

С.Н. Пащенко
И.Д. Паламарчук
Н.А. Волошин

Запорожский государственный
институт усовершенст-
вания врачей МЗ Украины

Запорожский государственный
медицинский университет,
Запорожье, Украина

Ключевые слова: рак
молочной железы, рецепторы
лектинов, лимфаденэктомия,
метастазирование.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ЛЕКТИНОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ КАРЦИНОМОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T1–2N0M0

Резюме. У 338 больных с карциномой молочной железы T1–2N0M0 изучена зависимость эффективности лимфаденэктомии от содержания в паренхиме и строме опухоли адгезивных поверхностно-активных рецепторов (PNA, Con A, PSA и LCA). У больных с поверхностно-активными рецепторами адгезии в паренхиме и строме опухоли результаты хирургического лечения не зависели от объема лимфаденэктомии. При отсутствии в паренхиме и строме опухоли поверхностно-активных рецепторов адгезии удаление лимфатических узлов 1–3 уровня приводило к ухудшению общей выживаемости на 30,8–42,2%; удаление лимфатических узлов 1–2 уровня повышало риск метастазирования на 17,1%, лимфатических узлов 1–3 уровня — на 49,0%.

ВВЕДЕНИЕ

Целесообразность применения профилактической лимфаденэктомии при раке молочной железы (РМЖ) T1–2N0M0 является одним из наиболее дискуссионных вопросов. В настоящее время некоторые авторы сдержанно относятся к выполнению аксилярной лимфаденэктомии у больных РМЖ T1–2N0M0 при непальпируемых лимфатических узлах [1]. Современная тактика лечения при РМЖ T1–2N0M0 в ряде клиник предусматривает сокращение объема лимфаденэктомии до биопсии «сторожевого» лимфатического узла [2–4].

Однако существует иная точка зрения, согласно которой удаление и исследование «сторожевого» лимфатического узла не позволяет получить полную картину поражения лимфатического аппарата. Для более точного определения регионарного распространения опухоли необходимо исследование не менее 10 лимфатических узлов [5–7]. Учитывая сложность прогнозирования способности опухолей к лимфогенному метастазированию, M. Blicer-Toft считает целесообразным удаление лимфатических узлов даже при опухолях диаметром менее 1 см [8].

Проблема профилактической лимфаденэктомии усложняется в связи с отсутствием надежных критериев прогноза рецидивирования и метастазирования карцином. Частота поражения регионарных лимфатических узлов зависит и от различной способности опухолевых клеток к адгезии и миграции, и от состояния защитных сил организма. Для прогнозирования течения опухолевого процесса могут быть

применены методы оценки адгезивных и миграционных свойств злокачественных клеток. Способность клеток к миграции сопряжена с сиалированием нередуцируемых углеводных остатков плазмолеммы [9]. Адгезия в значительной степени определяется содержанием в паренхиме и строме опухоли концевых функциональных групп β-D-галактозы и α-D-маннозы [10, 11]. Поэтому представляет интерес использование методов оценки содержания в опухоли рецепторов PNA, Con A, PSA и LCA, которые определяют адгезивные свойства тканей, для прогнозирования метастазирования и эффективности профилактической лимфаденэктомии при хирургическом лечении больных РМЖ.

Цель исследования — определить эффективность профилактической лимфаденэктомии при хирургическом лечении больных с карциномой молочной железы T1–2N0M0 с учетом содержания в опухоли рецепторов к лектинам PNA, Con A, PSA и LCA.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 338 больных с карциномой молочной железы T1–2N0M0 изучена общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) с учетом содержания в опухоли рецепторов к лектинам PNA, Con A, PSA и LCA. В 237 случаях секторальную резекцию или мастэктомию дополняли профилактическим удалением лимфатических узлов 1–3 уровня (R3), в 72 — удалением лимфатических узлов 1–2 уровня (R2), в 29 — лимфаденэктомию не производили (R0). После операции больным проводили комплексное лечение

