

BIS-индекс рассматривают как важный показатель, наиболее адекватно характеризующий глубину наркоза. При анализе гемодинамических параметров, данных интервалограммы, содержания кортизола могло создаться впечатление, что при использовании разработанного способа комбинированной анестезии достигается большая глубина наркоза на основном этапе. Однако при анализе средней величины BIS-индекса и его оценке у отдельных больных не было выявлено как статистически значимых различий между группами, так и случаев глубокого угнетения жизненных функций у пациентов основной группы. Отмечена лишь несколько замедленная динамика к выходу из наркоза у пациентов основной группы, что не удивительно, учитывая использование внутривенного анестетика, срок вывода которого выше, чем ингаляционного.

ВЫВОДЫ

1. Судя по представленным результатам, ни по эффективности, ни по безопасности схема комбинированного ингаляционно-внутривенного наркоза не уступает тради-

ционной, заключающейся в применении только ингаляционного анестетика. Исходя из уменьшения концентрации последнего в ингалируемой смеси и крови, мы считаем эту схему даже более безопасной, особенно при проведении наркоза по закрытому контуру.

2. В то же время, данная методика не может быть рекомендована в качестве основного наркоза в широкой клинической практике без дополнительных многоцентровых исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буянтия А.А., Флеров Е.В., Стамов В.И., Толмачёв К.М. Тотальная внутривенная анестезия пропофолом (диприваном) по целевой концентрации // Вестн. интенсив. терап. — 1999. — №1. — С. 3–11.
2. Лихванцев В.В., Галлингер Э.Ю., Большедворов Р.В. Галогенсодержащие ингаляционные анестетики и проблема органотоксичности // Вестн. интенсив. терап. — 2008. — №4. — С. 24–27.
3. Minami K., Ogata J., Horishita T. et al. Complications related to anesthesia method in the University of occupational and environmental health hospital // Masui. — 2005. — Vol. 54. — P. 320–326.
4. Turner G.B., O'Rourke D., Scott G.O., Beringer T.R. Fatal hepatotoxicity after re-exposure to isoflurane: a case report and review of the literature // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — Vol. 12. — P. 955–959.

УДК 618.19-006.6-039.35-091.8-076-076.1-079: 615.277.3: 612.018: 575.162: 576.385.5

T06

ДИНАМИКА ИММУНОФЕНОТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Олег Борисович Дружков, Ильгиз Габдуллович Гатауллин, Максим Олегович Дружков*

Казанская государственная медицинская академия,
Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань

Реферат

Цель. Сравнительный анализ фенотипов первичной опухоли и локального рецидива рака молочной железы.

Методы. За период с 2000 по 2011 гг. прошли хирургическое лечение 5808 больных с диагнозом «рак молочной железы», среди них 108 (1,86%) с локальными рецидивами. Проспективно 26 опухолей подвергались гистологическому и иммуногистохимическому исследованию с использованием моноклональных антител к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам, белку онкогена Her2/neu. Полученные результаты сравнивали с соответствующими показателями первичных опухолей.

Результаты. После радикальной мастэктомии локальный рецидив возник в 1,2% случаев, после органосохраняющей операции — в 5,1%. Объём хирургического вмешательства по поводу локального рецидива зависел от размеров рецидивной опухоли. Выполнены иссечение рецидива в области послеоперационного рубца или на передней грудной стенке в 60 (55,6%) случаях, ампутиация резецированной молочной железы (простая мастэктомия) после органосохраняющей операции — в 33 (30,5%), повторная органосохраняющая операция, в том числе в сочетании с пластической коррекцией, — в 12 (11,1%), иссечение локорегионарного рецидива — в 3 (2,8%) случаях. Иммуногистохимический фенотип первичной и рецидивной опухоли отличался в 15 из 26 исследованных случаев. Изменения от гормононегативного к гормонопозитивному статусу зарегистрированы в 46,7% случаев, от гормонопозитивных к гормононегативным — в 40%, изменение только экспрессии онкогена Her2/neu — в 13,3%.

Вывод. Подтверждено предположение об изменении фенотипа рака молочной железы в процессе лечения; данные об изменённых иммуногистохимических показателях после локального рецидива следует учитывать при определении тактики лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, противоопухолевые средства, локальный рецидив, иммунофенотип, иммуногистохимическая диагностика, патология дифференцировки клеток, малигнизация, онкоген Her2/neu, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона.

