

заболеваниями (среднее пребывание больного в стационаре) при применении в комплексной терапии препарата «бализ-2» с высокой степенью достоверности отличается от такового, где в традиционный комплекс бализ-2 не был включен. Начало появления грануляций и очищение гнойной раны от некротических масс при применении препарата «бализ-2» также достоверно отличаются от этих показателей у больных, у которых бализ-2 не использовался.

Таким образом, бализ-2 является весьма эффективным средством при лечении обширных гнойно-некротических ран, позволяющим ускорить заживление гнойных ран и сократить время пребывания больного в стационаре на 1/3 (с 15,4 до 10,3 к/дней).

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумов М. М. Гнойный медиастинит // В кн.: «Хирургическая инфекция» / Под ред. И. А. Ерюхина, Б. А. Гельфанда, С. А. Шляпкиной. — СПб: из-во «Печатный двор», 2003. — С. 515–523.
2. Бернадский Ю. И., Заславский Н. И., Бернадская Г. П. Гнойная челюстно-лицевая хирургия. — Киев: Здоровье, 1983. — 242 с.
3. Войно-Ясинецкий В. Ф. Очерки гнойной хирургии. — М.: Медгиз, 1956. — 630 с.

4. Козлов В. А. Неотложная стационарная стоматологическая помощь. — Л.: Медицина, 1988. — 288 с.

5. Кузин М. И., Костюченко Г. Н. Раны и раневая инфекция. — М.: Медицина, 2001. — 756 с.

6. Молчанова К. А., Шейнберг В. М. Наш опыт лечения одонтогенных медиастинитов // Стоматология. — 1973. — № 6. — С. 54–56.

7. Прохвятилов Г. И. Одонтогенные гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области // В кн.: «Хирургическая инфекция» / Под ред. И. А. Ерюхина, Б. А. Гельфанда, С. А. Шляпкиной. — СПб: из-во «Печатный двор», 2003. — С. 409–434.

8. Соловьев М. М., Большаков О. П. Абсцессы, флегмоны головы и шеи. — М.: изд-во «МЕДпресс», 2001. — 230 с.

9. Супиев Т. Г. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области. — Алма-Ата, 1994. — 222 с.

10. Хирургическая инфекция / Под ред. И. А. Ерюхина, Б. А. Гельфанда, С. А. Шляпкиной. — СПб: из-во «Печатный двор», 2003. — 856 с.

11. Шурыгин А. Я. Препарат «бализ-2». — Краснодар, 2002. — 402 с.

Поступила 21.09.2010

**И. Г. ГАТАУЛЛИН, А. И. ХАСАНОВА, Г. Н. ХУСАИНОВА,
С. В. ПЕТРОВ, Р. Ш. ХАСАНОВ**

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*ГОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия,
Россия, Татарстан, 420012, г. Казань, ул. Муштары, 11,
тел/факс: (843) 238-54-13, 267-61-51. E-mail: ksm@mi.ru*

Наблюдали 409 больных с раком молочной железы, которым проводилось комбинированное лечение, основанное на анализе результатов клинических, лабораторных методов диагностики, иммуногистохимического исследования гормонального статуса и тканевых маркеров первичной опухоли. Больным проводили оперативное лечение в зависимости от локализации первичной опухоли и локорегионарного распространения. В 58% наблюдений первичная и вторичная опухоли имеют различный фенотип по основным характеристикам опухолевого роста, что требует принципиального изменения алгоритма и последовательности проводимого обследования и лечения.

Ключевые слова: оптимальное, лечение, рак молочной железы.

**I. G. GATAULLIN, A. I. KHASANOV, G. N. KHUSAINOVA,
S. V. PETROV, R. Sh. KHASANOV**

RATIONALE FOR OPTIMAL TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC BREAST CANCER

*Kazan state medical academy,
Russia, Tatarstan, 420012, Kazan, Mushtari street, 11,
tel/fax: (843) 238-54-13, 267-61-51. E-mail: ksm@mi.ru*

Observed 409 patients with breast cancer who underwent combination therapy and combined, based on the analysis of clinical, laboratory, metal-ods of diagnosis, immunohistochemical studies of hormonal status and tissues nevyh markers of the primary tumor. Patients underwent surgical treatment, depending on the primary tumor and loco-of regional distribution. In 58% of cases, primary and secondary tumors have a different phenotype of the main characteristics of tumor growth that requires a fundamentally alter the algorithm and the sequence of ongoing investigation and treatment.