по общепринятым схемам. Из удаленных хирургическим путем опухолей вырезали кусочки, которые фиксировали в нейтральном формалине и растворе Буэна, приготавливали парафиновые срезы. Для выявления поверхностно-активных рецепторов использовали лектины отечественного производства (НБК «Лектинотест», Украина). Определяли рецепторы лектинов в опухоли при постановке гистохимической реакции связывания рецепторов лектина с соответствующим агглютинином, конъюгированным с пероксидазой хрена [12]. Контроль специфичности окраски осуществляли путем обработки срезов раствором лектинов в присутствии соответствующего углевода-ингибитора в 10% растворе или путем исключения лектина из схемы обработки срезов. В нормальной ткани молочной железы рецепторы к лектинам были изучены у 5 женщин, скончавшихся вследствие несчастных случаев. Микроскопию производили с помощью микроскопа «Биолам-13» в проходящем свете при увеличении 900. В паренхиме опухоли выявляли опухолевые клетки, содержащие рецепторы лектинов. Содержание рецепторов лектинов в строме опухоли оценивали по интенсивности окраски окисленным бензидином. В зависимости от содержания рецепторов к лектинам PNA, Con A, PSA и LCA в эпителиоцитах и коллагеновых волокнах соединительной ткани опухоли больные были распределены на 2 группы. В 1-ю вошли пациенты с рецепторами PNA, Con A, PSA и LCA в паренхиме и строме опухоли. Во 2-й группе поверхностно-активные рецепторы в карциноме отсутствовали. Статистическую обработку материала проводили по стандартной методике с помощью программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В карциномах молочной железы отмечен полиморфизм при определении содержания рецепторов к лектинам PNA, Con A, PSA и LCA в паренхиме и строме опухоли. В нормальной ткани молочной железы рецепторы к лектину PNA обнаруживали в экстрацеллюлярном матриксе, базальных мембранах ацинусов и апикальной поверхности эпителиоцитов, а рецепторы к лектинам Con A, PSA и LCA — в экстрацеллюлярном матриксе и базальных мемб-

ранах ацинусов. Концевые функциональные группы β -D-галактозы (рецептор лектина PNA) были обнаружены в паренхиме и строме у 190 больных РМЖ, у 148 — они не определялись. Нередуцируемые углеводные остатки α -D-маннозы (рецептор лектинов Con A, PSA, LCA) в опухоли были выявлены у 184 больных, у 154 — не обнаружены.

У больных РМЖ T1–2N0M0 после секторальной резекции без лимфаденэктомии (R0) пятилетняя ОБ не зависела от содержания рецепторов к лектинам PNA, Con A, PSA и LCA в эпителиоцитах и коллагеновых волокнах опухоли (таблица). Однако БРВ у больных с PNA⁺-, Con A⁺-, PSA⁺- и LCA⁺-рецепторами в эпителиоцитах и внеклеточном матриксе опухоли была несколько ниже ($p > 0,05$). Резекция лимфатических узлов 1–2 уровня (R2) в сочетании с мастэктомией или секторальной резекцией сопровождалась снижением ОБ у больных с PNA⁻-, Con A⁻-, PSA⁻- и LCA⁻-рецепторами по сравнению с PNA⁺-, Con A⁺-, PSA⁺- и LCA⁺-рецепторами на 8,7%, БРВ — на 6,3% ($p > 0,05$). При удалении лимфатических узлов 1–3 уровня была установлена обратная корреляционная зависимость содержания в опухоли поверхностно-активных рецепторов адгезии и ОБ ($r = -0,48$) и БРВ ($r = -0,38$). Лимфаденэктомия 1–3 уровня (R3) у больных с PNA⁻-, Con A⁻-, PSA⁻- и LCA⁻-рецепторами приводила к снижению на 38,5% ОБ и на 31,2% БРВ по сравнению с таковыми при экспрессии рецепторов PNA, Con A, PSA и LCA ($p < 0,01$).

