



аддитивный и синергический эффекты в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами или гормональной терапией.

Гиперэкспрессия HER-2/neu обнаруживается у 25-30% больных РМЖ. Экспрессия HER-2/neu ассоциируется с некоторыми прогностически неблагоприятными клинико-морфологическими характеристиками опухоли. Гиперэкспрессия HER-2 у больных РМЖ свидетельствует о возможности быстрого развития рецидива болезни и уменьшения времени общей выживаемости, т.е. ухудшения отдаленных результатов лечения.

Чаше гиперэкспрессия HER-2/neu наблюдается у молодых пациенток (Keshgegian A. A., 1995). Опухоли с гиперэкспрессией белка значительно чаще имеют инфильтративное строение и высокую степень злокачественности (Keshgegian A. A., 1995; Ridolfi R. L., 2000). В некоторых исследованиях гиперэкспрессия HER-2/neu чаще наблюдалась в опухолях большого размера (Aziz S. A., 2001; Pierce L. J., 1994).

Некоторые авторы отмечают значимую корреляцию между уровнем HER-2 и наличием и количеством пораженных лимфоузлов (Aziz S. A., 2001; Gusterson B. A., 1992; Pierce L. J., 1994). При наличии метастазов рака в регионарные лимфатические узлы

гиперэкспрессия белка HER-2/neu выявляется в 38% случаев (по сравнению с 18,5% при отсутствии измененных периферических лимфатических узлов) (Seshadri R., Matthews C., Dobrovic A., Harsfall D. J., 1989).

На сегодняшний день изучению влияния уровня HER-2/neu на эффективность лечения и прогнозу при раке молочной железы посвящены более 200 исследований, включивших более 20000 пациенток, однако до настоящего времени нет единого мнения о роли этого белка в предсказании эффективности различных видов терапии (Ross J. S., 1999).

Нами обследованы 356 больных раком молочной железы, у которых были определены гормональный статус (эстрогены/прогестерон), HER-2/neu и другие прогностические факторы. Среди них положительный статус по HER-2/neu был у 88 пациенток, отрицательный — у 268. Это позволило выбрать оптимальные методы лечения для каждой пациентки в зависимости от того или иного прогностического фактора. Неoadъювантную химиотерапию получили 33 пациентки, лучевую терапию (послеоперационную) 152, адъювантную химиотерапию 286, гормональную терапию 101. Исследование продолжается.

Опухолевое поражение костного мозга у больных раком молочной железы

В. В. РОДИОНОВ, С. В. ПЕТРОВ, Э. Т. РАХМАТУЛЛИНА, А. В. СУЕТИН.

Ульяновский областной клинический онкологический диспансер,
Клинический онкологический диспансер МЗ РТ.

Наиболее часто рак молочной железы (РМЖ) метастазирует в кости. Именно эта опухоль дает 70% всех костных метастазов при онкологических заболеваниях [2, 3, 4, 6, 8]. По данным I. Diel (1996) костные метастазы наиболее часто проявляются следующими симптомами: боль (50-90%), патологические переломы (10-40%), компрессия спинного мозга (<10%), гиперкальциемия (10-20%) и канцеромиеломатоз (<10%) [7]. Наименее изученными и наиболее интересными в теоретическом плане являются вопросы метастатического поражения костного мозга. Механизмы взаимосвязи между метастатическим поражением костного мозга и костной системы окончательно не определены. Метастазы распространяются преимущественно по оси скелета, что в основном отражает особенности распределения красного костного мозга. Считается, что клетка, попавшая в капилляры костного мозга, может легко мигрировать в костную ткань в связи с отсутствием базальной мембраны в этих капиллярах [5]. Таким образом, можно предпо-

ложить, что, с одной стороны, метастазы в костный мозг являются этапом костного метастазирования, а с другой стороны, своевременная диагностика и лечение канцеромиеломатоза позволит предотвратить развитие костных метастазов.

