

позволяет избежать послеоперационной лимфореи.

Наиболее оптимально пересекать пищевод и блуждающие нервы ниже бифуркации трахеи, после отхождения от блуждающих нервов бронхиальных ветвей, что позволяет избежать нарушения функции легких в послеоперационном периоде. Пересечение пищевода на этом уровне помогает идентифицировать лимфатические узлы, лежащие около возвратных нервов без их повреждения.

Итак, правый возвратный гортанный нерв крайне редко может быть поврежден при выделении пищевода, так как расположен в области купола плевры, на нижней поверхности правой подключичной артерии и хорошо визуализируется подплеврально. Повреждение левого возвратного нерва, огибающего дугу аорты, чаще происходит в трахеопищеводной борозде. Мы считаем, что диссекция пищевода по задней его стенке, между ним и позвоночником наименее травматична.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия пищевода: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. - 352 с: ил. ISBN 5-225-04569-3.

2. Дворецкий С.Ю., Левченко Е.В., Карачун А.М., Хандогин Н.В. Минимально-инвазивная эзофагэктомия в хирургическом лечении рака пищевода. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2015;174(5):108-114.

3. Франтзайдес К. Лапароскопическая и торакокопическая хирургия. Практическое руководство по применению лапароскопических и торакокопических технологий. СПб.: «Бином», Невский диагност, 2000.

ДИНАМИКА ИММУНОФЕНОТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Хоров А.О., Грек Н.И.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему остается одной из наиболее часто встречающихся онкопатологий во многих странах мира, включая Республику Беларусь.

Рак молочной железы – это группа гетерогенных опухолей разных биологических подтипов, которые различаются по ответу на терапию и по прогнозу, что усложняет адекватное лечение. В наше время для выбора оптимальной лечебной тактики и адекватной медикаментозной терапии обязательным является установление иммунофенотипа опухоли. По рекомендациям American Society of Clinical Oncology для определения опухолевых маркеров при РМЖ от 2007 года необходимым считается определение уровня экспрессии эстрогеновых, прогестероновых рецепторов, наличие гиперэкспрессии/амплификации Her-2/neu и пролиферативного

индекса Ki-67[1]. На практике стандартом является иммуногистохимическое исследование опухоли до начала лечения, но нередко фенотип опухоли на разных стадиях ее генеза отличается. Изменение уровня экспрессии рецепторов опухоли может быть настоящим биологическим феноменом или результатом ошибочного выполнения исследований. Биологическими причинами называют дрейф генов, селекцию клонов клеток, гетерогенность опухоли и повреждение генного аппарата клетки внешними агентами, например, химиопрепаратами, гормонотерапией или таргетными телами [2].

Цель: оценить динамику изменения ряда молекулярно-генетических параметров РМЖ (уровня экспрессии рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR), HER-2/neu-рецепторов, уровня маркера Ki-67) в процессе предоперационной терапии.

Материалы и методы. В исследование была включена 71 пациентка с первичным РМЖ (IВ–III стадия), получившая специальное лечение в онкологических отделениях № 2 и № 4 УЗ «Гродненская областная клиническая больница» в период с 2015 по 2017 год. Всем пациенткам перед хирургическим вмешательством проводилась неoadьювантная полихимиотерапия (НПХТ) по схеме CAF с интервалом 3-4 недели. Клинические результаты лечения оценивали суммарно по критериям RECIST 1.1. Клинический материал изучался ретроспективно. Проводилась оценка и сравнение гистологических препаратов опухоли из трепанобиоптатов, взятых до начала лечения, и непосредственно из операционного материала, полученного после завершения НПХТ. Морфологическое исследование опухоли выполнено по стандартным методикам для РМЖ. Изучена степень посттерапевтических изменений (ПТИ) в опухолевой ткани в соответствии с адаптированной классификацией Лавниковой– Miller – Payne.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием MicrosoftExcel 2013, пакета программ «Statistica» 6.0. для Windows (StatSoft, Inc., США).

Результаты и их обсуждение Клиническая оценка эффективности неoadьювантного лечения по критериям RECIST 1.1 показала, что полный регресс опухоли выявлен у 23 пациенток (32,4%), частичный регресс у 24 пациенток (33,8%) и стабилизация заболевания у 24 пациенток (33,8%). Прогрессирование опухолевого роста во время лечения не наблюдалось. В целом объективный ответ (сумма полной и частичной регрессии опухоли) составил 66,2%.

Предоперационная терапия индуцировала проявления лечебного патоморфоза разной степени выраженности у 100% пациенток. При этом ПТИ 0 степени наблюдался у 1 пациентки (1,4%), I-II степени у 46 (64,8%), III степени у 11 (15,5%) и IV степени (полный лечебный патоморфоз) у 13 (18,3%).

Согласно молекулярно-генетической классификации рака молочной железы от XIII Международной конференции по адьювантной терапии РМЖ в Санкт-Галлене, принятой в 2013 году [3], мы выделили 5 молекулярных подтипов рака молочной железы до начала лечения: люминальный-A подтип (ER+/PR+/HER2-/Ki-67: низкий) у 15 пациенток (21,1%), люминальный-B

HER2-негативный (ER+/PR- или низкий/HER2-/Ki-67: высокий) у 8 пациенток (11,3%), люминальный-B HER2-позитивный (ER+/PR: любой/HER2+++/Ki-67: любой) у 13 пациенток (18,3%), HER2-обогащенный (не люминальный: ER-/PR-/HER2+++)) у 10 пациенток (14,1%) и тройной негативный подтип (ER-/PR-/HER2-) у 21 пациентки (29,6%). У 4 пациенток (5,6%) не был определен иммуногистохимический статус опухоли из-за недостаточного количества гистологического материала. При анализе молекулярно-генетических параметров в группе исследования преобладали пациентки с трижды негативным молекулярным подтипом РМЖ (29,6%).