При сравнении эффективности лимфаденэктомии разного объема в группе больных с PNA⁺-, Con A⁺-, PSA⁺- и LCA⁺-рецепторами достоверных различий ОБ и БРВ не было. У больных с PNA⁻-, Con A⁻-, PSA⁻- и LCA⁻-рецепторами наиболее эффективной оказалась секторальная резекция без лимфаденэктомии. ОБ и БРВ в этой группе были выше на 11,4 и 17,1% соответственно ($p > 0,05$). При лимфаденэктомии в объеме R3 по сравнению с R0 ОБ была ниже на 42,2%, а по сравнению с R2 — на 30,8% ($p < 0,01$). БРВ у больных отрицательным рецепторным статусом опухолей при лимфаденэктомии R3 была ниже на 49,0% по сравнению с таковой при R0 и на 39,1% — с R2 ($p < 0,01$).

Таблица

ОБ и БРВ больных с карциномой молочной железы T1–2N0M0 в зависимости от объема лимфаденэктомии и содержания в опухоли рецепторов к лектинам PNA, Con A, PSA и LCA

Объем лимфаденэктомии	5-летняя ОБ				5-летняя БРВ			
	п	Наличие рецепторов PNA, Con A, PSA и LCA в опухоли	п	Отсутствие рецепторов PNA, Con A, PSA и LCA в опухоли	р	Наличие рецепторов PNA, Con A, PSA и LCA в опухоли	Отсутствие рецепторов PNA, Con A, PSA и LCA в опухоли	р
Без лимфаденэктомии	18	18 (100,0%)	11	11 (100,0%)	> 0,05	16 (88,8 ± 7,4%)	11 (100,0%)	> 0,05 r = -0,15
Лимфаденэктомия 1–2 уровня	37	36 (97,3 ± 2,7%) p ₂₋₁ > 0,05 (r = 0,1), p ₂₋₃ > 0,05 (r = 0,01)	35	31 (88,6 ± 5,4%) p ₂₋₁ > 0,05 (r = 0,17), p ₂₋₃ < 0,01 (r = 0,28)	> 0,05 r = -0,17	33 (89,2 ± 5,1%) p ₂₋₁ > 0,05, p ₂₋₃ > 0,05 (r = 0,06)	29 (82,9 ± 6,4%) p ₂₋₁ > 0,05 (r = 0,22), p ₂₋₃ < 0,01 (r = 0,28)	> 0,05 r = -0,19
Лимфаденэктомия 1–3 уровня	135	130 (96,3 ± 1,6%) p ₁₋₃ > 0,05 (r = 0,05), p ₂₋₃ > 0,05 (r = 0,01)	102	59 (57,8 ± 4,9%) p ₃₋₁ < 0,01 (r = 0,26)	< 0,01 r = -0,48	111 (82,2 ± 3,3%) p ₃₋₁ > 0,05 (r = 0,05)	52 (51,0 ± 5,0%) p ₃₋₁ < 0,01 (r = 0,29)	< 0,01 r = -0,38

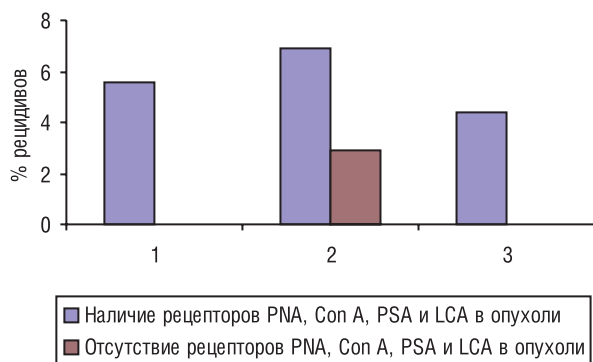


Рис. 1. Зависимость частоты развития рецидивов от содержания рецепторов PNA, Con A, PSA и LCA в опухоли и объема лимфаденэктомии: 1 — лимфаденэктомию не проводили (R0); 2 — лимфаденэктомия 1–2 уровня (R2); 3 — лимфаденэктомия 1–3 уровня (R3)

