

К АНАЛИЗУ ОРГАНИЗАЦИИ УЗЛОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО МЕРЕ УДВОЕНИЯ ИХ ОБЪЕМА

В. И. Даниленко, В. В. Онуфриева

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, г. Воронеж, Россия

Изучены узлы рака молочной железы (РМЖ) по мере удвоения их реального объема (в 765 случаях). Показано, что на клиническом этапе развития «узлы» РМЖ являются конгломератами фокусов ракового роста разных порядков. Характеристики фокусов ракового роста в узлах РМЖ более информативны, чем изменение их объема. Для оценки времени существования «узлов» РМЖ предложены новые морфологические ориентиры: степень конгломератности и величина гетерогенности пространственных характеристик.

Ключевые слова: узлы рака молочной железы, пространственная организация.

© V. I. Danilenko, V.V. Onufrieva, 2017

Voronezh N. N. Burdenko State Medical University, Voronezh, Russia

To the Analysis of the Components of Breast Cancer as Doubling their Volume

The nodes of breast cancer (BC) have been studied at doubling their real volume (in 765 cases). It is shown that at the clinical stage of development "nodes" of BC are conglomerates of cancer growth foci of different orders. Characteristics of cancer growth foci in BC nodes are more informative than the change in volume. To estimate the lifetime of the "nodes" of BC new morphological signs have been offered: the conglomerate level, and the value of the heterogeneity of the spatial characteristics.

Key words: breast cancer nodes, spatial organization.

Введение

Плоскостные размеры опухолевого узла пока остаются базой для суждений о «степени злокачественности» [14] и расчетов «естественной истории» рака молочной железы (РМЖ) [10, 13]. Однако мелкие неточности в определении линейного размера узлов часто означают кратные ошибки в оценке их реального объема. Кроме того, общеизвестно, что при сходных (даже минимальных) размерах узлов РМЖ прогноз болезни и время ее течения могут значительно различаться [9]. Для прояснения некоторых из возможных причин этих различий мы исследовали изменения характеристик опухоли не столько в плоскости «наибольшего размера», сколько трехмерно, по мере увеличения реального объема узлов РМЖ.

Материал и методы исследования

Изучен операционный материал в 765 случаях РМЖ (протоколы макро описаний и микропрепараты ВОПАБ и ПАО ДКБ за 2012–2015 г.г.). Объем опухолей рассчитывали по трем максимальным размерам. Морфометрия и компьютерные реконструкции по ступенчатым срезам позволили анализировать взаимоотношение тканевых структур по всему объему фокусов опухолевого роста. Обработка цифрового материала проведена на базе стандартных методов статистического анализа.

Результаты и их обсуждение

Распределение материала по возрастным группам представлено в табл. 1. На графике видно, что количество случаев РМЖ увеличивается к шестому десятилетию жизни, а затем резко уменьшается (явно в соответствии с сокращением «времени дожития»), (рис. 1) [6].

Учитывая, что около половины больных РМЖ умирают в первые пять лет после постановки диагноза [8, 5], очевидно, что средняя продолжительность клинического этапа этого заболевания в нашем регионе, существенно короче десяти лет.

Сравнение длины, ширины и толщины узлов РМЖ показало, что при трехмерной реконструкции они представляют собой не сфероиды, а эллипсоиды. Разница наибольших размеров узлов во взаимно перпендикулярных сечениях довольно значительна (в среднем $24.4 \pm 8.1\%$). Поэтому объем всех узлов РМЖ мы рассчитывали по наибольшим размерам в трех плоскостях (как эллипсоидов).

Несколько неожиданным оказалось сходство средних объемов узлов РМЖ по десятилетиям жизни женщин (табл. 2, рис. 2). Если бы узлы РМЖ росли с постоянной скоростью и достигали клинически выявляемых размеров более, чем за пять лет, то их средний объем увеличивался бы по десятилетиям жизни. А раз этого не наблюдается, то период доклинического развития РМЖ существенно короче, чем десять лет. Таким образом, между

Таблица 1

Распределение материала по возрастным группам

возрастные группы	годы жизни	количество случаев	(%)
I	до 40	43	5.6
II	41-50	129	16.8
III	51-60	206	26.9
IV	61-70	238	31.1
V	71 и >	149	19.6
всего		765	100

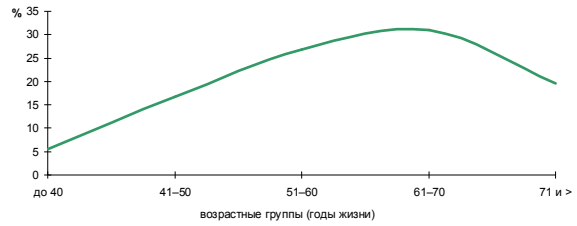


Рис. 1. Динамика случаев РМЖ по десятилетиям жизни.

