

## Собственные исследования

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-12-19

Цитирование: Дергунова Ю.А., Родионов В.В., Кометова В.В. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические предикторы метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Злокачественные опухоли. 2019;9 (3):12-19

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю.А. Дергунова<sup>1</sup>, В.В. Родионов<sup>2</sup>, В.В. Кометова<sup>2</sup>

1. ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

## Резюме:

**Введение.** В данной статье изложены результаты собственного исследования, целью которого стал поиск предикторов метастатического поражения регионарных лимфатических узлов на основании биологических характеристик первичной опухоли.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 200 пациенток с морфологически верифицированным уницентричным инвазивным раком молочной железы (РМЖ) T1-4N0-3M0, пролеченных в ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска с 2012 по 2015 год. Анализ основан на клинико-морфологических и молекулярно-биологических параметрах опухоли.

**Результаты.** По данным однофакторного статистического анализа было выявлено, что размер первичного опухолевого узла ( $p=0,027$ ), гистологический вариант ( $p<0,001$ ), степень злокачественности ( $p=0,027$ ), суммарный балл злокачественности (СБЗ,  $p<0,001$ ), лимфоваскулярная инвазия ( $p<0,001$ ) и HER2-статус ( $p=0,0002$ ) являются предикторами метастатического поражения лимфатических узлов. Возраст ( $p=0,118$ ), статус эстрогеновых рецепторов (ЭР,  $p=0,092$ ), статус прогестероновых рецепторов (ПР,  $p=0,081$ ), индекс Ki-67 ( $p=0,132$ ), молекулярно-биологические подтипы ( $p=0,213$ ) не имели статистически значимой связи с наличием метастазов в подмышечных лимфатических узлах.

**Вывод.** Размер первичного опухолевого узла, гистологический вариант, степень злокачественности, СБЗ, лимфоваскулярная инвазия и HER2-статус первичной опухоли являются независимыми факторами риска метастатического поражения регионарных лимфоузлов и могут быть использованы клиницистами при планировании аксиллярной хирургии у больных РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, лимфаденэктомия, лимфатический узел, метастазы в лимфатических узлах, предикторы.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее актуальной проблемой современной онкологии, что, в первую очередь, обусловлено высокой заболеваемостью. Заболеваемость РМЖ (стандартизованный показатель) в РФ в 2017 г. достигла 51,92 случаев на 100 000 женского населения. Неуклонно растет число вновь зарегистрированных случаев, среднегодовой темп прироста составляет 2,02%, а прирост заболеваемости за последние 10 лет — 22,68% [1]. Вместе с тем следует отметить, что до 70% случаев РМЖ выявляются на начальных стадиях заболевания. Таким

образом, для достаточно большой категории пациенток, имеющих потенциально низкий риск метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, на первый план выходит вопрос обоснованности аксиллярной лимфодиссекции.

Осложнения подмышечной лимфаденэктомии (отек верхней конечности, парестезии, хронический болевой синдром, ограничение движений) встречаются у 5–50% пациенток [2,3]. Биопсия сигнального лимфатического узла (БСЛУ) позволила значительно снизить количество нежелательных явлений, вызванных лимфодиссекцией, но не исключила их полностью, частота их после БСЛУ

достигает 15% [4,5]. Одновременно с этим приходится констатировать, что результаты целого ряда многоцентровых исследований демонстрируют, что отказ от подмышечной лимфодиссекции не влияет ни на общую, ни на безрецидивную выживаемость пациенток РМЖ [6–9].