Частота возникновения рецидивов у больных с PNA⁺-, Con A⁺-, PSA⁺- и LCA⁺-рецепторами не зависела от объема лимфаденэктомии (рис. 1). Только после лимфаденэктомии R2 было отмечено незначительное повышение этого показателя до 6,9% ($p > 0,05$). После лимфаденэктомии R2 также несколько возросла частота развития рецидивов у больных с PNA⁻-, Con A⁻-, PSA⁻- и LCA⁻-рецепторами ($p > 0,05$). Метастазирование PNA⁺-, Con A⁺-, PSA⁺- и LCA⁺-рецепторами отмечали после лимфаденэктомии R2 и R0 у 6,9 и 5,6% больных соответственно, а при лимфаденэктомии R3 — в 2 раза чаще ($p > 0,05$) (рис. 2). У больных РМЖ T1–2N0M0 с PNA⁻-, Con A⁻-, PSA⁻- и LCA⁻-рецепторами удаление лимфатических узлов 1–3 уровня обуславливало снижение эффективности хирургического лечения и повышение риска развития метастазов ($p_{R0-R3} < 0,05$).

Прогнозировать распространение опухоли сложно [13]. Использование лектинов в целях оценки способности клеток карцином к адгезии и миграции может повысить эффективность прогноза поведения злокачественных новообразований. Выдвинутое в 1924 г. А.А. Богомольцем предположение о том, что рак не может развиваться в организме с нормально функционирующей системой соединительной ткани, открыло новые пути для лечения больных с опухолями [14]. С.Л. Лобанов [15] отмечал два вида адгезии — гомотипическая (липкость в опухоли) и гетеротипическая — липкость к тканям при метастазировании. В этой связи гомотипическую адгезию следует рассматривать не только как липкость между опухолевыми клетками; имеет значение также взаимодействие клеток паренхимы и стромы карциномы. Наличие в коллагеновых волокнах и в эпителиоцитах опухоли поверхностно-активных рецепторов PNA, Con A, PSA и LCA повышает межклеточное сцепление и адгезию клеток опухоли к соединительной ткани. Этим можно объяснить отсутствие существенных различий ОБ у больных РМЖ T1–2N0M0 с адгезивными концевыми функциональными группами β-D-галактозы и α-D-маннозы в эпителиоцитах и экстрацеллюлярном матриксе карцином при

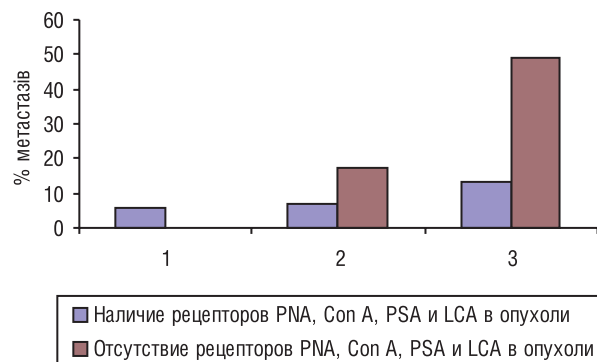


Рис. 2. Зависимость частоты развития метастазов от содержания рецепторов PNA, Con A, PSA и LCA в опухоли и объема лимфаденэктомии: 1 — лимфаденэктомию не проводили; 2 — лимфаденэктомия 1–2 уровня (R2); 3 — лимфаденэктомия 1–3 уровня (R3)

разных объемах лимфаденэктомии. В тех случаях, когда в опухоли не выявляли рецепторы к лектинам PNA, Con A, PSA и LCA, при увеличении объема лимфаденэктомии повышался риск развития метастазов (см. рис. 2). Одной из причин ухудшения результатов хирургического лечения больных после профилактической лимфаденэктомии 1–3 и 1–2 уровня может быть изменение способности к миграции клеток с PNA⁻-, Con A⁻-, PSA⁻- и LCA⁻-рецепторами.