Таблица 2

Распределение среднего значения объема узлов РМЖ по возрастным группам (M±m)

Группа	Средний возраст в группе	V узлов РМЖ, см ³
I	35.3±0.46	15.9±12.3
II	46.2±0.15	18.9±4.7
III	55.8±0.13	15.7±6.4
IV	64.6±0.13	15.6±6.0
V	76.1±0.14	17.3±8.1

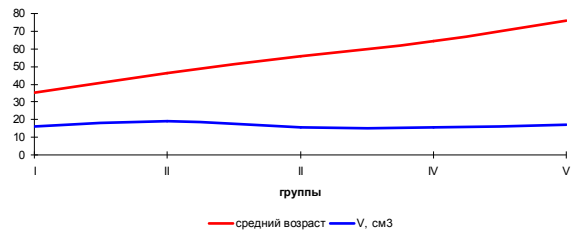


Рис. 2. Динамика объема узлов РМЖ в возрастных группах.

Таблица 3

Соотношение частоты встречаемости и объема узлов РМЖ в возрастных группах (количество случаев / частота в %)

Возрастные группы	Объем узла				
	<1 см ³	~2 см ³	~4 см ³	~8 см ³	>8 см ³
до 40 лет	7/17	4/10	4/10	5/12	22/51
41-50 лет	17/13	20/16	8/4	26/20	53/47
51-60 лет	38/19	35/18	11/6	30/15	81/42
61-70 лет	43/17	36/15	22/9	43/17	105/42
>70 лет	22/14	35/23	16/10	27/17	55/36

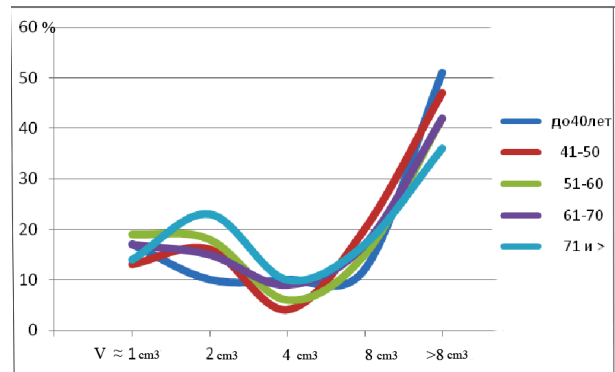


Рис. 3. Динамика удвоения объема узлов РМЖ по возрастным группам.

темпами заболеваемости и смертности от РМЖ имеется прямая корреляция. Иначе говоря, достоверной связи между размерами узлов и продолжительностью жизни больных РМЖ нет. Это подтверждает представления о РМЖ как не столько органной, сколько органно-изменной проблеме [7].

Еще более интересным оказалось сходство динамики удвоения объема узлов РМЖ по пяти десятилетиям жизни (табл. 3, рис. 3).

Как видно из графика (рис. 3), удвоение объема узлов РМЖ по десятилетиям жизни имеет сходную динамику. Это еще одно косвенное свидетельство того, что продолжительность «естественной истории» РМЖ существенно меньше десяти лет.

Волнообразно варьируя в зоне маленьких объемов, узлы РМЖ достигают стабильности в районе линейных размеров порядка 2.5 см (>8 см³). Следовательно, узлы РМЖ растут неравномерно, резко замедляя скорость роста по мере увеличения своего объема.

Поэтому единичные данные об удвоении объема конкретных узлов РМЖ за некоторые интервалы времени нельзя экстраполировать на всю «естественную историю развития» РМЖ, как это делали [12, 13].

По мере увеличения объема узлов РМЖ заметно возрастает частота случаев с лимфогенными метастазами (табл. 4).

