

На правах рукописи

Андреяшкина Ирина Ивановна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
С МЕТАСТАЗАМИ В ЛЕГКИЕ С УЧЕТОМ ФАКТОРОВ
ПРОГНОЗА**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Ростов-на-Дону, 2012

РАБОТА ВЫПОЛНЕНА НА КАФЕДРЕ ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ХИРУРГИИ И ОНКОЛОГИИ
ГОСУДАРСТВЕННОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. В.И.РАЗУМОВСКОГО МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РФ» (РЕКТОР – В.М.ПОПКОВ).

Научный консультант –

д.м.н., профессор
Плохов Владимир Николаевич

Официальные оппоненты:

Владимирова Любовь Юрьевна
д.м.н., профессор, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, руководитель отделения общей онкологии и химиогормонотерапии

Огнерубов Николай Алексеевич
д.м.н., профессор, ГОУ ВПО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина» Минздравосцразвития России, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с диагностикой

Вельшер Леонид Зиновьевич
д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии

Ведущая организация –

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения и социального развития России

Защита диссертации состоится «___» _____ 2013 г. в ___ часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д.208.083.01 при ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (344037, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, 63).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России.

Автореферат разослан «___» _____ 2013 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций,
д.м.н., профессор

В.В. Позднякова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Широкое внедрение комплексных методов лечения онкологических заболеваний способствует улучшению показателей выживаемости при различных локализациях злокачественных новообразований. Одним из факторов, резко ухудшающих прогноз после проведенного лечения, служит появление отдаленных метастазов (Чиссов В.И. и соавт., 2012).

Легкие – это орган, где наиболее часто появляются метастазы различных злокачественных опухолей. Метастатическое поражение легких чаще связано с гематогенным распространением процесса (Давыдов М.И. и соавт., 2011). Данные о частоте легочных метастазов при раке молочной железы в литературе противоречивы. Частота метастазирования в легкие при раке молочной железы составляет 29,4% (Аксель Е.М. и соавт., 2012).

Лечение больных диссеминированным раком молочной железы представляет одну из наиболее сложных проблем клинической онкологии. Совершенствование лекарственного лечения не сопровождается снижением смертности в популяции от этой патологии. Средняя продолжительность жизни пациенток с момента выявления метастазов по-прежнему не превышает 3 лет, при этом более 5 лет живет 25–30%, более 10 лет – 10% больных (Переводчикова Н.И., 2012). У больных раком молочной железы с метастазами в легкие особенно актуальным является определение гормональной и лекарственной чувствительности опухолей для индивидуального подбора схем терапии. План лечения пациентов метастатическим раком молочной железы представляется как оптимальное применение всех лечебных воздействий для достижения максимального паллиативного эффекта и отсрочки прогрессирования заболевания и смерти, по возможности с минимальным токсическим эффектом (Тюляндин С.А. 2011).

В данном исследовании предложена математическая модель прогнозирования метастазирования рака молочной железы в легкие и пятилетней

выживаемости, основанный на многофакторном анализе влияния параметров опухоли и организма на процесс диссеминации в легкие, а также индивидуальный подбор методов лечения.

Цель исследования повышение эффективности лечения рака молочной железы с метастазами в легкие путем дифференцированного применения методов противоопухолевой терапии на основе создания математической модели прогнозирования метастазирования в легкие и пятилетней выживаемости.

Задачи исследования:

1. Определить комплекс факторов прогноза метастазирования рака молочной железы в легкие.
2. Оценить влияние параметров опухоли и организма на интервал времени до метастазирования рака молочной железы в легкие.
3. Изучить эффективность и обоснованность показания к применению различных схем химиотерапии и гормонотерапии у больных раком молочной железы с метастазами в легкие, с учетом факторов прогноза пятилетней выживаемости.
4. Оценить роль хирургического лечения солитарных метастазов в легкие в комплексном лечении у больных раком молочной железы.
5. Исследовать показатели гормонов гипоталамо-гипофизарной системы, опухолевых маркеров – СА 15-3, РЭА на различных этапах течения опухолевого процесса и их изменение под влиянием проводимой терапии.
6. Выявить прогностическую значимость ряда показателей гипоталамо-гипофизарной системы и возможность их применения в мониторинге больных раком молочной железы с метастазами в легкие.
7. Изучить иммунный статус и коагуляционный гемостаз больных раком молочной железы на различных этапах метастазирования в легкие.
8. Создать алгоритм прогнозирования метастазирования рака молочной железы в легкие и пятилетней выживаемости в данной группе больных по отличительным параметрам опухоли и организма.

Научная новизна работы состоит в том, что впервые проведена комплексная оценка клинических, морфологических, гормональных, иммунологических факторов у больных раком молочной железы с метастазами в легкие. Выявлены особо значимые факторы для определения прогноза метастазирования в легкие и пятилетней выживаемости в данной группе больных, основанные на отличительных биологических особенностях опухоли и организма. Дана количественная оценка степени выраженности каждого из данных факторов.

В работе на основании собственного клинического материала изучено влияние параметров опухоли и организма на интервал времени метастазирования рака молочной железы в легкие. Впервые предложена модель многоступенчатого алгоритма выбора оптимального лечения рака молочной железы с метастазами в легкие. Показаны возможности индивидуального подхода к планированию лечения больных раком молочной железы с метастазами в легкие по результатам пятилетней выживаемости.

Впервые при динамическом наблюдении и на фоне проводимого лечения выявлена прогностическая значимость уровня гормонов гипоталамо-гипофизарной системы и их взаимосвязи с маркерами опухолевого процесса, иммунологические показатели у больных раком молочной железы с метастазами в легкие.