Поэтому в последние годы среди специалистов по лечению РМЖ начинают активно дискутироваться вопросы полного отказа от хирургического вмешательства на регионарных лимфоузлах при отсутствии клинических данных, свидетельствующих об их поражении. Таким образом, становится очевидной необходимость поиска новых предикторов метастатического поражения регионарных лимфоузлов, в первую очередь, на основании биологических характеристик первичной опухоли.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 200 пациенток с морфологически верифицированным уницентричным инвазивным раком молочной железы T1-4N0-3M0. Всем пациенткам выполнено хирургическое лечение в ГУЗ областной клинической онкологической диспансер г. Ульяновска в период с 2012 по 2015 гг. Критериями исключения стали неоадъювантная терапия и наличие злокачественных новообразований других локализаций до постановки диагноза РМЖ. Основную группу исследования составили 100 пациенток с наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы (группа T1-4N (+)), в контрольную группу вошли 100 пациенток без метастазов (группа T1-4N (0)). Средний период наблюдения составил 45 месяцев (от 30 месяцев до 60 месяцев).

В анализ включены следующие клиничко-морфологические параметры: возраст, размер первичного опухолевого узла, гистологический вариант (классификация ВОЗ, 2012 г.), степень злокачественности (согласно критериям Ноттингемской классификации), лимфоваскулярная инвазия и суммарный балл злокачественности (СБЗ) (таблица 1). СБЗ — это интегральный морфологический индекс, разработанный ульяновскими патоморфологами в 2009 году [10–17]. Он представляет собой сумму баллов, складывающихся из следующих показателей: степень дифференцировки опухоли (наличие в опухолевой ткани структур с отчетливым просветом) (1–3 балла); полиморфизм опухолевых клеток (1–3 балла); митотическая активность (1–3 балла); инфильтративный компонент (1–5 баллов); лимфоидная инфильтрация стромы (0–3 баллов); опухолевые эмболы в сосудах (0–3 баллов). В соответствии с полученными баллами опухоли делятся на 4 категории: с очень низким злокачественным потенциалом (4–6 баллов), с низким злокачественным потенциалом (7–10 баллов), с умеренным злокачественным потенциалом (11–15 баллов) и с высоким злокачественным потенциалом (16–20 баллов).

Большинство включенных в исследование пациенток (79,5%) имели позитивный гормональный статус первич-

ной опухоли. Гиперэкспрессия HER2 была выявлена у 27 из 200 пациенток (13,5%). Индекс пролиферативной активности (Ki-67) первичной опухоли у 127 пациенток (63,5%) оказался ниже порогового уровня.

На основании анализа экспрессии стероидных гормонов, HER2 и индекса Ki-67 все опухоли классифицированы на 5 биологических подтипов. Наиболее часто диагностируемыми подтипами в исследуемой группе стали Люминальный А и Люминальный В HER2-негативный: 107 случаев (53,5%) и 37 случаев (18,5%) соответственно. Люминальный В HER2-позитивный подтип выявлен у 15 пациенток (7,5%). Трижды негативный РМЖ диагностирован у 29 пациенток (14,5%). HER2-позитивный нелюминальный вариант РМЖ выявлен в наиболее малочисленной группе пациенток, только у 12 из 200, что составило 6%.

Таблица 1. Клиничко-морфологическая характеристика пациенток с РМЖ (n=200)

Характеристика	Абсолютное число случаев	Относительное число случаев, %
<b>Возрастной интервал</b>		
30–40	4	2
41–50	20	10
51–60	70	35
61–70	60	30
71–80	39	19,5
81–90	7	3,5
<b>Размер опухолевого узла, см</b>		
≤ 1	23	11,5
1,1–2	60	30
2,1–5	104	52
≥ 5,1	13	6,5
<b>Гистологический вариант</b>		
Инвазивный неспецифический рак	77	38,5
Инвазивный дольковый рак	46	23
Смешанный вариант, протоково-дольковый	53	26,5
Редкие гистологические формы	24	12
<b>Степень злокачественности</b>		
G1	14	7
G2	117	58
G3	69	34
<b>Суммарный балл злокачественности (СБЗ)</b>		
Очень низкий злокачественный потенциал	5	2,5
Низкий потенциал	55	27,5
Умеренный потенциал	113	56,6
Высокий потенциал	27	13,5
<b>Лимфоваскулярная инвазия</b>		
Есть	129	65,5
Нет	71	35,5