Проблему метастазов в костный мозг необходимо рассматривать в плане микрометастазов, которые протекают бессимптомно и диагностируются с помощью методов иммуногисто- или цитохимии; а также в плане макрометастазов, которые имеют манифестирующую клинику и выявляются с помощью обычной микроскопии. К сожалению, в доступной нам литературе мы не смогли найти симптомокомплекс, ассоциированный с поражением костного мозга макрометастазами. Еще больше «белых пятен» связано с обнаружением микрометастазов в костном мозге. Основным и наиболее широко распространенным методом обнаружения метастатического поражения костного мозга является цитологический. Исследование мазков костного мозга

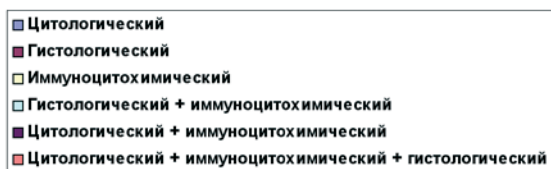
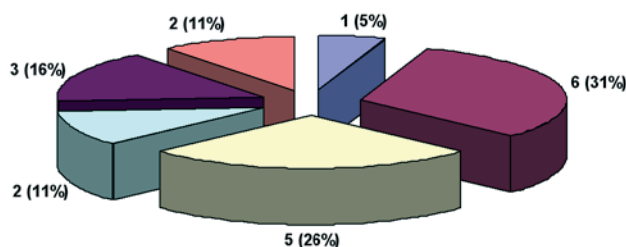


Рис. 1.
Методы диагностики микрометастазов в костный мозг у больных раком молочной железы.

Таблица 1

Показатели общего анализа крови у больных с наличием и отсутствием микрометастазов в костный мозг

Показатель	КМ- (n=31)	КМ+ (n=19)	p
Гемоглобин, г/л			0,047
норма (115-145)	27 (87,1%)	12 (63,2%)	
анемия (<115)	4 (12,9%)	7 (36,8%)	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л			0,564
норма (4,0-8,8)	25 (80,6 %)	14 (73,7%)	
лейкопения (<4,0)	6 (19,4%)	5 (26,3%)	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л			0,065
норма (180-320)	2 (6,5%)	0	
тромбоцитопения (<180)	29 (93,5%)	19 (100%)	
СОЭ, мм/час			<0,001
<30	20 (64,6%)	2 (10,5%)	
≥30-39	11 (35,4%)	17 (89,5%)	

Примечание:

КМ- — отсутствие микрометастазов в костный мозг;
КМ+ — наличие микрометастазов в костный мозг.



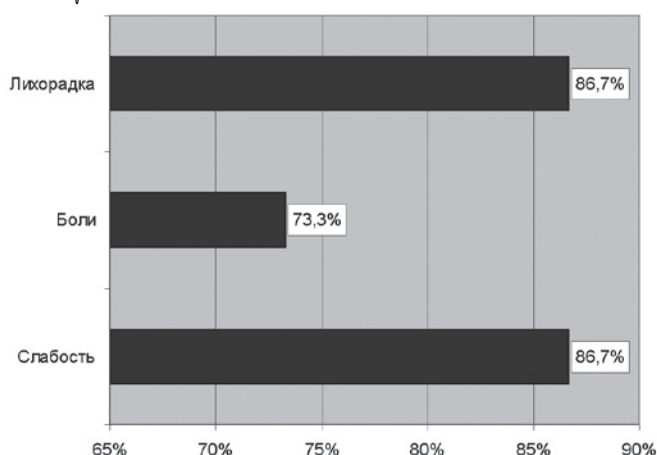


Рис. 2. Клинические проявления у больных раком молочной железы с метастазами в костный мозг.

на светооптическом уровне позволяет обнаружить раковые клетки лишь при их достаточно большом количестве. Единичные же метастатические клетки методом световой микроскопии обнаружить сложно или невозможно. Повышение чувствительности выявления микрометастазов в костный мозг достигается при использовании, прежде всего, иммуноцитологического метода с использованием моноклональных антител [1, 9, 10, 11]. Какова диагностическая ценность данного метода? Увеличивается ли информативность при комплексном использовании нескольких диагностических методов? Есть ли косвенные клинические и лабораторные признаки, позволяющие заподозрить метастатическое поражение костного мозга?

Для того, чтобы попытаться ответить на поставленные вопросы, мы провели собственное исследование.

В исследование, посвященному микрометастазам в костный мозг, было включено 50 пациенток. От общего числа больных метастатический процесс диагностировался у 37 пациенток (74%), местнораспространенный — у 13 (26%). Костный мозг исследовался с помощью цитологического, гистологического и иммуноцитохимического методов (ИЦХ). В случае обнаружения с помощью ИЦХ микрометастазов в костный мозг, в опухолевых клетках дополнительно определялись рецепторный статус (эстрогеновые и прогестероновые рецепторы) и пролиферативная активность с использованием иммуногистохимического маркера Ki-67.