Однако «мощность» метастазирования (среднее количество пораженных лимфоузлов) по пяти этапам удвоения объема узлов РМЖ практически одинакова (рис. 4). По-видимому, феномен метастазирования и его «мощность» прямо не связаны. Это соответствует постулатам Foulds о независимой прогрессии разных свойств опухоли [11].

Вне зависимости от гистологических вариантов раковых тканевых структур все узлы в нашем материале пространственно организованы однотипно, представляя собой конгломераты фокусов опухолевого роста разных порядков (рис. 5). Это подтверждает

Таблица 4
Частота обнаружения лимфогенных метастазов по этапам удвоения объема узлов РМЖ

Группы по объему узлов РМЖ (случай)	Частота случаев с метастазами в лимфоузлы (%)	Среднее количество лимфоузлов с метастазами
<1 см ³	21	3.7±1.2
~2 см ³	31	4.4±1.1
~4 см ³	34.4	4.3±0.6
~8 см ³	44	3.4±0.4
>8 см ³	56	5.1±0.4

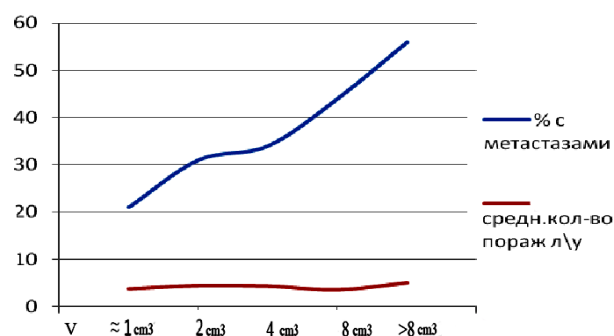


Рис.4. «Мощность» метастазирования (среднее количество пораженных лимфоузлов) по мере удвоения объема узлов РМЖ.