## Собственные исследования

**Таблица 2.** Молекулярно-биологическая характеристика пациенток с РМЖ (n=200)

Характеристика	Абсолютное число случаев	Относительное число случаев, %
<b>Гормональный статус</b>		
Рецептор-позитивный	159	79,5
Рецептор-негативный	41	20,5
<b>HER-2-статус</b>		
HER2-позитивный	27	13,5
HER2-негативный	173	86,5
<b>Уровень Ki-67</b>		
Высокая пролиферативная активность ( $\geq 20\%$ )	73	36,5
Низкая пролиферативная активность ( $< 20\%$ )	127	63,5
<b>Молекулярно-биологический подтип</b>		
Люминальный А	107	53,5
Люминальный В HER2-негативный	37	18,5
Люминальный В HER2-позитивный	15	7,5
HER2-позитивный нелюминальный	12	6
Трижды негативный	29	14,5

Молекулярно-биологическая характеристика пациенток представлена в таблице 2.

Определение экспрессии рецепторов эстрогена (ЭР) и прогестерона (ПР), HER2-статуса и уровня пролиферативной активности (Ki-67) проводилось иммуногистохимическим методом. Исследование проводилось на фиксированных формалином парафинизированных срезах толщиной 4 мкм с использованием антител (Dako, Дания) к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU); рецепторам прогестерона (клон PgR 636, изотип IgG1 kappa, RTU); к онкопротеину c-erbB-2 (рабочее разведение 1:2000); к Ki-67 (клон MIB-1, изотип IgG1 kappa). Процедура окрашивания производилась в автоматическом иммуногистостейнере (Thermoscientific, Великобритания) по стандартным протоколам, постановка реакции сопровождалась позитивным и негативным контролем.

Оценка экспрессии ЭР и ПР в опухолевой ткани молочной железы осуществлялась полуколичественным методом по D.C. Allred в баллах. Опухоли со значением от 0 до 2 баллов расценивались как гормонально-негативные, от 3 до 8 баллов — как гормонально-позитивные.

Подсчет Ki-67 осуществлялся визуальным и автоматическим (с помощью программы ImmunoRatio) методами в 10 полях зрения при увеличении микроскопа  $\times 400$ . Индекс пролиферативной активности определялся как процент окрашенных клеточных ядер в опухолевой паренхиме. Пороговым в нашем исследовании принято значение Ki-67 равное 20%.

HER2/neu статус оценивался согласно рекомендациям ASCO/CAP Guideline for HER2 Testing in Breast Cancer. При

позитивной иммуногистохимической реакции в баллах 2+ производилось количественное определение амплификации гена HER2 с помощью использования двух хромогенных реакций *in situ*-гибридизации.

Полученные данные обрабатывались с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2003 и Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., USA). Выбор основных характеристик и статистических критериев осуществляли после изучения распределения признака и его сравнения с распределением Гаусса по критерию Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для расчета *p* использовали точный критерий Фишера (при небольших объемах групп) и непараметрический критерий  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении однофакторного анализа было выявлено, что размер первичного опухолевого узла ( $p=0,027$ ), гистологический вариант ( $p < 0,001$ ), степень злокачественности ( $p=0,027$ ), СБЗ ( $p < 0,001$ ), лимфоваскулярная инвазия ( $p < 0,001$ ) и HER2-статус ( $p=0,0002$ ) статистически достоверно предсказывают метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (таблицы 3 и 4).

При сравнении двух групп отмечается преобладание опухолей большего диаметра в группе пациенток с наличием метастазов в лимфатических узлах. Так, в группе с метастазами в подмышечных лимфоузлах (N+) опухоли размером менее 1 см были выявлены в 8 (34,78%) случаях, в то время, как в группе без метастазов (N0) — только у 15 пациенток (65,22%). Вместе с тем, для опухолевых узлов более 5 см выявлена обратная тенденция: 8 (61,54%) и 5 (38,46%) случаев в двух сравниваемых группах соответственно.