Таблица 2

Средние значения показателей общего анализа крови у больных с микрометастазами и макрометастазами в костный мозг

Показатель (средний)	Микрометастазы (n=19)	Макрометастазы (n=15)	p
Гемоглобин, г/л	121,5 (112,6 130,4)	90,2 (78,7 101,7)	0,0002
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,6 (4,7 6,5)	4,7 (3,8 5,6)	0,206
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	193,2 (176,2 210,2)	158 (134,8 181,2)	0,023
СОЭ, мм/час	51,7 (44,2 59,2)	63,4 (57,8 69)	0,021

От общего числа больных, включенных в исследование, микрометастазы в костный мозг были обнаружены у 19 (38%) пациенток. Наиболее часто опухолевое поражение костного мозга диагностировалось с помощью иммуноцитохимического метода — у 12 пациенток из 19. С использованием гистологического метода микрометастазы в костный мозг выявлены у 10 больных, а с помощью цитологического — у 5. Как ни странно, комбинация различных методов диагностики не повысила вероятность обнаружения микрометастазов в костном мозге — только у 2 больных (10,5%) опухолевое поражение было выявлено как при ИЦХ, так и при гистологическом исследовании, у 3 (15,8%) — одновременно с помощью цитологического и ИЦХ, у 2 (10,5%) — с использованием всех трех диагностических методов. В тоже время как гистологический и иммуноцитохимический методы в самостоятельном варианте показали достаточно высокую информативность. С помощью этих методов микрометастазы в костный мозг были диагностированы у 6 (31,6%) и 5 (26,3%) пациенток соответственно (рис. 1).

Из 12 больных, у которых микрометастазы в костный мозг были обнаружены с помощью ИЦХ, во всех случаях опухолевые клетки были рецептор-негативными и имели низкую экспрессию антигена Ki-67.

В структуре метастазирования у пациенток без микрометастазов в костный мозг метастазы в кости диагностировались практически у половины больных (45%), в то время как в группе с микрометастазами поражение скелета встречалось более чем у 2/3 пациенток (76,5%). Обращает на себя внимание тот факт, что микрометастазы в костный мозг были диагностированы у 4 из 15 больных с неместными метастазами (26,7%). Наиболее редко (в 2 случаях из 19) метастазы в костный мозг выявлялись у больных с местнораспространенным РМЖ.

В процессе нашей работы мы попытались выяснить, влияют ли микрометастазы на функцию костного мозга. В этих целях был проведен анализ периферической крови у больных, включенных в исследование (табл. 1).

Проведенный анализ показал, что метастатическое поражение костного мозга сопровождается подавлением красного ростка кроветворения ($p < 0,05$) и не влияет на гранулоцитарный и тромбоцитарный ростки, что подтверждают показатели гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов. Анемия в группе микрометастазов встречалась почти в 2 раза чаще, чем в контрольной группе. Обращает на себя внимание высокостатистическое увеличение СОЭ в группе больных с микрометастазами в костный мозг ($p < 0,001$). Средний показатель СОЭ в группе больных без микрометастазов в костный мозг составил 23,5 мм/час (17,5; 29,5), в то время как в группе с метастатическим поражением костного мозга этот показатель достигал 51,7 мм/час (44,2; 59,2) ($p < 0,001$).

При отсутствии известных методологических подходов мы решили исследовать костный мозг у больных, которые имели специфическую симптоматику. Таким образом, нами была сформирована группа больных с макрометастазами в костный мозг, которая насчитывала 15 пациенток, страдающих РМЖ. На момент обследования все пациентки имели генерализованный процесс: у 2 была диагностирована IV стадия заболевания, в то время как у 13 — произошло прогрессирование радикально пролеченного ране РМЖ.

У всех больных присутствовали те или иные симптомы: немотивированная резкая слабость, мигрирующие боли по костям скелета, повышение температуры тела до 37,5–38 °C (рис 2).

