

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ляпунова Лилия Сергеевна

**Особенности лимфоцитарной инфильтрации стромы опухоли,
связанные с морфологической гетерогенностью карциномы молочной
железы**

14.01.12 – онкология

14.03.02 – патологическая анатомия

Научный доклад

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Завьялова Марина Викторовна
кандидат медицинских наук
Таширева Любовь Александровна

Томск – 2019

Актуальность

В структуре онкологических заболеваний рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место у женщин, а пик данного заболевания приходится на возраст от 30 до 60 лет. При этом летальность при данном заболевании в большинстве случаев обусловлена развитием гематогенных метастазов.

На развитие и в частности прогрессию опухоли большое влияние оказывает ее микроокружение. Иммуновоспалительный инфильтрат более чем на 75% состоит из Т-лимфоцитов представленных различными субпопуляциями. В настоящее время многие исследования подтверждают прогностическое значение как общего пула лимфоцитов инфильтрирующих опухоль (TIL), так и отдельных его представителей. Стоит отметить, что подобные закономерности в большинстве случаев обнаруживаются при тройной негативном и HER2-позитивном типах РМЖ.

Кроме того, многие исследования подчеркивают важность локализации клеток воспаления внутри опухолевого узла, говоря о внутриопухолевой морфологической гетерогенности.

Таким образом, определение популяционного состава воспалительного инфильтрата с учетом внутриопухолевой морфологической гетерогенности может позволить лучше разобраться в механизмах опухолевой прогрессии и дать возможность ее прогнозирования.

Материал и методы

В исследование вошло 33 пациентки, проходивших лечение в отделении общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. Всем пациенткам был поставлен диагноз инвазивной карциномы неспецифического типа (ИКНТ) молочной железы в стадии T1-3N0-3M0, проведена оценка молекулярно-генетического подтипа и проведено оперативное лечение в объеме радикальной мастэктомии или секторальной резекции. Предоперационная

терапия не проводилась. Фрагменты опухолевой ткани, полученные при оперативном вмешательстве, фиксировали в нейтральном формалине и заключали в парафин. На изготовленных затем гистологических препаратах проводилось мультиплексное иммунофлуоресцентное окрашивание специфическими антителами к CD3, GATA3, Tbet и CK7 с использованием технологии TSA. Изображение с полученных препаратов получали с использованием автоматической сканирующей системы Vectra и обрабатывали его с помощью пакета программ inForm. Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе STATISTICA 10.0.

Результаты и обсуждение

В микроокружении различных опухолевых структур была оценена частота встречаемости трех типов клеток с фенотипом CD3+/Tbet-/GATA3-/CK7-, CD3+/Tbet+/GATA3-/CK7- и CD3+/Tbet-/GATA3+/CK7- в группах пациентов с гематогенными метастазами и без таковых.

Среди исследуемых типов лимфоцитов гетерогенность распределения была характерна только для CD3+/Tbet-/GATA3-/CK7- клеток и только в группе пациентов без гематогенных метастазов. Так данные клетки чаще встречались вблизи солидных структур по сравнению с тубулярными (таблица 1).

Таблица 1 - Частота встречаемости CD3+/Tbet-/GATA3-/CK7- клетками в микроокружении различных морфологических структур у пациентов с гематогенными метастазами и без, n/N (%)

Виды морфологических структур		Пациенты без гематогенных метастазов	Пациенты с гематогенными метастазами
		a	b
Тубулярные	1	1/7 (14,29)	3/5 (60,00)

Альвеолярные	2	5/14 (35,71)	11/13 (84,62) p _{a-b} =0,018
Солидные	3	10/14 (71,43) p ₁₋₃ =0,024	13/13 (100,00)
Трабекулярные	4	8/15 (53,33)	13/14 (92,86) p _{a-b} =0,035
Дискретные группы опухолевых клеток	5	7/15 (46,67)	12/13 (92,31) p _{a-b} =0,016
Одиночные опухолевые клетки	6	9/15 (60,00)	12/14 (85,71)

CD3+/Tbet+/GATA3-/CK7- и CD3+/Tbet-/GATA3+/CK7- клетки характеризовались одинаковой частотой встречаемости вблизи различных типов структур.

Сравнивая частоту встречаемости CD3+/Tbet-/GATA3-/CK7- и CD3+/Tbet-/GATA3+/CK7- клеток у пациентов гематогенными метастазами и без, было показано различие по данному показателю между исследуемыми группами. CD3+/Tbet-/GATA3-/CK7- клетки в микроокружении альвеолярных, трабекулярных структур и дискретных групп опухолевых клеток чаще встречались у пациентов с гематогенными метастазами (таблица 1), также в данной группе пациентов чаще встречались и CD3+/Tbet-/GATA3+/CK7- клетки вблизи альвеолярных структур (таблица 2).

Таблица 2 – Частота встречаемости CD3+/Tbet-/GATA3+/CK7- клеток в микроокружении различных морфологических структур у пациентов с гематогенными метастазами и без, n/N (%)

Виды морфологических структур	Пациенты без гематогенных	Пациенты с гематогенными
-------------------------------	---------------------------	--------------------------

		метастазов	метастазами
		a	b
Тубулярные	1	0/7 (0,00)	1/5 (20,00)
Альвеолярные	2	0/14 (0,00)	4/13 (30,77) p-a-b=0,041
Солидные	3	1/14 (7,14)	5/13 (38,46)
Трабекулярные	4	2/15 (13,33)	3/14 (21,43)
Дискретные группы опухолевых клеток	5	0/15 (0,00)	3/13 (23,08)
Одиночные опухолевые клетки	6	1/15 (6,67)	2/14 (14,29)

Частота встречаемости CD3+/Tbet+/GATA3-/CK7- клеток не отличалась в группах пациентов с отдаленными метастазами и без прогрессии.

Исходя из полученных результатов, можно утверждать о влиянии феномена морфологической гетерогенности на формирование лимфоцитарного микроокружения опухоли. Кроме того, важно отметить взаимосвязь данного феномена с развитием гематогенного метастазирования. Таким образом, оценка различных клеточных популяций иммунного инфильтрата в микроокружении различных морфологических структур позволит глубже разобраться в механизмах опухолевого роста и прогрессии. Также оценка клеточных популяций вблизи морфологических структур перспективна для использования в качестве прогностического параметра.

Интересен тот факт, что частота встречаемости CD3+/Tbet+/GATA3-/CK7- клеток не была гетерогенна и не отличалась у пациентов с гематогенными метастазами и без. Наряду с различием частоты встречаемости CD3+/Tbet-/GATA3+/CK7- клеток в данных группах, возможно предположение о большем влиянии Th2-лимфоцитов на процессы опухолевой прогрессии.