Специфические морфологические варианты первичной опухоли (среди них тубулярный, медуллярный, муцинозный, апокриновый, крибриформный) в преобладающем большинстве случаев не сопровождалась метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Так, 95,83% случаев особых гистологических форм было верифицировано в группе N0 и только 4,17% подобных случаев в группе N+.

Первичная опухоль молочной железы в группе пациенток с наличием метастазов в подмышечных лимфатических узлах значимо чаще имела высокую степень злокачественности (G3) по сравнению с группой пациенток без метастазов в лимфатических узлах (59,42% и 40,58% соответственно). Низкая степень злокачественности (G1), напротив, выявлена только в 21,43% случаев в группе N+ и в 78,57% случаев в группе N0 ( $p=0,027$ ). Вероятность наличия метастазов в лимфатических узлах, согласно нашим данным, минимальна при G1 (21%), но возрастает почти в 2,2 раза при G2, и в 2,8 раза при G3.

Преобладающее число случаев с наличием опухолевых эмболов в лимфатических сосудах стромы первичной опухоли было диагностировано в группе пациенток с на-

личием метастазов в лимфатических узлах — 89 (68,9%), по сравнению с 40 (31,1%) случаями в группе N0 ( $p < 0,001$ ).

Нами обнаружена статистически значимая связь между выявлением метастазов в подмышечных лимфатических узлах и СБЗ ( $p < 0,001$ ). Метастазы в регионарных лимфатических узлах не были выявлены ни у одной пациентки при крайне низком злокачественном потенциале первичной опухоли (СБЗ от 4 до 9 баллов), и при этом в 92,59% случаев имелось метастатическое поражение подмышечных лимфоузлов при высоком злокачественном потенциале первичной опухоли (СБЗ от 18 до 20 баллов).

Согласно нашим данным, экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона, уровень пролиферативной активности первичной опухоли и молекулярно-биологические подтипы не влияют на риск метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов. Вместе с тем, опухоли с гиперэкспрессией HER2 характеризовались большей склонностью к регионарному метастазированию — 55,56%

пациенток из этой группы имели метастазы в лимфатических узлах ( $p = 0,0002$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выделение предикторов метастатического поражения подмышечного лимфатического коллектора при РМЖ является темой научного поиска в течение достаточно продолжительного периода времени.

Еще в 1969 Fisher В. в своем исследовании выявил зависимость метастатического поражения регионарных лимфатических узлов от размера первичной опухоли [18]. Целый ряд последующих работ указывает на возрастание вероятности обнаружения метастазов в лимфатических узлах при размере первичной опухоли более 2 см [19, 20], другие исследователи выявили подобную закономерность уже при увеличении размера опухолевого узла более 1 см

**Таблица 3.** Частота случаев метастатического поражения лимфатических узлов в зависимости от клинико-морфологических параметров