В работе впервые предложен алгоритм прогнозирования метастазирования в легкие и пятилетней выживаемости при раке молочной железы с метастазами в легкие по биологическим параметрам опухоли и организма. Выявленные благоприятные и неблагоприятные факторы риска метастазирования рака молочной железы в легкие, позволяют обеспечить превентивность проводимого лечения у больных раком молочной железы.

Внедрение результатов исследования. Полученные научные данные внедрены в практическое здравоохранение. Результаты исследования используются в работе онкологического отделения клиники факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения и социального развития России, городского и областного онкологических диспансеров г. Саратова.

Основные положения диссертации включены в курс лекций для студентов 5-х курсов медицинского университета и слушателей факультета постдипломной подготовки по специальности «Онкология».

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Прогноз метастазирования рака молочной железы в легкие зависит от комплекса факторов, характеризующих биологические особенности опухоли и организма.

2. Предложенный метод математического анализа позволяет прогнозировать метастазирование рака молочной железы в легкие и пятилетнюю выживаемость в данной группе больных и является патогенетически обоснованным подходом к выбору плана лечения.

3. Рациональность применения параметров, характеризующих состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, показателей иммунного статуса в мониторинге больных раком молочной железы с метастазами в легкие.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на III Международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы» (СПб., 2006), конференции «Онкология сегодня: успехи и перспективы». (Казань, 2006), VI Международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы» (2009), VII Всероссийском съезде онкологов «Современные технологии в онкологии». Москва 2009), V конференции молодых ученых (Томск, 2010), Всероссийской конференции «Новые технологии в диагностике и лечении рака молочной железы и меланомы кожи» (Москва, 2010), X Юбилейной окружной конференции молодых ученых «Наука и инновации XXI века» (Сургут, 2010), научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Саратов, 20011), заседании Саратовского областного общества онкологов (Саратов, 2011).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.12-«онкология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, конкретно пункту 3 паспорта научной специальности.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 78 научных работ, из них – 17 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 234 стр. машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 158 источников отечественной и 109 зарубежной литературы. Работа иллюстрирована 61 таблицей и 52 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материала, методов исследования и лечения

В основу работы положены данные клинических наблюдений 450 больных раком молочной железы, наблюдавшихся в ММУ «Городской онкологический диспансер» г. Саратова с 1994 по 2004 годы. Проведено проспективно-ретроспективное исследование по изучению клинικο-морфологических особенностей рака молочной железы с метастазами в легкие. В исследовании были рассмотрены две группы больных: основную группу составили 230 больных раком молочной железы с метастазами в легкие. Группа сравнения состояла из 220 больных раком молочной железы без отдаленных метастазов. Группа сравнения соответствовала основной группе по возрасту, размерам первичной опухоли, состоянию лимфатических узлов, применяемым методам лечения, на этапе выявления рака молочной железы и характеру сопутствующей патологии. Средний возраст больных составил $56,3 \pm 2$ г., у больных с солитарными метастазами – $57,6 \pm 2$ г., у больных с множественными метастазами – $49,2 \pm 2$. Большинство женщин было в пре- и постменопаузальном возрасте.

В зависимости от вышеперечисленных факторов и планировалось лечение, которое было комбинированным, комплексным или монологением. Преимущественно проводилось комплексное лечение у 62% больных, комбинированное лечение – 36,2%. Монологение было представлено во всех случаях хирургическим вмешательством (1,8%) с паллиативной целью.

С целью определения возможностей различных вариантов лечения больных раком молочной железы с метастазами в легкие из общего количества больных были выделены три основных подгруппы и подгруппы контроля.

Оценка эффективности проводимого лечения в каждой группе проводилась посредством оценки одногодичной и 5-летней выживаемости.

Первую основную подгруппу составили больные раком молочной железы с ранними метастазами в легкие, которым проводили полихимиотерапию с включением препарата группы таксанов, (n= 70).

Контрольную подгруппу для них составили пациентки, которым проводилась системная полихимиотерапия, включающая антрациклины, (n= 70).

Вторую основную подгруппу составили больные раком молочной железы с поздними метастазами в легкие (n=30), которым в качестве метода лечения применена гормонотерапия препаратом анастрозол. Контрольную подгруппу составили больные, получавшие тамоксифен, (n=30).

Третью подгруппу составили больные раком молочной железы с поздними метастазами в легкие, которым при выявлении солитарного метастаза в легкие проводилось оперативное лечение, с последующей гормонотерапией (n=30).

Данный этап исследования представлен на рисунке 1.

Все больные, которым применялась системная ХТ и гормонотерапия по основным прогностическим факторам, влияющим на выживаемость, были сопоставимы.

