107(2):137–48. PMID: 11672522.
52. Kim H., Lee K.H., Park I.A. et al. Expression of SIRT1 and apoptosis-related proteins is predictive for lymph node metastasis and disease-free survival in luminal A breast cancer. *Virchows Arch* 2015;467(5):563–70. DOI: 10.1007/s00428-015-1815-7. PMID: 26280894.
53. Bucan V., Mandel K., Bertram C. et al. LEF-1 regulates proliferation and MMP-7 transcription in breast cancer cells. *Genes Cells* 2012;17(7):559–67. DOI: 10.1111/j.1365-2443.2012.01613.x. PMID: 22686279.
54. Li H., Qiu Z., Li F., Wang C. The relationship between MMP-2 and MMP-9 expression levels with breast cancer incidence and prognosis. *Oncol Lett* 2017;14(5):5865–70. DOI: 10.3892/ol.2017.6924. PMID: 29113219.
55. Kulic A., Dedic Plavetic N., Vrbancic J., Sirotković-Skerlev M. Low serum MMP-1 in breast cancer: a negative prognostic factor? *Biomarkers* 2012;17(5):416–21. DOI: 10.3109/1354750X.2012.678885. PMID: 22515421.
56. Song N., Sung H., Choi J.Y. et al. Preoperative serum levels of matrix metalloproteinase-2(MMP-2) and survival of breast cancer among Korean women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(8):1371–80. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0293. PMID: 22634108.
57. Sung H., Choi J.Y., Lee S.A. et al. The association between the preoperative serum levels of lipocalin-2 and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and prognosis of breast cancer. *BMC Cancer* 2012;12:193. DOI: 10.1186/1471-2407-12-193. PMID: 22640376.
58. Wan H., Du Z., Long Q. et al. Criteria derived from serum markers can precisely evaluate axillary status in breast cancer patients. *J Surg Res* 2017;208:211–8. DOI: 10.1016/j.jss.2016.08.086. PMID: 27993212.
59. Suzuki T., Urano T., Miki Y. et al. Nuclear cyclin B1 in human breast carcinoma as a potent prognostic factor. *Cancer Sci* 2007;98(5):644–51. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2007.00444.x. PMID: 17359284.
60. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(19):10869–74. DOI: 10.1073/pnas.191367098. PMID: 11553815.
61. Hurtado A., Holmes K.A., Ross-Innes C.S. et al. FOXA1 is a key determinant of estrogen receptor function and endocrine response. *Nat Genet* 2011;43(1):27–33. DOI: 10.1038/ng.730. PMID: 21151129.
62. Badve S., Nakshatri H. Oestrogen-receptor-positive breast cancer: towards bridging histopathological and molecular classifications. *J Clin Pathol* 2009;62(1):6–12. DOI: 10.1136/jcp.2008.059899. PMID: 18794199.
63. Mehra R., Varambally S., Ding L. et al. Identification of GATA3 as a breast cancer prognostic marker by global gene expression meta-analysis. *Cancer Res* 2005;65(24):11259–64. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2495. PMID: 16357129.
64. Mehra R.J., Jain R.K., Leung S. et al. FOXA1 is an independent prognostic marker for ER-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131(3):881–90. DOI: 10.1007/s10549-011-1482-6. PMID: 21503684.
65. Hisamatsu Y., Tokunaga E., Yamashita N. et al. Impact of GATA-3 and FOXA1 expression in patients with hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer* 2015;22(5):520–8. DOI: 10.1007/s12282-013-0515-x. PMID: 24415069.
66. Györfy B., Hatzis C., Sanft T. et al. Multigene prognostic tests in breast cancer: past, present, future. *Breast Cancer Res* 2015;17:11. DOI: 10.1186/s13058-015-0514-2. PMID: 25848861.

Вклад авторов

Ю.А. Дергунова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

В.В. Родионов: разработка дизайна исследования;

В.К. Боженко, М.В. Дардык: обзор публикаций по теме статьи;

В.В. Кометова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

Yu.A. Dergunova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

V.V. Podionov: developing the research design;

V.K. Bozhenko, M.V. Dardyk: reviewing of publications of the article's theme;

V.V. Kometova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.А. Дергунова/Yu.A. Dergunova: <https://orcid.org/0000-0002-7499-2650>

В.В. Родионов/V.V. Podionov: <https://orcid.org/0000-0003-0096-7126>

В.К. Боженко/V.K. Bozhenko: <https://orcid.org/0000-0001-8351-8152>

В.В. Кометова/V.V. Kometova: <https://orcid.org/0000-0001-9666-6875>

М.В. Дардык/M.V. Dardyk: <https://orcid.org/0000-0002-4489-7660>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 28.06.2018. **Принята к публикации:** 10.08.2018.

Article received: 28.06.2018. **Accepted for publication:** 10.08.2018.