Key words: optimal, treatment of breast cancer.

Рак молочной железы является самой распространенной в мире злокачественной патологией у женщин и составляет более четверти всех новых случаев злокачественных новообразований у женщин в Европе. При этом у 37,3% впервые заболевших женщин диагностируется III или IV стадия заболевания. Заболеваемость раком молочной железы в России неуклонно растет: прирост показателя заболеваемости за десять лет составляет 22,2%, среднегодовой темп прироста – 2,3%.

За последние десятилетия в онкологии отмечены значительные достижения в области молекулярной биологии, расшифровки генов, факторов роста, белков, участвующих в трансдукции сигналов и апоптоза, что в конечном итоге позволило создать в онкологии новое направление в лечении злокачественных опухолей – таргетную терапию.

Ранее новообразования расценивались как относительно гомогенные структуры, состоящие из равноправных клеток. Даже если в некоторых неоплазмах и наблюдалась определенная гетерогенность, ее считали пассивным следствием геномной нестабильности ракового генома. Недавно целая серия экспериментов представила доказательства существования иерархии опухолевых клеток, что позволяет рассматривать новообразование как своеобразный «орган». Е. Н. Имянитов (2008) считает, что многим типам малигнизаций присуще наличие так называемых стволовых клеток. Последние в отличие от «дифференцированных» клеток опухоли представляют лишь небольшую (менее 1%) часть опухолевой массы; при этом они не только способны к неограниченному самовоспроизведению, но и отличаются по некоторым фенотипическим характеристикам от основной клеточной популяции новообразования. Однако подобные наблюдения ставят под сомнение существующие стратегии поиска противоопухолевых препаратов, так как основными мишенями для последних являются преобладающие «дифференцированные» клетки трансформированной ткани [4].

Первичные опухоли молочной железы, состоящие из биологически различных популяций клеток, отличаются по многим параметрам, в частности, по скорости роста, кариотипу, наличию или отсутствию гормональных рецепторов, продукции опухоль-ассоциированных белков, иммуногенности, чувствительности к гормонотерапии.

Выбор тактики адъювантного (профилактического) и лечебного режимов лечения рака молочной железы во многом определяется отсутствием или наличием в опухоли определенных рецепторов, экспрессии гена HER-2-neu. Данный вопрос решается во всех онко-

логических клиниках на основании данных иммуногистохимического исследования (фенотипирования) первичной опухоли. Однако остаются сложными и пока не решенными вопросы послеоперационной адъювантной химиогормонотерапии рака молочной железы, так как значительного увеличения безрецидивной выживаемости не достигнуто [6].

Согласно данным исследования, проведенного в Эдинбурге, из рассматриваемых 385 больных в 46,9% случаев рецепторный статус рака молочной железы различался в первичной опухоли и пораженных регионарных лимфатических узлах. При раке молочной железы с отсутствием рецепторов эстрогенов и прогестерона в первичной опухоли эти же рецепторы могут оказаться положительными в пораженных лимфатических узлах, такая же ситуация и с экспрессией гена HER-2-neu [7].

Исследования последних лет показали, что не все клетки первичной опухоли могут давать метастазы. По данным Н. М. Аничкова (2003), лишь 0,05% опухолевых клеток обладают метастатическим потенциалом, т. е. 1 из 2000 клеток. До сих пор неясен механизм метастазирования при злокачественных опухолях. Известно, что при локальных формах рака молочной железы T1-2N0M0 у 10–20% больных развиваются метастазы в отдаленные органы и ткани в течение 2–3 лет после радикальной операции. Более того, у больных с T2-3N1-2M0 у 30–40% метастазы диагностируются в сроки 5–10 и более лет.

Целью нашего исследования является проведение сравнительного анализа фенотипов первичной и вторичной (метастатической) опухолей молочной железы.

Материалы и методы исследования

Проанализированы ретроспективно и проспективно 409 историй болезни и амбулаторных карт больных раком молочной железы стадий T1-4 N0-3 M0-1 в возрасте 20–80 лет, получавших комбинированное лечение, основанное на анализе результатов клинических, лабораторных методов диагностики, иммуногистохимического исследования гормонального статуса и тканевых маркеров первичной опухоли. Среди больных РМЖ были пациентки с метастазами в надключичные лимфатические узлы, печень, легкие, кости, яичники и головной мозг.