BREAST CANCER IMMUNOPHENOTYPE DYNAMIC CHANGE O.B. Druzhkov, I.G. Gataullin, M.O. Druzhkov. *Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia, Republican Clinical Dispensary of Oncology, Kazan, Russia.* **Aim.** Comparative analysis of primary breast cancer and breast cancer local relapse phenotypes. **Methods.** 5808 patients with confirmed diagnosis of breast cancer, including 108 (1,86%) with local relapses, underwent surgical treatment from 2000 since 2011. 26 tumors were prospectively examined by histological and immunohistochemical methods using monoclonal antibodies to estrogen and progesterone receptors and to Her2/neu oncogene protein. Results were compared with corresponding parameters of primary tumours. **Results.** Local relapses occurred in 1,2% of cases after total mastectomy, and in 5,1% – after incomplete mastectomy. Surgical approach to patients with local relapse of breast cancer depended on tumor size. Ectomy of the relapsing tumor at the post-operation scar site or at anterior chest wall was performed in 60 (55,6%) cases, simple mastectomy after incomplete mastectomy – in 33 (30,5%) cases, repeated incomplete mastectomy with breast reconstruction – in 12 (11,1%) cases, and loco-regional relapsing tumor ectomy – in 3 (2,8%) cases. Immunohistochemical phenotypes of primary and relapsing tumors were different in 15 out of 26 studied cases. Switch from hormone-negative to hormone-positive tumor was registered in 46,7% of cases, from hormone-positive to hormone-negative tumor – in 40%, isolated change of Her2/neu oncogene protein expression – in 13,3%. **Conclusion.** The hypothesis of change of breast cancer phenotype after treatment has been confirmed; changes of immunohistochemical parameters after the local relapse should be taken into consideration for defining the treatment tactics. **Keywords:** breast cancer, chemotherapy, antineoplastic drugs, local relapse, immunophenotype, immunohistochemistry, metaplasia, malignancy, Her2/neu oncogene protein, estrogen receptors, progesterone receptors.

Рак молочной железы (РМЖ) – самый частый онкологический диагноз у женщин. По данным Международного агентства по изучению рака, в мире доля этого заболевания среди всех злокачественных опухолей в женской популяции составляет 22%. В России за 2010 г. этот показатель составил 19,3% [4]. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, с 1990 по 2006 гг. частота локальных рецидивов РМЖ составила 3,5% (154 из 4429 больных) [2].

Большое распространение в последнее время получила гистогенетическая (или молекулярно-генетическая) классификация РМЖ. Молекулярные подтипы РМЖ различаются по биологическим характеристикам (в том числе по чувствительности к химиотерапии), прогнозу и распространённости [10].

РМЖ люминального А типа: частота 30–45%, эстроген-зависимые опухоли. Характерны поздний возраст на момент установления диагноза, высокая степень дифференцировки, низкий пролиферативный индекс. Опухоли этого типа менее агрессивны, характеризуются лучшим прогнозом по сравнению с рецептор-негативным раком [10]. У таких больных существенно снижен риск рецидивов в течение первых 2 лет, выше общая выживаемость.

РМЖ люминального В типа: частота 14–18%, эстроген-зависимые агрессивные опухоли. Характерны ранний возраст на момент постановки диагноза, низкая степень дифференцировки, высокий пролиферативный индекс, большой размер опухоли, вовлечение лимфатических узлов. Опухоли этого типа характеризуются значительно худшим прогнозом и большей вероятностью рецидивов по сравнению с другими рецептор-позитивными опухолями [7].

РМЖ базального, или «трижды негативного», типа: частота 27–39%, эстроген-независимые агрессивные опухоли. Характерны ранний возраст установления диагноза, протоковый или метапластический гистологический тип, низкая степень дифференцировки, высокий пролиферативный индекс, большой размер опухоли, вовлечение лимфатических узлов [8]. Базальные опухоли отличаются высокой агрессивностью, большой вероятностью развития местно распространённых и метастатических форм. Прогноз неблагоприятный независимо от поражения лимфатических узлов, выживаемость в этой группе ниже, чем при РМЖ других молекулярных подтипов, включая Her2-позитивный рак [9, 10].

Her2-позитивный РМЖ: частота 8–15%, эстроген-независимые агрессивные опухоли с высоким пролиферативным индексом. Характерны низкая дифференцировка, большой размер опухоли, вовлечение лимфатических узлов, высокая вероятность негативного исхода заболевания [11].