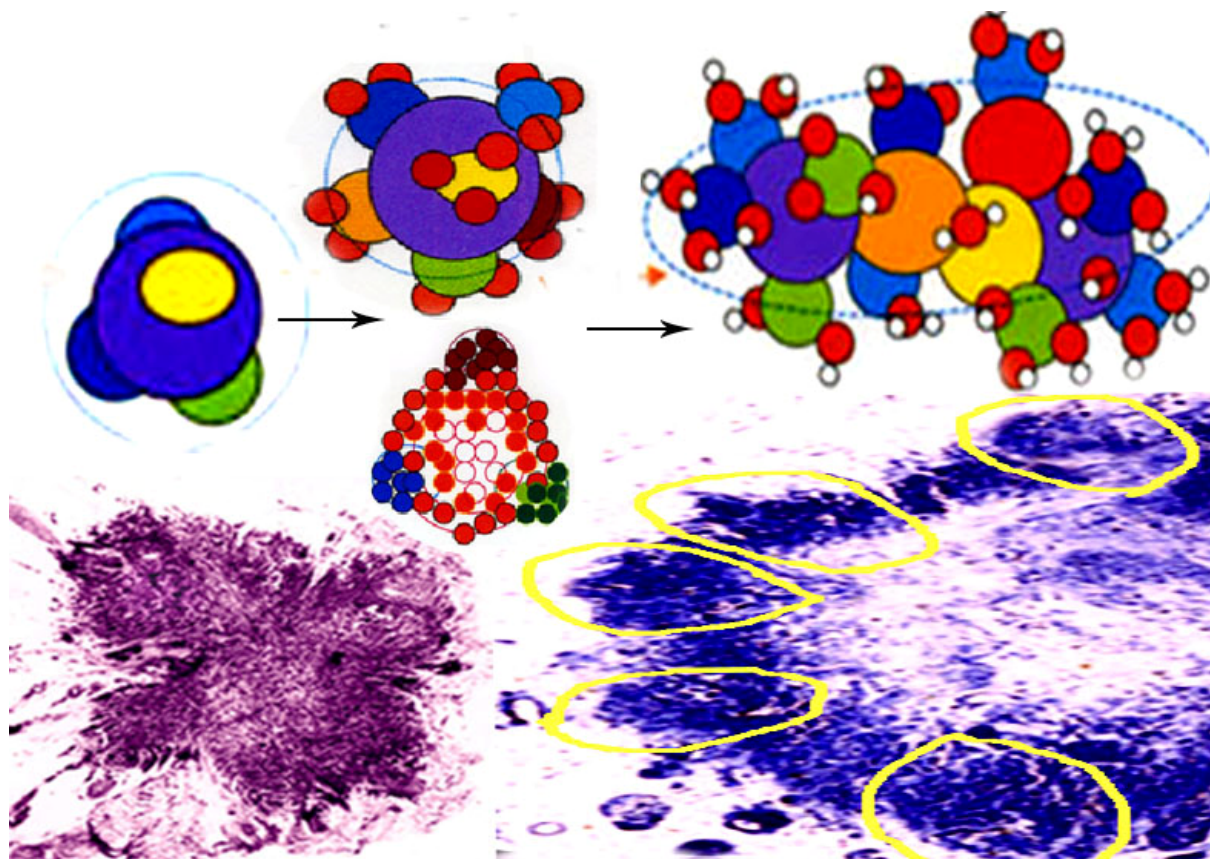


Рис. 5. Схема пространственной организации узлов рака молочной железы.

мнение корифеев о том, что гистология рака – есть внешнее проявление процесса, но не сущности опухолевого роста [1].

Фокусы роста нарастающих порядков формируются в виде само подобных «почек» (фрактальный рост). Описанные нами ранее [2, 3] морфологические признаки ранних этапов морфогенеза узлов РМЖ, в операционном материале уже исчезают. Все менее заметными становятся элементы сферической симметрии; нарастают различия между фокусами роста разных порядков, центральными и периферическими зонами конгломератов (рис. 5).

Выводы

Полученные представления показывают, что морфологическими ориентирами времени существования РМЖ на клиническом этапе развития могут служить: степень конгломератности «узлов»; величина различий характеристик раковых структур и расширение зон дистрофии и фиброза в фокусах роста разных порядков («почках»).

Список литературы

1. Давыдовский И. В. Общая патология человека / И.В. Давыдовский. М.: Медицина, 1969. 612 с.

2. Даниленко В. И. Варианты морфогенеза рака молочной железы / В. И. Даниленко // Вопросы онкологии. 1984. Т. 30, № 6, С. 74–78.
3. Даниленко В. И. Системный анализ морфогенеза рака молочной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук; 14.00.14 / В.И. Даниленко. М., 1983, 40 с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2013 году / под ред. А.Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. 250 с.
5. Кваша Е. А. Статистико-демографический анализ смертности от рака молочной железы в России. / Е.А. Кваша, Т.Л. Харькова // Вопросы статистики. 2006. № 8. С. 25–33.
6. Медик В. А. Статистика здоровья населения и здравоохранения. / В. А. Медик, М. С. Токмачев // Финансы и статистика. М., 2009. 368 с.
7. Моисеенко В. М. «Естественная история» роста рака молочной железы / В.М. Моисеенко // Практическая онкология. 2002. Т. 3, № 1. С. 6–14.
8. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г.; под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с.
9. Экспрессионный анализ и его клиническое использование при опухолях молочной железы / В.Ф.Семиглазов [и др.]. // Вопросы онкологии. 2013. № 1. С. 25–29.
10. A stochastic numeral model of breast cancer growth that simulates clinical data / J. Speer, [et al.]. // Cancer Res. 1984. Vol. 44, N. 9. P. 4124–4130.
11. Fould L. The Experimental Study of Tumor Progression / L. Fould // Cancer research. 1954. V. 14, № 5. P. 329–339.
12. Growth rate of primary mammary carcinoma and its metastases / D. Fournier, [et al.]. // eds. J.Zander and J.Baltzer. Berlin etc.: Springer-Verlag, 1985. P. 73–86.
13. Henderson C. Integration of local and systemic therapies / C. Henderson, J. Harris // Breast Diseases. N.Y.: Lippincott Company, 1991. P. 547–558.
14. TNM Classification of malignant tumours. 7th ed. / L. H. Sobin, M. K. Gospodarovich, Ch. Wittekind, eds. New-York: Wiley-Blackwell. 2009. 336 p.

Сведения об авторах

Даниленко Виталий Иванович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. vitad2810@rambler.ru

Онуфриева Виктория Васильевна – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

Поступила в редакцию 3.10.2016 г.