Иммуногистохимические исследования проводили с помощью набора моноклональных антител к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам, белку онкогена HER-2/neu.

Собственные исследования. Больным проводили оперативное лечение в зависимости от локализации

Таблица 1

Распределение больных по стадиям заболевания

Стадия заболевания	Количество пациентов
I	69 (16,8%)
II A	133 (32,5%)
II B	74 (18%)
III A	57 (13,9%)
III B	49 (12,8%)
IV	27 (6,6%)

Распределение больных по размеру первичной опухоли (Т)

Размер первичной опухоли	Количество пациентов
T1	121 (29,6%)
T2	202 (49,3%)
T3	18 (4,4%)
T4	68 (16,6%)

Таблица 3

Распределение пациентов в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов

N	Количество больных
N0	160 (39,1%)
N1	143 (35%)
N2	91 (22%)
N3	15 (4%)

первичной опухоли и локорегионарного распространения. По показаниям проводили лучевую терапию в режимах среднего или классического фракционирования, неоадъювантную, адъювантную химиотерапию. Преобладающим оперативным вмешательством была мастэктомия по Пейти. Основным морфологическим вариантом опухоли являлся инфильтрирующий рак, составивший 384 случая (93,9%).

Из 409 наблюдаемых большинство находились в возрасте от 40 до 49 лет – 169 человек (42%); от 20 до 29 лет – 6 больных (1,46%); от 30 до 39 лет было 63 человека (15,4%), от 50 до 59 – 120 пациентов (29,3%), от 60 до 69 – 29 человек (7%), от 70 до 79 – 18 человек (4,4%), от 80 до 89 – 3 человека (0,73%).

Распределение пациентов по стадиям заболевания представлено в таблицах 1, 2 и 3.

Результаты и обсуждение

За 3-летний период наблюдения умерли 72 пациентки (17,6%). При анализе причин смертности больных раком молочной железы выявлено, что основной причиной стала раковая интоксикация, вызванная диссеминацией опухолевого процесса. Раковая интоксикация стала причиной смерти в 41% случаев, метастазы в печень – в 23%, в легкие – в 21%, в головной мозг – в 14%, метастатический плеврит – в 1%.

Адъювантную химио- и гормональную терапию проводили в зависимости от возраста, результатов гистологического исследования (размер первичной опухоли, наличие регионарных метастазов), иммуногистохимического исследования гормонального статуса и тканевого маркера опухоли HER-2-neu (ИДО).

При определении гормонального статуса и онкомаркера HER-2-neu в исследовании преобладали пациентки с эстрогенрецептор-негативными опухолями – 266 человек (45%), прогестерон-рецептор-негативными опухолями – 309 человек (75,3%) и пациентки с опухолями, негативными по статусу HER-2 neu, – 343 человека (83,9%).

Отдаленные результаты лечения в зависимости от рецепторного статуса первичной опухоли представлены в таблице 4.

Таким образом, на основании анализа таблицы 4 выявлено, что наибольшая летальность больных раком молочной железы наблюдалась при триплет-негативном фенотипе опухоли и при гиперэкспрессии гена HER-2-neu.

Из 409 пациенток у 27 больных с метастатическим раком молочной железы проведено фенотипирование первичной и вторичной (метастатической) опухолей на гормональные рецепторы и статус HER-2-neu. У всех пациентов имелись отдаленные метастазы: у 2 пациентов метастазы в головной мозг, у 10 пациентов очаги в легких, у 9 пациентов метастазы в печень и у 5 пациентов – кожная диссеминация, у 1 больной метастазы в яичник. Все метастазы морфологически и фенотипически верифицированы.

Наши исследования показали, что только в 42% случаев отмечалось полное совпадение фенотипа первичной и метастатической опухолей. В остальных 58% наблюдалось расхождение иммунофенотипов первичной и вторичной опухолей; из них в 26% случаев фенотип первичной опухоли не совпадал со вторичной по экспрессии гена HER-2-neu. В 29,6% случаев отмечалось несоответствие по экспрессии эстрогеновых рецепторов и в 25,8% – несовпадение по рецепторам прогестерона.