Параметры	Группа N «+»	Группа N «-»	Общее число пациенток	p-value
<b>Возрастной интервал</b>				
30–40	0	4 (100%)	4	0,118
41–50	12 (60%)	8 (40%)	20	
51–60	40 (57,14%)	30 (42,86%)	70	
61–70	30 (50%)	30 (50%)	60	
71–80	16 (41,03%)	23 (58,97%)	39	
81–90	2 (28,57%)	5 (71,43%)	7	
<b>Размер узла, см</b>				
≤1	8 (34,78%)	15 (65,22%)	23	0,027
1,1–2	27 (45%)	33 (55%)	60	
2,1–5	57 (54,81%)	47 (45,19%)	104	
≥5	8 (61,54%)	5 (38,46%)	13	
<b>Гистологический вариант</b>				
Неспецифический	42 (54,55%)	35 (45,45%)	77	<0,001
Дольковый	27 (58,70%)	19 (41,30%)	46	
Смешанный	30 (56,60%)	23 (43,40%)	56	
Особые формы	1 (4,17%)	23 (95,83%)	24	
<b>Степень злокачественности</b>				
G1	3 (21,43%)	11 (78,57%)	14	0,027
G2	56 (47,86%)	61 (52,14%)	117	
G3	41 (59,42%)	28 (48,58%)	69	
<b>Лимфоваскулярная инвазия</b>				
Есть	89 (68,9%)	40 (31,1%)	129	<0,001
Нет	11 (15,5%)	60 (84,5%)	71	
<b>СБЗ/потенциал злокачественности</b>				
4–9 баллов/очень низкий потенциал	0	5 (100%)	5	<0,001
10–13/низкий потенциал	7 (12,73%)	48 (87,27%)	55	
14–17/умеренный потенциал	68 (60,18%)	45 (39,82%)	113	
18–20/высокий потенциал	25 (92,59)	2 (7,41%)	27	

## Собственные исследования

[21,22]. Результаты нашего исследования также подтвердили взаимосвязь размера первичного опухолевого узла и риска регионарного метастазирования.

В литературе нередко упоминается, что пациентки молодого возраста ( $\leq 40$  лет) более подвержены риску метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов [23]. Мы данной зависимости в своей работе не обнаружили. Многие другие авторы также не отмечают подобной закономерности [24,25].

Влияние гистологического типа первичной опухоли на лимфогенную диссеминацию широко обсуждается, однако, в отношении неспецифического (ранее протокового) и долькового вариантов к однозначным выводам прийти пока не удалось. А вот специфические гистологические формы РМЖ, обладающие более благоприятным прогнозом, характеризуются также достоверно низкой склонностью к метастатическому поражению лимфатических узлов [26].

В отношении степени злокачественности в литературе имеется большое количество исследований, свидетельствующих о том, что высокая степень злокачественности (G3) является независимым фактором риска метастатического поражения лимфатических узлов [27]. Данный факт полностью подтверждают результаты нашей работы.

Целым рядом исследований было установлено, что лимфоваскулярная инвазия является самостоятельным предиктором лимфогенного метастазирования РМЖ [28, 29]. В мета-анализе, проведенном Zhang S. и соавторами в 2017 году, включившем 28 исследований (общее число пациенток с диагнозом РМЖ составило 2920), продемон-

стрировано, что плотность перитуморальных лимфатических сосудов и лимфоваскулярная инвазия статистически значимо коррелируют с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах [30]. Общая частота обнаружения лимфоваскулярной инвазии составила 23,85% в группе пациенток без метастатического поражения лимфатических узлов по сравнению с 45,85% в группе с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах. В группе больных N+, вошедших в наш анализ, также в большинстве случаев (68,9%) была выявлена лимфоваскулярная инвазия в первичной опухоли.

По результатам нашего исследования оказалось, что опухоли с гиперэкспрессией HER2 характеризовались большей склонностью к метастатическому поражению регионарных лимфатических ( $p=0,0002$ ). По данным литературы, в группе HER2-позитивного рака вероятность регионарного метастазирования по сравнению с другими подтипами также возрастает, к тому же, зачастую отмечается склонность к множественному вовлечению лимфатических узлов в метастатический процесс. В работе Ugras S. и соавт., опубликованной в 2014 г., HER2-позитивный статус первичной опухоли (как люминальной, так и нелюминальной) так же выступил в качестве независимого предиктора массивного поражения подмышечных лимфатических узлов [31]. Вместе с тем в работе S.J. Crabb и соавт., (2008 г.) оказалось, что HER2-позитивный РМЖ не увеличивает вероятность регионарного метастазирования [32].