Согласно дизайну исследования, мы сравнили группы больных раком молочной железы с микрометастазами и макрометастазами в костный мозг. Мы выяснили, что возраст пациенток, степень злокачественности первичного опухолевого очага, менструальная функция и среднее время до прогрессирования не оказывали существенного влияния на степень поражения опухолевым процессом костного мозга ($p > 0,05$). Одинаковой оказалась и структура метастазирования в обеих группах. Вместе с тем, имелось статистически достоверное снижение уровня гемоглобина, тромбоцитов, а также увеличение СОЭ у больных с макрометастазами в костный мозг по отношению к пациенткам, у которых были диагностированы микрометастазы ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таким образом, микрометастазы в костный мозг у больных раком молочной железы диагностируются достаточно часто (38%). Иммуноцитохимический и гистологический методы информативность которых составляет 63,2% и 57,9% соответственно являются ведущими в диагностике микрометастазов в костный мозг. Макрометастазы в костный мозг сопровождаются специфическим симптомокомплексом, включающим в себя: немотивированную резкую слабость, мигрирующие боли по костям скелета, повышение температуры тела до 37,5–38 °C, снижение уровня гемоглобина, тромбоцитов, а также увеличение СОЭ.

ЛИТЕРАТУРА

- Берензон Д. Г., Колосков А. В., Тарасов В. А. Поражение костного мозга при солидных опухолях. / Д. Г. Берензон, А. В. Колосков, В. А. Тарасов // Гематол. и трансфузиол. — 2000. — Т. 45, № 5 — С. 35–37.
- Дистанционная гамма-терапия в комплексном лечении костных метастазов рака молочной железы. / М. А. Волкова [и др.] // Мед. радиология. — 1979. — № 6. — С. 23–28.



3. Камчатова Н. А. Комплексное лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости: дисс. к.м.н. / Н. А. Камчатова. — М., 1980. — 170 с.

4. Модников О. П. Костные метастазы рака молочной железы (патогенез, клиника, диагностика и лечение). / О. П. Модников, Г. А. Новиков, В. В. Родионов. — М., 2001. — 256 с.

5. Рак молочной железы. Микрометастазы в костный мозг. / О. В. Крохина [и др.] // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина — 2002. — № 3. — С. 15-20.

6. Coleman R. E. The clinical course of bone metastases from breast cancer. / R. E. Coleman, R. D. Rubens // Brit. J. Cancer. — 1987. — Vol. 55. — P. 61-66.

7. Diel I. J. Bisphosphonates in the antioestolytic therapy of metastatic breast cancer. / I. J. Diel, E. F. Solomayer // Zentralbl. Gynakol. — 1996. — Vol.

118. — P. 1-5.

8. Hoskin P. J. Scientific and clinical aspects of radiotherapy in the relief of bone pain. / P. J. Hoskin // Cancer Surveys. — 1988. — Vol. 7. — P. 69-86.

9. Funke I. Meta-Analyses of Studies on Bone Marrow Micrometastases: An Independent Prognostic Impact Remains to Be Substantiated. / I. Funke, W. Schraut // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16. — P. 557-566.

10. Redding W. H. Detection of micrometastases in patients with primary breast cancer. / W. H. Redding, R. C. Coombes, P. Monaghan // Lancet. — 1983. — Vol. 2. — P. 271-274.

11. Ridell B., Landys K. Incidence and histopathology of metastases of mammary carcinoma in biopsies from the posterior iliac creast. / B. Ridell, K. Landys // Cancer. — 1979. — Vol. 44. — P. 1782-1788.

Хирургическая реабилитация больных раком молочной железы

Р. И. КОЧЕТКОВ, С. В. КОЗЛОВ, В. Н. САВЕЛЬЕВ, А. Н. КУЛЬКА.

Самарский областной онкологический диспансер.

На современном этапе в практической онкологии стали широко использоваться методы пластической хирургии, позволяющие восстанавливать значительные деформации тканей, возникшие в результате радикального удаления опухоли. Это особенно важно у больных раком молочной железы (РМЖ), так как полная или частичная потеря органа кроме физических нарушений приводит к развитию тяжелых психоэмоциональных синдромов, значительно ухудшающих качество жизни пациентов.

Цель работы: реабилитация больных раком молочной железы путем выполнения реконструктивно-пластических операций (РПО).

В основу данной работы легли результаты реконструктивно-пластических операций у 67 больных РМЖ, получавших комплексное и комбинированное лечение в областном онкологическом диспансере в период 1998-2004 гг.