В 2006 году были опубликованы данные научного поиска влияния неоадьювантной терапии на стероидные рецепторы РМЖ. По результатам исследования изменения были выявлены в 25% срезов, из них приблизительно в 48% случаев была выявлена реверсия ER и PR с положительных на отрицательные [2]. В нашем исследовании до начала лечения в опухолях в равном соотношении наблюдались варианты как с положительным, так и с отрицательным рецепторным статусом стероидных гормонов: ER(+) у 35 пациенток (49,3%), ER(-) – у 32 (45,1%), PR(+) – у 34 (47,9%) и PR(-) – у 33 (46,35%). После курсов НПХТ в опухолях, в сравнении с исходными данными, значимых изменений не выявлено. Так, ER(±) статус опухоли был определен у 33 пациенток (46,5%), ER(-) у 25 (35,2%), и у 13 пациенток (18,3%) наблюдался полный лечебный патоморфоз. Значимой потери прогестеронового статуса не было: PR (+) у 36 пациенток (50,7%), PR(-) у 22 (31%) и у 13 (18,3%) – полный лечебный патоморфоз.

Научно значимым является вопрос, как влияет НПХТ на статус эпидермального фактора роста. Согласно одному из исследований в 30% случаев определялось минимальное изменение экспрессии Her-2/neu, а в 10% – полное изменение статуса с положительного на отрицательный [2]. Перед началом лечения у всех пациенток был изучен HER-2/neu-статус опухолей. Уровень экспрессии HER-2/neu (3+) в первичных опухолях составил 33,8% случаев (24 пациентки), а количество случаев HER-2/neu-негативных опухолей – 66,2% (47 пациенток). Также после НПХТ был определен HER-2/neu-статус опухолей, у 16 пациенток (22,5%) выявлены HER-2/neu-позитивные опухоли, у 42 (59,2%) – HER-2/neu-негативные и у 13 пациенток (18,3%) наблюдался полный лечебный патоморфоз. Таким образом, нами выявлено влияние индукционной лекарственной терапии на экспрессию рецепторов HER-2/neu в опухолях.

При оценке уровня маркера Ki-67 в первичных опухолях до начала неоадьювантного лечения установлено, что индекс пролиферации был достаточно высок. Так, индекс Ki-67 у 63 пациенток (у 8 человек индекс пролиферации не был определен из-за недостаточного количества опухолевого материала) колебался от 0% до 80% (в среднем 30,7%). В соответствии с рекомендациями M.D. Fitzgibbonsetal (2000) [4], пролиферативная активность более чем в 20% опухолевых клеток рассматривается как крайне неблагоприятный фактор. Установленный нами средний уровень Ki-67 свыше 30% свидетельствует о высокой интенсивности пролиферативных процессов в

опухолевой ткани у пациенток, включенных в исследование. Литературные данные говорят о том, что большой пул пролиферирующих злокачественных клеток в опухоли всегда коррелирует с агрессивным течением РМЖ и его плохим прогнозом [4]. После проведенного неоадьювантного лечения нами выявлено значительное снижение индекса пролиферации (до 20%) в опухолях пациенток обеих групп. Таким образом, среднее значение Ki-67 в опухолевой ткани в группе исследования уменьшилось на 10,7% по сравнению с исходным, что свидетельствует об эффективности лечения. Полученный результат подтверждается мнением других авторов, которые изменения пролиферативной активности клеток опухоли под действием противоопухолевой терапии рассматривают как объективный фактор оценки эффективности неоадьювантного лечения. А. Т. Tanei и R.L. Jones et. al. считают, что снижение пула пролиферирующих клеток является неоспоримым признаком успешности примененной схемы индукционного воздействия на опухоль при лечении РМЖ [4].

Выводы:

По данным нашего исследования у пациенток с РМЖ после предоперационных курсов полихимиотерапии в опухолях не происходило изменений гормонального статуса, статус Her2/neu после противоопухолевой терапии практически не изменялся, однако, уровень Ki-67 снизился. Таким образом, наиболее информативным для оценки эффекта неоадьювантной терапии при РМЖ является динамика индекса пролиферации Ki-67.

При анализе молекулярно-генетических параметров в группе исследования преобладали пациентки с трижды негативным молекулярным подтипом РМЖ (29,6%). Полученные нами результаты совпадают с мировыми данными. Послеоперационный материал пациенток, которым было проведено неоадьювантное лечение, имеет разные показатели биологической активности. Клиническое значение такого феномена обусловлено возможным его влиянием на дальнейшую тактику ведения пациентов благодаря широкому внедрению в клинику современных медикаментозных методов лечения (химиотерапии, гормонотерапии и терапии таргетными препаратами). Все больше данных говорят о том, что каждый новый виток развития опухолевой ткани следует исследовать с помощью иммуногистохимических методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer / Journal of Clinical Oncology. – Vol. 25, No 33 (November 20), 2007. – P. 5287–5312.
2. Бондаренко И.Н., Завизион В.Ф., Куник А.В. [и др.] Динамика иммунофенотипа рака молочной железы в процессе лечения // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XI междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск: СибАК, 2012.
3. Лекарственная терапия рака молочной железы. Под ред. Переводчиковой Н.И., Стениной М.Б. – М.: Практика, 2014. – 284 с.
4. Prognostic factors in breast cancer / M.D. Fitzgibbons [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2000. – Vol. 124. – P. 966–978.