ВЫВОДЫ

1. При планировании объема лимфаденэктомии при хирургическом лечении больных раком молочной железы T1–2N0M0 следует учитывать уровень экспрессии поверхностно-активных рецепторов адгезии PNA, Con A, PSA и LCA в паренхиме и строме опухоли.
2. У больных раком молочной железы при выявлении в опухоли рецепторов к лектинам PNA, Con A, PSA и LCA результаты лечения не зависели от объема лимфаденэктомии.
3. У больных с карциномой молочной железы при отсутствии исследованных рецепторов в опухоли выявлена обратная корреляционная зависимость ($r = -0,48$) ОБ и удаления лимфатических узлов 1–3 уровня.
4. При увеличении объема лимфаденэктомии у больных с PNA⁻-, Con A⁻-, PSA⁻- и LCA⁻-рецепторами в опухоли на 17,1–49,0% повышается риск развития метастазов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Косэ ВА, Безрук НГ, Завизион ВФ и др. Непосредственные результаты лечения рака молочной железы в зависимости от объема оперативного вмешательства. Вестн проблем биол мед 1999; (1): 116–8.
2. Veronesi U, Paganelli G, Calimberti V, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. Lancet 1997; 349: 1864–7.
3. Veronesi U. Tailoring regional approach, to maximize information and minimize surgery. Abstr: 1st Milan Breast Cancer Conference. Milan, 1999. 23.

4. Peters G, Euhus D, Leich AM, Huth J. Sentinel node biopsy: an alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer. *Anticancer Res* 1998; **18** (5): 3871–74.

5. D'Amours SK, McGregor GJ, Davis NL, Kunsch U. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Can J Surg* 1999; **42** (Suppl 18): 54.

6. Axelson CK, Monridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification the Danish Breast Cancer cooperative groups (DBCG). *Eur J Cancer* 1992; **28A**: 1415–8.

7. McCready DR, Bodurtha AJ, DAVIS NL, Meterissian S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Can J Surg* 1999; **42** (6): 406–7.

8. Blicher-Toft M. Breast and axilla conserving surgery in the management of early stage breast cancer. *Radiol And Oncol* 2000; **34** (3): 223–6.

9. Глузман ДФ, Бовин НВ, Абраменко ИВ, Скляренко ЛМ. Эндогенные лектины клеток опухолей и некоторые аспекты метастазирования. *Эксперим онкология* 1992; **14**: 3–9.

10. Луцки АД, Детюк ЕС, Луцки МД. Лектины в гистохимии. Львов: Выща школа, 1989. 140 с.

11. Якшибаева ЮР, Виницкий ВБ. Роль мембранных лектинов и их рецепторов в онтогенезе млекопитающих и при онкогенезе. *Эксперим онкология* 1999; **21** (3–4): 20–5.

12. Луцки АД, Биров ВВ, Дмитрук ИМ. Рецепторы лектинов в молочной железе и ее опухолях. *Арх патологии* 1986; (7): 9–14.

13. Блинов НН. Прогностические факторы в онкологии. *Вопр онкологии* 2001; **47** (3): 369–71.

14. Чехун ВФ, Гуслицер ЛН. Съезды онкологов Украины: хронология в XX веке. *Онкология* 2001; **3**(2–3): 86–90.

15. Лобанов СЛ. Значение опухолевой гетерогенности в метастазировании. *Вопр онкологии* 1992; **38** (4): 396–405.

DETERMINATION OF EXPRESSION OF LECTINS RECEPTORS FOR PROGNOSIS OF THE EFFICACY OF LYMPHADENECTOMY IN PATIENTS BREAST CANCER T1–2N0M0

S.N. Pashchenko, I.D. Palamarchuk, N.A. Voloshin

Summary. *The dependence of lymphadenectomy efficacy on the presence of adhesive surface-active receptors (PNA, Con A, PSA, and LCA) in the tumor's parenchyma and stroma was studied in 338 patients with breast cancer T1–2N0M0. In patients possessing surface-active adhesion receptors in the tumor's parenchyma and stroma, the outcomes of the operation did not depend on the volume of lymphadenectomy. In the absence of surface-active adhesion receptors in the tumor's parenchyma and stroma, removal of lymph nodes of the 1st to 3rd levels resulted in a 30,8 — 42,2% decline in the general survival rates. In patients with PNA-, Con A-, PSA-, and LCA- tumors, the metastasizing risk increased by 17,1% if lymph nodes of the 1st and 2nd levels were removed and by 49,0% if lymph nodes of the 1st to 3rd levels were removed.*

Key Words: breast cancer, lectins, lymphadenectomy, metastasizing.

Адрес для переписки:

Пашченко С.Н.

69000, Запорожье, бульв. Центральный, 16, кв. 53