Выбор способа реконструкции молочной железы зависел от плана онкологического лечения, конституционально-физиологических особенностей пациенток (объем молочных желез, выраженность птоза, развитие подкожно-жировой клетчатки, наличие послеоперационных рубцов на передней брюшной стенке и т.д.).

Восстановление молочной железы нижним эпигастральным кожно-подкожно-мышечным (ТРАМ) лоскутом на контрлатеральной мышечной ножке произведено у 17 больных (у 15 — одновременно с мастэктомией, из них у 7 после кожно-сберегающего варианта, у 2 пациенток — отсроченно, спустя 2 и 4 года после мастэктомии). У 5 пациенток после радикальной резекции молочной железы и у 1 после мастэктомии был использован торакодорзальный лоскут (ТДЛ). Расщепленный лоскут,

взятый по оригинальной методике (заявка на патент № 98109535 от 12.05.1998) из противоположной молочной железы, применялся в случае значительных размеров последней (7 пациенток). Это, помимо восстановления объема утраченной железы, позволяло провести одновременную коррекцию контрлатеральной молочной железы. В случае невозможности выполнения реконструкции молочной железы собственными тканями коррекция мастэктомического дефекта осуществлялась путем установки экспандера с последующей заменой его на эндопротез.

Распределение больных по способу пластики молочной железы, количеству, стадии РМЖ, методам неоадьювантного, адьювантного лечения представлены в таблице 1.

Предоперационная подготовка включала назначение препаратов, улучшающих микроциркуляцию, реологические свойства крови и коррекцию сопутствующей патологии. Накануне операции в случае использования ТРАМ-лоскута производился забор аутокрови в объеме до 500 мл.

Разметку и забор лоскутов производился по стандартной методике с обязательным восстановлением ретромаммарной складки. Дефект в апоневрозе прямой мышцы живота ушивали отдельными узловыми швами. У 6 последних пациенток производилась комбинированная пластика апоневроза передней брюшной стенки по методике, разработанной в отделении (суть методики в выкраивании П-образного лоскута из переднего листка апоневроза контрлатеральной прямой мышцы живота, последующем его перемещении, вшивании в зону дефекта и укреплении поверх полипропиленовой сетки). Стремление уменьшить возможные осложнения химиолучевого лечения и улучшить кровоснабжение ТРАМ-лоскута на мышечной ножке привело к созданию способа лечения рака молочной железы, заключающегося в перевязке нижних эпигастральных сосудов до неоадьювантного химиолучевого лечения и выполнении реконструктивной операции через 21-28 дней одномоментно с мастэктомией. Для сокращения времени оперативное вмешательство проводилось двумя бригадами.

В послеоперационном периоде в течение 1-2 суток назначали постельный режим, инфузионную терапию дезагрегантами до 5 суток, антибиотики широкого спектра действия. Дренажи из брюшной стенки удаляли на 3-4-е сутки, из грудной стенки — по мере уменьшения лимфоореи. Ежедневно осуществлялся визуальный и УЗИ (по показаниям) контроль за состоянием лоскута. УЗИ-критериями жизнеспособности лоскута считаем наличие сохраненной архитектоники тканей, прослеживаемый кровоток в режиме доплер-сканирования, отсутствие инфильтрации лоскута или образования в нем полостей.

Эндопротезирование («Eurosilicon, McGhan, Mentor») выполнялось по стандартным методикам

Таблица 1

Распределение больных по способу пластики, количеству, стадии РМЖ, методам неоадьювантного, адьювантного лечения

Способ пластики	Кол-во	Стадия	Неoadьювантное		Адьювантное	
			ДГТ	ПХТ	ДГТ	ПХТ
Аутотрансплантат						
ТРАМ-лоскут						
1. На мышечной ножке	17	T1-3N0-2	15	4		16
2. Свободный	3	T1-2N0-1	2	1		2
Торакодорзальный лоскут (ТДЛ)	6	T1-2N0-1			5	3
Лоскут из контрлатеральной молочной железы	5	T1-2N0-2	5	2		5
Аллотрансплантат						
Экспандер + эндопротез	8	T1-2N0-1	4	1		2
Комбинированный						
ТДЛ с эндопротезом	28	T1-2N0-1	17	3		19