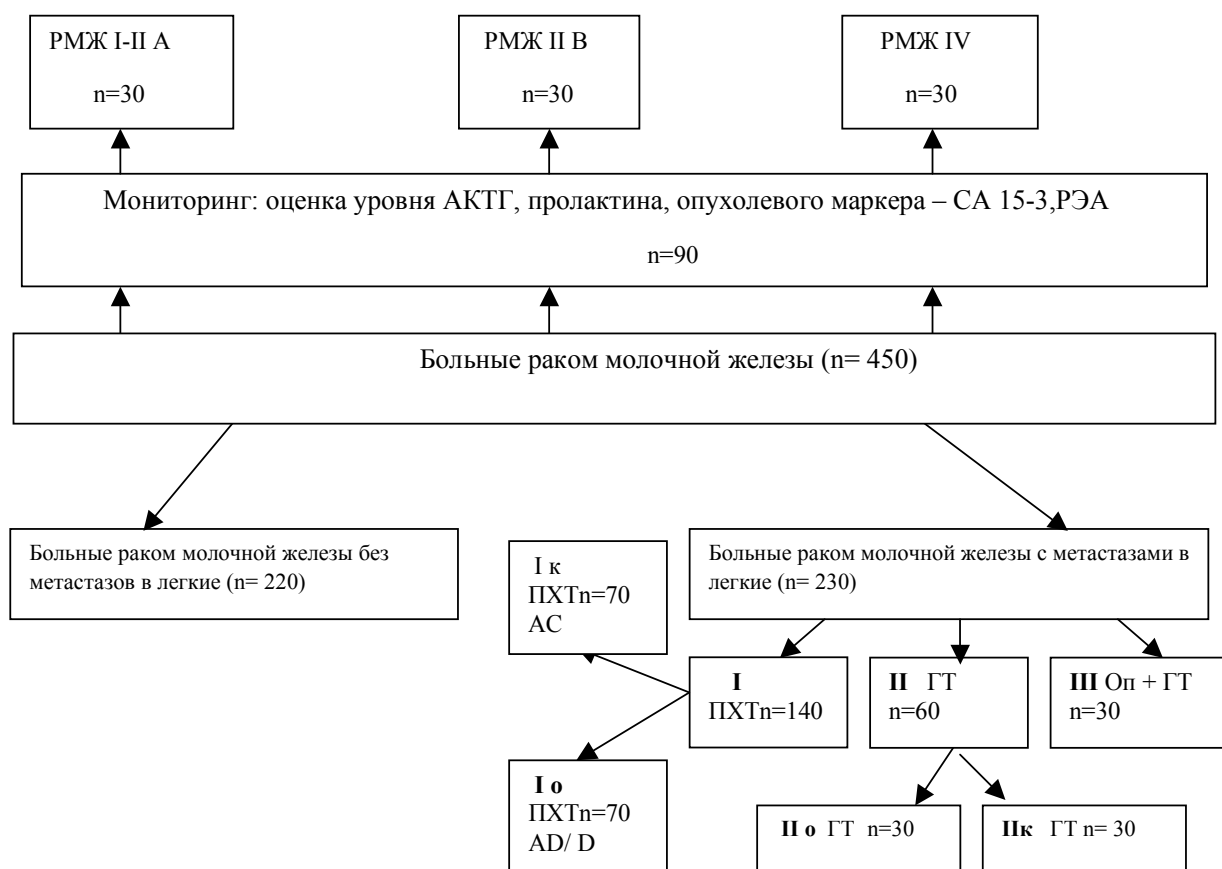


Рис. 1. Распределение больных РМЖ в зависимости от этапов исследования

Для **оценки токсичности** ХТ использовали критерии CTC-NCIC (Переводчикова Н.И., 2000).

Методы лечения

Системная химиотерапия проводилась по стандартным методикам. В первой основной подгруппе больных раком молочной железы с метастазами в легкие, схема лечения включала препарат группы таксанов, химиотерапия проводилась в двух режимах.

1-й: пациенты, получавших 6 циклов AD (доксорубицин – 50 г/м^2 в 1-й день, доцетаксел 75 мг/м^2 инфузия 1 час в 1-й день, перерыв 3 недели).

2-й: пациенты, получавшие доцетаксел (таксотер – 100 мг/м^2 , через 3 недели) в монорежиме.

В контрольной подгруппе пациенты, получали 6 циклов АС (доксорубицин + циклофосфан). Каждый цикл включает внутривенную

однократную инъекцию доксорубицина в дозе 60 мг/м² и циклофосфана в дозе 600 мг/м², каждый цикл повторялся через 21 день.

Вторая основная подгруппа: пациенты, получавшие анастрозол в дозе 1 мг в сутки в течение 1 года. Контрольную подгруппу составили пациенты, получавшие тамоксифен в дозе 20 мг в сутки в течение 1 года.

Третью подгруппу составили больные раком молочной железы с поздними метастазами в легкие, которым при выявлении солитарного метастаза в легкие проводилось оперативное лечение с последующей гормонотерапией: тамоксифен в дозе 20 мг в сутки.

Рентгенологическое исследование начинали с обзорной рентгенографии в двух проекциях (прямой и боковой), в последующем проводилась компьютерная диагностика, которую осуществляли с помощью компьютерного томографа Somaton CR фирмы Siemens.

Морфологическое исследование проводилось на амбулаторном и клинических этапах обследования. Для оценки динамики развития метастатического процесса, в работе применена система многоэтапной морфологической диагностики, разработанная в клинике.

Иммуногистохимическое исследование проводилось авидин-биотиновым методом.

В ходе исследования определяли рецепторный статус опухоли (РЭ и РП), HER 2neu, Ki 67, p 53.

Иммунологическое исследование проводилось с учетом степени выраженности показателей клеточного, гуморального звеньев иммунитета и общей неспецифической резистентности организма.

Лабораторная диагностика показателей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и показателей коагуляционного гемостаза и фибринолиза в сыворотке крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе фирмы Olympus AU680.

Опухолевые маркеры определяли иммунохемилюминесцентным методом с помощью автоматического анализатора ADVIA-CENTAUR фирмы Bayer (Германия).

Статистическую обработку проводили путем анализа историй болезни, и результаты проведенных исследований были занесены в специально созданную автоматизированную базу данных.

Критерием учета признаков явилось наличие признака и степень ее выраженности. Статистический анализ и графика выполнялись с помощью стандартного пакета прикладных программ «Statistica 6.0», «Excel 2000». Для создания моделей предсказательного течения рака молочной железы и прогнозирования метастазирования в легкие использован дискриминантный и регрессионный анализ.