В настоящее время выбор препарата и определение тактики лечения метастатического рака молочной железы основываются на гистологическом варианте первичной опухоли, а также известных клинических и иммуноморфологических прогностических и предсказывающих факторах. Согласно современным исследованиям более логичным является определение фенотипа метастатической опухоли, что позволяет основывать выбор тактики лечения и препарата на индивидуальных характеристиках метастатической опухоли.

Отдаленные результаты лечения

Рецепторный статус	Количество наблюдений	Количество умерших	Летальность (%)
Эр + Пр + Neu +	9 (2,2%)	0	0
Эр + Пр – Neu +	6 (1,46%)	2	33,3
Эр + Пр + Neu –	64 (15,6%)	5	7,8
Эр + Пр – Neu –	55 (13,4%)	4	7,3
Эр – Пр – Neu –	162 (39,6%)	37	22,8
Эр – Пр + Neu-	7 (1,7%)	2	28
Эр – Пр – Neu +	31 (7,58%)	22	71
Эр – Пр + Neu-	3 (0,73%)	0	0

Примечание: Эр-, Пр – опухоли, негативные по рецептору эстрогенов, прогестерона, Эр+, Пр+ – опухоли, позитивные по рецептору эстрогенов, прогестерона, Neu +/- – статус опухоли на экспрессию гена Her-2-neu.

Определение прогноза любого онкологического заболевания, включая и рак молочной железы, предполагает, по существу, идентификацию маркеров, которые в той или иной степени связаны с биологическими особенностями опухоли и позволяют прогнозировать развитие «естественной истории», подбирать оптимальную лечебную тактику и предсказывать ее эффективность.

Заключение

Таким образом, если исходить из предпосылок, что в 58% случаев первичная и вторичная опухоли имеют различный фенотип по основным характеристикам опухолевого роста, то выбор оптимальной схемы лечения должен основываться на результате иммуногистохимического обследования метастатической опухоли. Данный подход может принципиально изменить алгоритм и последовательность проводимого обследования и лечения. При проведении более прицельного, индивидуального лечения можно говорить о таргетном подходе в онкологии, что впоследствии, возможно, приведет к увеличению общей и безрецидивной выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунова В. А., Артамонова Е. А., Багрова С. Г., Базин И. С. и др. Этюды химиотерапии. – М., 2006.
2. Ганцев Ш. Х. Рак молочной железы / Ш. Х. Ганцев, А. М. Ханов, С. М. Демидов, А. Г. Пухов, М. Г. Галеев, Э. А. Харипова. – М.: МИА, 2004. – 120 с.
3. Семглазов В. Ф. Значение прогностических и предсказывающих факторов при выборе лечения у больных метастатическим раком молочной железы // Практическая онкология. – 2000. – № 2. – С. 26–28.
4. Имянитов Е. Н. Молекулярная онкология. – Санкт-Петербург, 2008.
5. Аничков Н. М. Биологические и клиничко-морфологические аспекты учения о метастазировании злокачественных опухолей // Мед. акад. журнал. – 2003. – V. 1. – P. 3–13.
6. Aitken S. J., Thomas J. S., Langdon S. P., Harrison D. J., Faratian D. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases // Division of pathology, University of Edinburgh. Edinburgh. UK. – 2010. Jun. 21 (6). – P. 1254–1261. Epub. – 2009. – Oct. 25.

Поступила 26.09.2010

И. В. ГОЛИКОВ¹, Ю. П. САВЧЕНКО¹, Е. В. КУЕВДА¹, В. Г. СЛАВИНСКИЙ²

ЛЕЧЕНИЕ ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА ПРИ РАЗВИТИИ ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

¹Кафедра общей хирургии Кубанского государственного медицинского университета,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;

²Краевая клиническая больница № 1 им. С. В. Очаповского,

Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, тел. +79189351760.

E-mail: elenakuevda@yandex.ru

Проведен анализ лечения 264 больных с панкреонекрозом в стадии гнойных осложнений «открытым» и «закрытым» методами.

Показано, что первоначально неадекватный выбор малоинвазивной тактики хирургического лечения и запоздалая конверсия в открытую операцию значительно повышают вероятность развития сепсиса и тяжелой полиорганной