Актуальной задачей современной онкологии остаётся лечение рецидивов РМЖ. В данной статье под термином «локальный рецидив» рассматриваются опухоли, аналогичные по морфологическому строению первичной, возникшие после радикальной операции в оставшейся части молочной железы (после органосохраняющего лечения), в области послеоперационного рубца или мягких тканях вне рубца на одноимённой поверхности грудной клетки (после мастэктомии) и не ассоциированные с поражением регионарных лимфатических узлов.

Цель исследования – проведение сравнительного анализа фенотипов первичной опухоли и локального рецидива РМЖ.

За период с 2000 по 2011 гг. прошли хирург-

Таблица 1

Частота локального рецидивирования рака молочной железы в зависимости от объёма оперативного вмешательства

Тип оперативного вмешательства	Общее количество больных (2000–2010)	Количество больных с локальным рецидивом	
		абс.	%
Радикальная мастэктомия	4891	61	1,2
Органосохраняющая операция	917	45	5,1
Итого	5808	108	1,86

гическое лечение 5808 больных с диагнозом «рак молочной железы», среди них 108 человек с локальными рецидивами. После радикальной мастэктомии локальный рецидив возник в 1,2% случаев, после органосохраняющей операции – в 5,1% (табл. 1). Частота ранних (до 30 мес) рецидивов составила 27,9%, на среднем сроке (от 30 до 60 мес) – 41,3%, поздних (более 60 мес) – 30,8%. Все больные с резектабельными формами локальных рецидивов подвергались

оперативному лечению. Наибольшая частота локальных рецидивов отмечена в возрастной группе от 50 до 59 лет (рис. 1).

Объём хирургического вмешательства по поводу локального рецидива зависел от размеров рецидивной опухоли. Выполнены: иссечение рецидива в области послеоперационного рубца или на передней грудной стенке – в 60 (55,6%) случаях, ампутиация резецированной молочной железы (простая мастэктомия) после органосохраняющей операции –

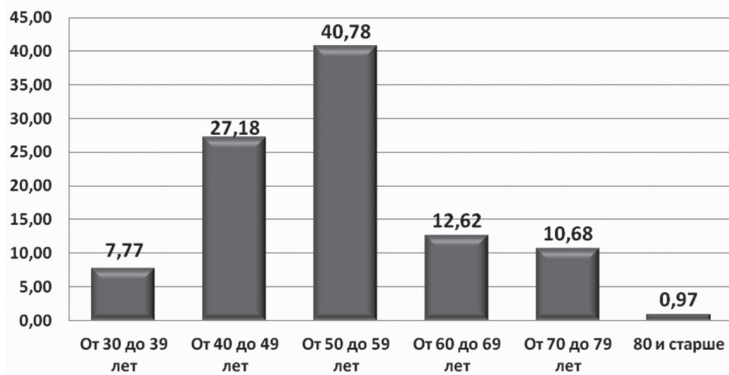


Рис. 1. Распределение по возрастным группам больных с рецидивами при первичном обращении (%).

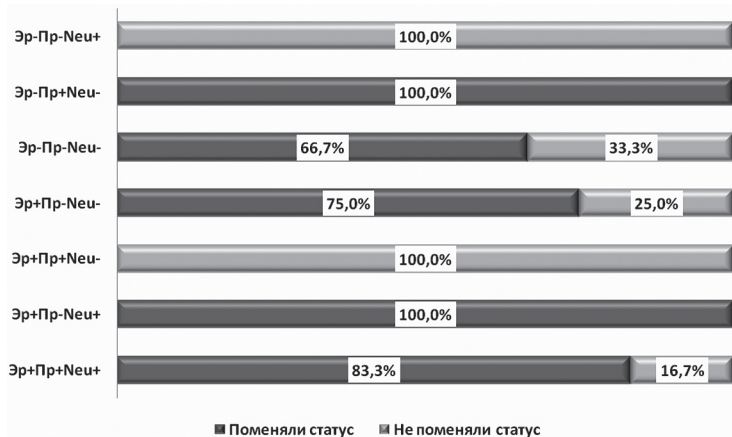


Рис. 2. Изменение основных иммуногистохимических показателей при раке молочной железы. Эр-, Эр+ – отсутствие или наличие рецепторов эстрогена в клетках опухоли; Пр-, Пр+ – отсутствие или наличие рецепторов прогестерона в клетках опухоли; Neu-, Neu+ – отсутствие или наличие гиперэкспрессии онкогена Her2/neu в клетках опухоли.