Результаты исследования и их обсуждения

На основании многофакторного анализа определен комплекс факторов, влияющих на метастазирование рака молочной железы в легкие. У 111 (48,3%) больных наблюдалась инфильтративная форма роста, смешанная форма роста опухоли отмечалась у 92 (40%) больных, однако статистической разницы в данных группах не было отмечено. Узловая форма роста встречалась у 27 (11,7%) пациенток. Наибольший риск метастазирования в легкие имеют опухоли с инфильтративной и смешанной формой роста при корреляции с низкой степенью злокачественности, высокой степенью дифференцировки, положительной экспрессией HER-2neu и отрицательным рецепторным статусом. При смешанной и инфильтративной форме роста опухоли метастазирование в легкие имело множественный характер поражения легких, 89,1%–95,2%, соответственно ($p < 0,05$).

При анализе клинических данных метастазы в легкие у больных раком молочной наиболее часто наблюдался при размере опухоли более 5 см (64,2%) ($p < 0,05$).

Из всех первичных больных у 175 (76%) пациенток отмечалось метастатическое поражение лимфатических узлов, у 55 (24%) регионарные лимфоузлы не были поражены. В группе пациенток с метастатическим поражением лимфатических узлов больные с N 1 наблюдались в 63% случаев, больные с N 2 в 13,0% случаев ($p < 0,05$).

В процессе анализа установлено, что характер поражения легких зависит от числа пораженных лимфоузлов. При трех и более верифицированных метастатических лимфоузлах в 83,3% наблюдений отмечался множественный характер поражения легких, солитарные метастазы в легких в данной группе не отмечались. По мере увеличения количества метастатических лимфоузлов увеличивается множественный характер поражения легких.

По локализации опухоли в молочной железе больные с метастазами в легкие распределились следующим образом: наиболее часто опухоли обнаруживаются в верхневнутреннем квадранте молочной железы (38,3%); в верхненаружном квадранте опухоль локализовалась в 20% наблюдений; третья по частоте локализация – нижневнутренний квадрант (17,4%), центральная локализация отмечена в 12,1% случаев ($p < 0,05$); два и более квадранта занимала опухоль в 6,5% наблюдений. При изучении гистотипа опухоли молочной железы метастазы в легкие в 64,3% наблюдений отмечались при инфильтративном протоковом раке. При диссеминации опухоли молочной железы морфологическое строение опухолевой клетки подвергается изменению. Для исходного сравнения использовалась морфологическая картина первичной опухоли. При рассмотрении морфологии метастатического лимфоузла картина метастаза рака молочной железы наблюдается в 87,5% случаев, тогда как в остальных случаях визуализируется картина метастаза железистого рака без четкой морфологической дифференцировки. По мере прогрессирования опухоль теряет структурность морфологического строения. Так, гистологическая структура метастаза рака молочной железы в легких отмечается в 75% случаев.

При рассмотрении морфологических данных первичной опухоли больных раком молочной железы с метастазами в легкие отмечено, что спонтанные некрозы встречались в 87,5% случаев, опухолевые эмболы в перитуморальных сосудах – 81,3%, тогда как наличие внутрипротокового компонента имело место лишь в 16,7% случаев ($p < 0,05$). Наличие таких морфологических характеристик инфильтративного протокового рака, как спонтанные некрозы и опухолевые эмболы в перитуморальных сосудах, является факторами агрессии опухоли и увеличивает риск метастазирования как в лимфоузлы, так и в легкие. При сравнении этих морфологических параметров со степенью злокачественности опухоли отмечено, что наиболее часто спонтанные некрозы и опухолевые эмболы в перитуморальных сосудах встречались при III степени злокачественности в 50% и 56,3%, соответственно. Однако наличие внутрипротокового компонента при III степени злокачественности отмечено лишь в 16,6% наблюдений, тогда как при I степени злокачественности – в 56,3%.

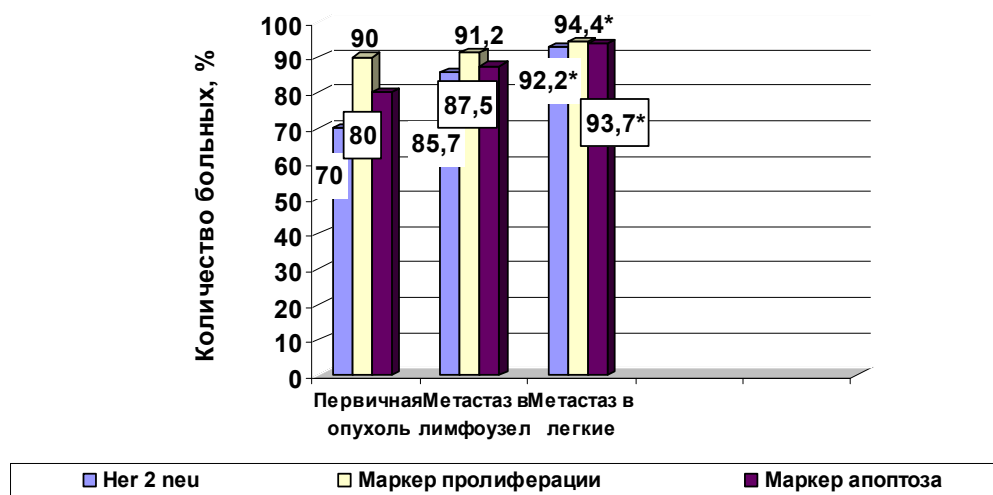
Наиболее часто в опухолях рака молочной железы с метастазами в легкие отмечался отрицательный гормональный статус (49,3%). В группе пациенток с умеренной степенью гормонального статуса частота встречаемости составила РЭ-РП+ – 22,7% и РЭ+РП- – 10,7% ($p < 0,05$).