Экспрессия ЭР, ПР и Ki-67 в первичной опухоли, а также молекулярно-биологические подтипы в нашем исследовании не продемонстрировали статистически значимой

**Таблица 4.** Частота случаев метастатического поражения лимфатических узлов в зависимости от молекулярно-биологических характеристик первичной опухоли

	Группа «N+»	Группа «N-»	Общее число пациенток	p-value
<b>Гормональный статус</b>				
ER+	83 (52,20%)	76 (47,80%)	159	0,092
ER-	17 (41,46%)	24 (58,54%)	41	
PR+	36 (50%)	36 (50%)	72	0,081
PR-	64 (50%)	64 (50%)	128	
<b>HER2- статус</b>				
Позитивный	15 (55,56%)	12 (44,44%)	27	0,0002
Негативный	85 (49,13%)	88 (50,87%)	173	
<b>Уровень Ki-67</b>				
>20%	39 (53,42%)	34 (46,58%)	73	0,132
<20%	61 (48,03%)	66 (51,97%)	127	
<b>Молекулярно-биологический подтип</b>				
Люминальный A	54 (50,47%)	53 (49,53%)	107	0,213
Люминальный B HER2-негативный	22 (59,46%)	15 (40,54%)	37	
Люминальный B HER2-позитивный	7 (46,67%)	8 (53,33%)	15	
HER2-позитивный нелюминальный	8 (66,67%)	4 (33,33%)	12	
Трижды негативный	9 (31,03%)	20 (68,97%)	29	

взаимосвязи с риском регионарного метастазирования. Хотя в литературе имеется достаточно большое количество работ, свидетельствующих о том, что трижды негативный подтип РМЖ, несмотря на плохой прогноз, характеризуется достоверно низкой склонностью к поражению подмышечных лимфатических узлов. В одной из работ люминальный В HER2- негативный, люминальный В HER2-позитивный и HER2-позитивный нелюминальный подтипы имели схожие между собой показатели при оценке риска лимфогенного метастазирования [33]. Результаты исследования Jones T. (2013 г.) схожи с нашими, в нем также не выявлено статистически значимой взаимосвязи молекулярного подтипа РМЖ со статусом регионарных лимфатических узлов [34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам настоящего исследования размер первичного опухолевого узла ( $p=0,027$ ), гистологический вариант ( $p < 0,001$ ), степень злокачественности ( $p=0,027$ ), СБЗ ( $p < 0,001$ ), лимфоваскулярная инвазия ( $p < 0,001$ ) и HER2-статус ( $p=0,0002$ ) являются независимыми факторами риска метастатического поражения регионарных лимфоузлов, и могут быть использованы в создании номограммы, позволяющей максимально индивидуализировать объем аксиллярной хирургии.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Юлия А. Дергунова**, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия, e-mail: [dergunova.yu@mail.ru](mailto:dergunova.yu@mail.ru)

**Валерий В. Родионов**, д.м.н., заведующий отделением патологии молочной железы, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: [dr.valery.rodionov@gmail.com](mailto:dr.valery.rodionov@gmail.com)

**Влада В. Кометова**, к.м.н., старший научный сотрудник патолого-анатомического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: [vladakometova@gmail.com](mailto:vladakometova@gmail.com)

DOI: [10.18027/2224-5057-2019-9-3-12-19](https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3-12-19)

**For citation:** Dergunova Yu.A., Rodionov V.V., Kometova V.V. Clinical, morphological and molecular predictors of metastatic regional lymph node involvement in breast cancer patients. *Malignant Tumours*. 2019;9 (3):12-19 (In Russ)

## CLINICAL, MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR PREDICTORS OF METASTATIC REGIONAL LYMPH NODE INVOLVEMENT IN BREAST CANCER PATIENTS

Yu.A. Dergunova<sup>1</sup>, V.V. Rodionov<sup>2</sup>, V.V. Kometova<sup>2</sup>

1. Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

2. Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

### Abstract:

**Background.** The article presents the results of our study aimed to identify predictors of metastatic regional lymph node involvement based on the biological characteristics of the primary tumor.