в 33 (30,5%), повторная органосохраняющая операция, в том числе в сочетании с пластической коррекцией, — в 12 (11,1%), иссечение локорегионарного рецидива — в 3 (2,8%) случаях.

Проспективно 26 из 108 резецированных опухолей подвергались гистологическому и иммуногистохимическому исследованию с использованием моноклональных антител к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам, белку онкогена Her2/neu. Полученные результаты сравнивали с соответствующими показателями первичных опухолей.

Иммуногистохимический фенотип первичной и рецидивной опухоли отличался в 15 (57,69%) из 26 случаев. Изменения от гормононегативных к гормонопозитивным опухолям отмечены в 7 (46,7%) из 15 случаев, к гормононегативным от гормонопозитивных — в 6 (40%) из 15 наблюдений. Изменение экспрессии онкогена Her2/neu отмечено в 2 (13,3%) из 15 случаев (рис. 2).

Любая злокачественная опухоль гетерогенна по клеточному составу и состоит из различных популяций клеток, отличающихся по различным параметрам, в частности по наличию или отсутствию гормональных рецепторов, иммуногенности, синтезу опухоль-ассоциированных белков, а следовательно, клеток, различных по чувствительности к лекарственной и лучевой терапии. После комбинированного лечения погибает тот пул клеток, на который оказывает наибольший эффект проведенная терапия. К примеру, установлено, что полихимиотерапия с антрациклин-содержащими схемами оказывает наибольший эффект на низкодифференцированные клетки опухоли [3]. Чаще всего это базальный («трижды негативный») или молекулярно-генетический Her2-подтип опухоли. Соответственно после полихимиотерапии низкодифференцированный пул клеток (Эр-, Пр-) становится меньшим относительно высокодифференцированных клеток. Опухоль преимущественно становится гормонопозитивной высокодифференцированной, а значит, более чувствительной к гормонотерапии.

ВЫВОДЫ

1. Нам удалось подтвердить предположение об изменении фенотипа РМЖ в процессе лечения. Изменениям не подвергались только опухоли Her2-типа (Эр-, Пр-, Neu+++).

2. Практическим результатом исследования стало изменение тактики лечения у больных с измененными иммуногистохимическими показателями опухоли при локальном рецидиве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимходжаева Л.Т. Иммуноморфологические изменения в опухолях молочной железы при неoadъювантной химиотерапии в условиях искусственной гипергликемии // Опухоли жен. репрод. сист. — 2008. — №2. — С. 35–37.
2. Колядина И.В., Поддубная И.В., Комов Д.В. и др. Срок наступления локальных рецидивов у больных первично-операбельным раком молочной железы при различной лечебной тактике // Сибир. онкол. ж. — 2008. — №6. — С. 17–20.
3. Моисеев В.М. «Естественная история» роста рака молочной железы // Прак. онкол. — 2002. — Т. 3, №1. — С. 6–14.
4. Чисов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные заболевания в России в 2009 г. (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2011. — 260 с.
5. Baldam A., Howell A., Barnes A. et al. Expression of differentiation antigens within human mammary tumours is related to response to endocrine therapy and survival // Brit. J. Cancer. — 1988. — Vol. 42, N 1. — P. 154–158.
6. Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.A. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study // JAMA. — 2006. — Vol. 295. — P. 2492–2502.
7. Cheang M.C., Chia S.K., Vodue D. et al. Ki67 index, Her2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer // J. Natl. Cancer. Inst. — 2009. — Vol. 101. — P. 736–750.
8. Junttinen M., Gruvberger S.S., Kauraniemi P. et al. Basal like phenotype is not associated with patient survival in estrogen-receptor-negative breast cancer // Breast Cancer Res. — 2007. — Vol. 9, N 1. — P. 16.
9. Imyaninov E.N. Breast cancer therapy for BRCA1 carriers: moving towards platinum standard // Hered Cancer Clin. Pract. — 2009. — Vol. 7, N 1. — P. 8.
10. Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes // J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 27. — P. 1160–1167.
11. Theillet C. What do we learn from Her2-positive breast cancer genomic profiles // Breast Cancer Res. — 2010. — Vol. 12, N 3. — P. 107.