Рецепторположительные опухоли при метастазировании в легкие уже на этапе метастазирования в лимфоузлы теряют уровень рецепторов (66,7%), при исследовании метастатических узлов в легких частота встречаемости положительных рецепторов опухоли составляет 33,3%. При отрицательном рецепторном статусе первичной опухоли выявлен наименьший уровень экспрессии как в метастатическом лимфоузле, так и при метастазе в легкие – 90,9% и 81,8%, соответственно.

До назначения неоадьювантной терапии (химиолучевой, полихимиотерапии, лучевой терапии) производилось исследование рецепторного статуса опухоли, после оперативного вмешательства рецепторный статус определялся повторно. Кроме того, на третьем этапе исследованию подвергался метастатический узел в легких.

При неoadьювантной химиолучевой терапии процент эстрогенположительных (РЭ+) опухолей до начала лечения составлял 82%, а по окончании – 73%. В то же время частота эстрогенотрицательных (РЭ–) опухолей выросла и составила 27% по сравнению с их частотой до лечения (18%). Аналогичная тенденция наблюдалась и при изучении процентного соотношения прогестеронположительных (РП+) и прогестеронотрицательных (РП–) опухолей. При этом частота РП+ опухолей уменьшилась с 63% (до лечения) до 60 % (после лечения), а частота РП– опухолей увеличилась с 37 до 40% до и после лечения, соответственно ($p < 0,05$).

Частота встречаемости опухолей с гиперэкспрессией HER-2neu у больных раком молочной железы с метастазами в легкие составила 61,3%, тогда как опухоли с отрицательным HER-2neu статусом отмечались в 14,5 % случаев ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что метастазирование в легкие характерно для агрессивных опухолей молочной железы с гиперэкспрессией HER-2neu. При оценке маркера пролиферативной активности Ki 67 положительная экспрессия выявлена в 90% случаев, из них слабая отмечена в 33,4%, умеренная – в 44,4% (8 исследований) и выраженная – в 22,2%. Экспрессия маркера апоптоза p 53 отмечена в 80% случаев, из них выраженная экспрессия выявлена в 37,5%, умеренная – в 37,5%, слабая – в 25%. По мере нарастания опухолевой прогрессии рака молочной железы наблюдалось статистически значимое повышение экспрессии HER-2 neu, маркера пролиферации (Ki 67), апоптоза (p 53). Так, средний уровень Ki 67 составил в первичной опухоли 90%, метастатическом лимфоузле – 91,2%, метастазе в легкие – 94,4%. Уровень p 53 в первичной опухоли – 80%, метастатическом лимфоузле – 87,5%, метастазе в легкие – 93,7%. Уровень HER-2neu в первичной опухоли – 70%, метастатическом лимфоузле 85,7%, метастазе в легкие – 92,2% ($p < 0,05$) (рис.2).



** $p < 0,05$ достоверно по сравнению с показателями первичной опухоли*

Рис. 2. Распределение больных по экспрессии HER-2neu, маркера пролиферации (Ki 67), апоптоза (p 53) опухолевой клетки при прогрессировании опухолевого процесса

При изучении иммунного статуса у больных раком молочной железы было выявлено, что до метастазирования рака молочной железы в легкие уровень иммунитета в 38,2% случаев оценивался как средний, а низкие параметры иммунитета наблюдались в 39% случаев. Тенденция к снижению уровня иммунитета обусловлена агрессивной системной терапией, угнетающей естественный барьер защиты. При диссеминации процесса средний уровень иммунитета наблюдается в 55,6%, тогда как низкий уровень лишь в 19,2% случаев.

Гуморальное звено иммунитета также отличалось в двух клинических группах – до прогрессирования и после прогрессирования. Преобладали средние показатели иммунитета: до диссеминации процесса – 44,5% наблюдений, а при диссеминированном процессе – 48,6% наблюдений. До диссеминации рака молочной железы низкий уровень иммунитета отмечался в 30% наблюдений, тогда как при диссеминации 25,6% наблюдений.

Таким образом, отмечено наиболее выраженное влияние на метастазирование рака молочной железы в легкие, таких показателей, как HER-2 neu, маркер пролиферации (Ki 67), апоптоз (p 53). Наряду с иммуногистогимическими маркерами прогрессии по степени влияния на

метастазирование в легкие имеют такие показатели опухоли, как морфологическая структура, степень дифференцировки опухолевой клетки и ее рецепторный статус, а также состояние иммунного статуса организма.