**Materials and methods.** The study involved 200 female patients with histologically verified unicentric invasive breast cancer (BC) T1-4N0-3M0 who were treated in the state healthcare institution Regional Clinical Cancer Center of Ulyanovsk between 2012 and 2015. Clinical, morphological and molecular parameters of the tumor were analyzed.

**Results.** A unifactorial statistical analysis has shown that the size of the primary tumor node ( $p = 0.027$ ), histological variant ( $p < 0.001$ ), malignancy grade ( $p = 0.027$ ), total malignancy score (TMS,  $p < 0.001$ ), lymphovascular invasion status ( $p < 0.001$ ), and HER2-status ( $p = 0.0002$ ) are predictors of metastatic lymph node involvement. No significant relationship was found between age ( $p = 0.118$ ), estrogen receptor status (ER,  $p = 0.092$ ), progesterone receptor

## Собственные исследования

status (PR,  $p = 0.081$ ), Ki-67 index ( $p = 0.132$ ), molecular subtype of the tumor ( $p = 0.213$ ) and presence of axillary lymph node metastases.

**Conclusion.** The primary tumor size, histological variant, malignancy grade, TMS, lymphovascular invasion, and HER2-status are independent risk factors of metastatic involvement of regional lymph nodes and may be used by clinicians for axillary surgery planning in BC patients.

**Keywords:** breast cancer, lymphadenectomy, lymph node, lymph node metastases, predictors.

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

**Yulia A. Dergunova**, MD, pathologist, Department of Pathomorphology, Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia, e-mail: dergunova.yu@mail.ru

**Valery V. Rodionov**, MD, PhD, Head of the Breast Pathology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology under the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com

**Vlada V. Kometova**, MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Morbid Anatomy, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology under the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: vladakometova@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 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, 2018. 250 с.
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.
3. Silberman A.W., McVay C., Cohen J.S., Altura J.F., Brackert S., Sarna G.P. 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.
4. Wilke L.G., McCall L.M., Posther K.E., Whitworth P.W., Reintgen D.S., Leitch A.M., 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.
5. Mansel R.E., Fallowfield L., Kissin M., Goyal A., Newcombe R.G., Dixon J.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.
6. Fisher B., Jeong J.H., Anderson S., Bryant J., Fisher E.R., Wolmark N. Twenty-Five-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Radical Mastectomy, Total Mastectomy, and Total Mastectomy Followed by Irradiation. *N. Engl. Med* 2002; 347 (8): 567–575.
7. Orr R.K. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival: a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6109: 116–27.
8. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V., Beitsch P.D., Whitworth P.W., Blumencranz P.W., et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. *JAMA*. 2011; 305 (6): 569–575.
9. Shah-Khan M., Boughey J.C. Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Cancer Control* 2012; 19: 267–276.
10. Занкин В.В., Родионов В.В., Хайруллин Р.М., Кометова В.В. Гистологическая степень злокачественности эпителиальных опухолей как фактор прогноза их рецидивирования и метастазирования после радикального лечения (взгляд патоморфолога на клинические проблемы). Материалы VI Российской научно-практической конференции «Модниковские чтения». Ульяновск, 2009; 48–50.
11. Кометова В.В., Родионов В.В., Занкин В.В., Данышина А.В., Дергунова Ю.А. О корреляции пролиферативного индекса Ki-67 с некоторыми клинико-морфологическими показателями первичной опухоли и регионарных метастазов у пациенток с инвазивным раком молочной железы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2014, № 4:18–20.