В зависимости от длительности интервала времени были рассмотрены два варианта метастазирования рака молочной железы в легкие: ранние и поздние метастазы. Ранние метастазы в легкие при раке молочной железы оценивались в интервале до 1 года с момента установления диагноза рака молочной железы, к поздним отнесены метастазы в легкие выявленные в интервале свыше 1 года. Практическая ценность выделения двух клинических групп метастазирования в легкие заключалась в том, чтобы выделить опухоли, дающие раннее и позднее метастазирование, и на основании этого оптимизировать план лечения. В группе больных раком молочной железы в 60,8% наблюдений отмечались ранние метастазы, поздние метастазы в легкие имели место в 39,2% наблюдений ($p < 0,05$). Ранние метастазы в легких наиболее часто отмечались у больных раком молочной железы в возрасте до 50 лет (62,2%), возраст пациенток с поздними метастазами варьировал от 50 лет и старше (67,2% случаев). В группе пациенток с ранними метастазами в легкие в 60,7% наблюдений отмечалась смешанная форма роста опухоли, тогда как у пациенток с поздними метастазами преобладала узловатая форма роста опухоли (81,1%). У 52,2% больных с ранними метастазами размер первичной опухоли соответствовал T4, а у пациенток с поздними метастазами лишь в 12,2% наблюдений. Опухоли размером T1-T2 наиболее часто отмечались в группе больных с поздними метастазами в легкие и составили 36,7% наблюдений, тогда как в группе больных с ранними метастазами лишь в 6,4% случаев ($p < 0,05$). При отсутствии регионарных метастазов в 31,1% наблюдений отмечались поздние метастазы, тогда как в 18,6% случаев выявлены ранние метастазы. При III степени злокачественности опухолевой клетки ранние метастазы отмечены в 52,8% случаев, поздние метастазы – в 21,1% случаев ($p < 0,05$). Анализ рецепторного статуса опухоли позволил выявить, что склонностью к раннему метастазированию в легкие обладают опухоли с

отрицательным гормональным статусом (48,6%). Кроме того, при умеренной экспрессии рецепторного статуса большей склонностью к раннему метастазированию обладают опухоли, отрицательные по рецепторам эстрогенов (33,6%), склонностью к позднему метастазированию – опухоли, отрицательные по рецепторам прогестерона (46,7%) . В 75% случаев опухоли с гиперэкспрессией HER-2neu определяли ранние метастазы в легкие, в 46,7% случаях – поздние метастазы. Наиболее часто при ранней диссеминации в легкие метастазы носили множественный характер (78,6%), при поздних метастазах множественное поражение встречались реже (38,9%). Благоприятный прогноз наблюдается при ограниченном характере поражения в легкие. Солитарные метастазы в поздние сроки метастазирования встречались в 41,1% наблюдений, в ранние сроки – в 15% наблюдений ($p < 0,05$). При анализе иммунного статуса установлено, что при ранних метастазах в легкие преобладает низкий уровень иммунитета (45,7%), тогда как при поздних метастазах низкий уровень иммунитета отмечен лишь в 13,3% случаев. Ранняя диссеминация в легкие может быть обусловлена низким уровнем иммунной защиты организма, который наряду с высокой агрессивностью опухоли ухудшает прогноз заболевания. При поздних метастазах в 54,5% наблюдений уровень иммунитета был средний, однако уровень иммунитета поддерживался за счет увеличения субпопуляции CD8+ лимфоцитов, а средний уровень гуморального звена явился следствием повышенной продукции иммуноглобулинов класса А и класса М.

Таким образом, нами изучено влияние параметров опухоли и организма на варианты метастазирования рака молочной железы в легкие. Поражение легких при раннем метастазировании наиболее часто имеет множественный характер. Позднее метастазирование обуславливает ограниченный характер поражения легких. Продолжительность жизни находится в прямой зависимости от сроков выявления метастазов и проявляется в увеличении одногодичной летальности: в группе с ранними метастазами в легкие она составила 14,3%, в группе с поздними метастазами – 8,9%. При оценке пятилетней выживаемости в

группах больных с ранними и поздними метастазами отмечено, что выживаемость выше в группе с поздними метастазами (46,7%), а в группе с ранними метастазами лишь 28,5% наблюдений ($p < 0,05$).

Состояние показателей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, иммунной системы и коагуляционного гемостаза у больных раком молочной железы с метастазами в легкие

При оценке прогностической значимости уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у больных раком молочной железы целесообразным было и установление корреляционной взаимосвязи между степенью тяжести патологии и характером возникающих сдвигов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

При рассмотрении результатов исследований у больных с узловой формой РМЖ I–IIA отмечено, что показатели АКТГ, кортизола, пролактина, ФСГ, ТТГ находились в пределах нормы ($< 0,001$). Во второй группе пациенток с наличием регионарных метастазов наблюдалось повышение уровня АКТГ и пролактина, ($62 \pm 1,86$ пг/мл и $810 \pm 38,8$ мМЕ/л, соответственно). Уровень ЛГ составил $88 \pm 4,4$ МЕ/л, ($< 0,001$). Тогда как показатели кортизола, ФСГ, ТТГ не превышали средние показатели нормы.

При исследовании уровня гормонов у больных раком молочной железы с метастазами в легкие показатели АКТГ, пролактина, ЛГ в сыворотке были выше среднего значения и распределились следующим образом: АКТГ – $86 \pm 4,3$ пг/мл, пролактин – $940 \pm 39,4$ мМЕ/л, ЛГ – $135 \pm 6,75$ МЕ/л, ($p < 0,001$) (табл. 1).

При сравнении больных без отдаленных метастазов и с их наличием отмечено, что при наличии регионарных метастазов и при наличии отдаленных метастазов уровень АКТГ, пролактина, ЛГ в сыворотке крови пациентов был выше ($p < 0,01$), а содержание кортизола, ФСГ, ТТГ не превышали средние показатели нормы.

Исследование у пациентов с различными стадиями заболевания при прогрессировании заболевания выявило увеличение уровня АКТГ в сыворотке

крови. При метастазировании рака молочной железы в легкие повышение уровня АКТГ в сыворотке крови сочеталось с повышением уровня таких тропных гормонов гипофиза, как ЛГ и пролактин. Уровень пролактина при метастазировании рака молочной железы распределился следующим образом: I группа – $225 \pm 0,152$ МЕД/л, II группа – $810 \pm 0,02$ МЕД/л, III группа – $940 \pm 0,06$ МЕД/л, ($< 0,01$).

Таким образом, отмечается наличие связи между активностью опухолевого процесса и концентрацией АКТГ, ЛГ и пролактина.

Таблица 1

Показатели АКТГ, кортизола, пролактина, ФСГ, ТТГ у больных раком молочной железы

Изучаемые показатели	Контрольная группа (n-30)	I группа (n-30)		II группа (n-30)		III группа (n-30)	
	M $\pm$ m	M $\pm$ m	P	M $\pm$ m	P	M $\pm$ m	P
АКТГ (пг/мл)	$25 \pm 1,21$	$51 \pm 2,04$	*	$62 \pm 1,86$	*,**	$86 \pm 4,3$	*,**,***
Кортизол (нмоль/л)	$140 \pm 6,3$	$154 \pm 7,7$	*	$575 \pm 24,7$	*,**	$340 \pm 16,1$	*,**,***
Пролактин (мМЕ/л)	$246 \pm 11,8$	$225 \pm 10,5$	*	$810 \pm 38,8$	*,**	$940 \pm 39,4$	*,**,***
ФСГ (МЕ/л)	$36 \pm 1,8$	$57 \pm 2,7$	*	$43 \pm 2,15$	*,**	$62 \pm 3,1$	*,**,***
ТТГ (мкМЕ/л)	$1,7 \pm 0,085$	$1,4 \pm 0,07$	*	$1,26 \pm 0,061$	*,**	$0,78 \pm 0,04$	*,**,***
ЛГ (МЕ/л)	$68 \pm 3,4$	$57 \pm 2,85$	*	$88 \pm 4,4$	*,**	$135 \pm 6,75$	*,**,***

*P < 0,001 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

** P1 < 0,001 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям I группы;

*** P2 < 0,01 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям II группы.

У больных раком молочной железы с метастазами в легкие еще до применения полихимиотерапии отмечалось увеличение уровня АКТГ, пролактина, ЛГ, что свидетельствовало о наличии активности опухолевого процесса (табл. 2). Дальнейшие исследования проведены спустя первые сутки после завершения двух курсов полихимиотерапии в целях изучения воздействия цитостатических препаратов на активность опухолевого процесса, при этом концентрация АКТГ, пролактина, ЛГ выступали маркером циторедуктивного действия химиопрепарата. Исследование обнаружило увеличение концентрации АКТГ, пролактина и снижение уровня ЛГ,

показатели уровня АКТГ и пролактина составили: $92 \pm 4,5$ пг/мл и $910 \pm 40,1$ мМЕ/л, соответственно ($p < 0,001$). Использование полихимиотерапии обеспечивает цитостатический эффект как на малигнизированные клетки, так и на немалигнизированные клетки различных органов и тканей, что, в свою очередь, вызывает умеренное увеличение концентрации АКТГ. Последнее, безусловно, связано со стрессорным воздействием полихимиотерапии на немалигнизированные клетки различных органов и тканей.

Таблица 2

Показатели АКТГ, пролактина, ЛГ у больных раком молочной железы с метастазами в легкие в динамике лечения

Изучаемые показатели	Контрольная группа (n-30)	До лечения (n-30)		1 сутки после ПХТ (n-30)		14 сутки после ПХТ (n-30)	
	M $\pm$ m	M $\pm$ m	P	M $\pm$ m	P	M $\pm$ m	P
АКТГ (пг/мл)	$25 \pm 1,21$	$86 \pm 4,3$	*	$92 \pm 4,5$	*,**	$55 \pm 2,53$	*,**,***
Пролактин (мМЕ/л)	$246 \pm 11,8$	$940 \pm 39,4$	*	$910 \pm 40,1$	*,**	$680 \pm 31,96$	*,**,***
ЛГ (МЕ/л)	$68 \pm 3,4$	$135 \pm 6,75$	*	$48 \pm 2,4$	*,**	$42 \pm 2,01$	*,**,***

* $P < 0,001$ – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

** $P1 < 0,001$ – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы до лечения;

*** $P2 < 0,01$ – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы больных спустя 1 сутки после ПХТ

Изучение клиники опухолевого процесса и характера изменения концентрации АКТГ и пролактина у больных раком молочной железы с метастазами в легкие на 14 сутки после проведенных шести курсов полихимиотерапии свидетельствовало о положительном клиническом эффекте, коррелирующим с прогностически благоприятным снижением концентрации АКТГ и пролактина до значений $55 \pm 2,53$ пг/мл и $680 \pm 31,96$ мМЕ/л, соответственно ($p < 0,001$).

Кроме того, в комплексной диагностике рака молочной железы широко используются серологические опухолевые маркеры; среди них наибольшей прогностической значимостью отличаются такие опухолевые маркеры, как СА

15-3. Уровень активности СА 15-3 в крови был максимально высоким в группе пациенток раком молочной железы с метастазами в легкие и составил $44 \pm 2,02$ МЕ/л. Увеличение концентрации СА 15-3 в крови коррелирует с нарастанием уровня АКТГ.

Таким образом, уровень АКТГ, пролактина, ЛГ у анализируемых больных рассматривается нами не только с позиции патогенетической связи с активностью опухолевого процесса, но и с позиции дополнительной возможности диагностики прогрессии рака молочной железы. Однако оценить агрессивность процесса только по данным показателям не всегда возможно. Наряду с нарастанием уровня АКТГ, отмечается увеличение активности маркера СА 15-3, что свидетельствует о возможности ранней диагностики метастазирования рака молочной железы в легкие на основании показателей данных маркеров.