12. Родионов В.В., Занкин В.В., Аюпова С.Р., Алиева Р.М. Клинико-морфологические предикторы метастатического поражения регионарных лимфоузлов у больных раком молочной железы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2012, № 3:85–88.
13. Родионов В.В., Панченко С.В., Идрисова С.Р., Кометова В.В., Савинов Ю.Г. Номограмма для прогнозирования вероятности метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии. 2015; 61 (3): 435–438.
14. Kometova V., Rodionov V., Dergunova Y., Rodionova M. The expression and significance of Ki-67 in the primary tumour and lymph nodes metastases in breast cancer patients. *Virchow Arch.* 2016; 469 (suppl1): 50.
15. Kometova V., Rodionov V., Idrisova S., Dergunova Y., Rodionova M. Pathological predictors of axillary lymph node metastases in women with breast cancer. *Virchow Arch.* 2017; 471 (suppl1): 57.
16. Kometova V., Rodionov V., Rodionova M., Dergunova Y., Panchenko S. New prognostic integrated pathological index in breast cancer patients. *Virchow Arch.* 2017; 471 (suppl1): 57
17. Rodionov V., Cometova V., Panchenko S. A new nomogram to predict axillary metastasis in breast cancer patients without axillary surgery. *Cancer research.* 2015; 75 (9): P2-01–30
18. Fisher B., Slack N.H., Bross I.D. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969; 24 (5): 1071–80.
19. Chua B., Ung O., Taylor R., Boyages J. Frequency and predictors of axillary lymph node metastases in invasive breast cancer. *ANZ J Surg* 2001;71 (12):723–8.
20. Chen M., Palleschi S., Khoynzhad A., Gecelter G., Marini C.P., Simms H.H. Role of primary breast cancer characteristics in predicting positive sentinel lymph node biopsy results: a multivariate analysis. *Arch Surg* 2002;137 (5): 606–9.
21. Harden S.P., Neal A.J., Al Nasiri N., Ashley S., Querci della Rovere G. Predicting axillary lymph node metastases in patients with T1 infiltrating ductal carcinoma of the breast. *Breast* 2001; 10 (2): 155–9.
22. Brenin D.R., Manasseh D.M., El-Tamer M., Troxel A., Schnabel F., Ditkoff B.A., et al. Factors correlating with lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (5):432–7.
23. Anan K., Mitsuyama S., Tamae K., Nishihara K., Iwashita T., Abe Y., et al. Axillary lymph node metastases in patients with small carcinomas of the breast: Is accurate prediction possible? *Eur J Surg* 2000; 166 (8): 610–5.
24. Amrut V. Ashturkar, Gayatri S. Pathak., Sanjay D. Deshmukh, Harshal T. Pandave. Factors Predicting the Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer: Is Axillary Node Clearance Indicated in Every Breast Cancer Patient? *Indian J Surg.* 2011; 73 (5): 331–335.
25. Qiu S.Q., Zeng H.C., Zhang F., Chen C., Huang W.H., Pleijhuis R.G., et al. A nomogram to predict the probability of axillary lymph node metastasis in early breast cancer patients with positive axillary ultrasound. *Sci Rep* 2016; 6: 21196.
26. Papadatos G., Rangan A. M., Psarianos T., Ung O., Taylor R., Boyages J. Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 2001; 88 (6): 860–4.
27. Wiechmann L., Sampson M., Stempel M., Jacks L.M., Patil S.M., King T., et al. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. *Ann Surg Oncol* 2009; 16 (10): 2705–10.
28. Klevesath M. B., Pantel K., Agbaje O., Provenzano E., Wishart G.C., Gough P., et al. Patterns of metastatic spread in early breast cancer. *Breast* 2013;22 (4):449–54.
29. Viale G., Zurrada S., Maiorano E., Mazzarol G., Pruneri G., Paganelli G., 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.
30. Zhang S., Zhang D., Yi S., Gong M., Lu C., Cai Y., 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.
31. 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.
32. Crabb S. J., Cheang M. C., Leung S., Immonen T., Nielsen T.O., Huntsman D.D., 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.
33. 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.
34. 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