При оценке иммунного статуса у больных раком молочной железы по мере прогрессирования заболевания и возникновения метастазов в легких следует сделать вывод, что выявленные сдвиги CD3-Т-лимфоцитов, CD4-Т-лимфоцитов, соотношения CD4/ CD8, с одновременным увеличением CD8-Т-лимфоцитов, тесно коррелировали с развитием метастазов рака молочной железы в легкие. В связи с этим очевидна диагностическая и прогностическая значимость определения указанных субпопуляций Т-лимфоцитов в крови при раке молочной железы, позволяющая косвенно определить развитие метастазирования в легкие. Однако выявленная нами закономерность прогрессирующего возрастания CD8-Т-лимфоцитов по мере метастазирования рака молочной железы не может иметь однозначной оценки, так как указанная субпопуляция Т-лимфоцитов является гетерогенной группой. С одной стороны, часть CD8-Т-лимфоцитов-киллеров, наряду с натуральными киллерами, обладают цитотоксическим, цитолитическим действием в отношении клеток мишеней, несущих чужеродную генетическую информацию, в частности, малигнизированных клеток. Возрастание их содержания в крови может свидетельствовать об адаптивном характере увеличения уровня CD8-Т-лимфоцитов. Кроме того, часть CD8-Т-лимфоцитов

является продуцентами лимфокинов с выраженным биологическим действием, обеспечивающим процессы межклеточного взаимодействия.

Максимальное рассогласование взаимоотношений CD4- и CD8-T-лимфоцитов имеет место при развитии метастазов в легких. По мере прогрессирования заболевания отмечается прогрессирующее снижение уровня Т-хелперов в крови при одновременном возрастании уровня CD8-T-лимфоцитов. Данные показатели, а также индекс их соотношения могут быть рекомендованы в качестве дополнительных объективных критериев прогнозирования метастазирования рака молочной железы в легкие и оценки эффективности его терапии.

Как показали результаты представленных выше клинико-лабораторных исследований, в динамике развития метастазов в легкие при раке молочной железы возникает подавление клеточного звена иммунных реакций. Развитие иммунодефицитного состояния по Т-системе лимфоцитов усугублялось по мере метастазирования и достигало максимума при выявлении метастазов в легких. Клеточное звено иммунитета тесно взаимосвязано с гуморальным звеном иммунной системы и по мере прогрессирования претерпевает ряд изменений (табл.3). Изучение гуморального звена иммунного статуса в I группе больных позволило обнаружить развитие иммунодефицитного состояния в момент поступления в стационар: уровень Ig G был ниже нормы и составил $6,7 \pm 0,33$ г/л ($p < 0,001$). Содержание в крови иммуноглобулинов классов Ig M и Ig A в крови также снижалось, $0,56 \pm 0,028$ г/л и $0,74 \pm 0,03$ г/л, соответственно.

Развитие регионарного метастазирования происходило на фоне дальнейшего усугубления В-зависимого вторичного иммунодефицита, что проявлялось уменьшением уровня Ig G, показатели Ig M и Ig A находились на нижней границе нормы. В III группе пациенток отмечается увеличение уровня Ig M и Ig A, $3,2 \pm 0,15$ г/л и $6,13 \pm 0,29$ г/л, соответственно. При развитии метастазов в легкие при раке молочной железы отмечается стимуляция гуморального звена, что является следствием повышенной продукции иммуноглобулинов класса A и класса M.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о важной роли изменения иммунной системы при метастазировании рака молочной железы. По мере прогрессирования рака молочной железы и возникновения метастазов в легких выявлены сдвиги CD3 – Т-лимфоцитов, CD4 – Т-лимфоцитов, соотношения CD4/CD8, с одновременным увеличением CD8 – Т-лимфоцитов, стимуляция гуморального звена посредством повышенной продукции иммуноглобулинов класса А и класса М ($p < 0,05$).

Таблица 3

Показатели клеточного звена иммунитета у больных раком молочной железы

Изучаемые показатели	Контрольная группа (n-30)	I группа (n-30)		II группа (n-30)		III группа (n-30)	
	М ± m	М ± m	P	М ± m	P	М ± m	P
CD3 (%)	73,1±1,46	58,31±2,11	*	49,32±2,46	*,**	43,11±2,02	*,**,***
CD4 (%)	33,4±1,46	31,02±1,51	*	25,75±1,28	*,**	18,56±0,92	*,**,***
CD8 (%)	21,57±1,46	26,41±1,32	*	28,01±1,34	*,**	39,41±1,89	*,**,***
CD16 (%)	16,12±1,46	15,84±0,79	*	14,89±0,74	*,**	12,96±0,62	*,**,***
CD4 / CD16	1,12±1,46	1,17±0,05	*	0,92±0,04	*,**	0,61±0,033	*,**,***

* $P < 0,001$ – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

** $P1 < 0,001$ – рассчитано по отношению к соответствующим показателям I группы;

*** $P2 < 0,01$ – рассчитано по отношению к соответствующим показателям II группы.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о важной роли изменения иммунной системы при метастазировании рака молочной железы. По мере прогрессирования рака молочной железы и возникновения метастазов в легких выявлены сдвиги CD3 – Т-лимфоцитов, CD4 – Т-лимфоцитов, соотношения CD4/CD8, с одновременным увеличением CD8 – Т-лимфоцитов, стимуляция гуморального звена посредством повышенной продукции иммуноглобулинов класса А и класса М ($p < 0,05$).

При рассмотрении изменения коагуляционного звена в процессе метастазирования отмечается смена гиперкоагуляционного этапа развитием гипокоагуляции. По мере распространения опухолевого процесса наряду с

увеличением тромбинового времени отмечалось увеличение уровня фибриногена. Изучение фибринолитической активности крови показало, что развитие метастазирования при раке молочной железы характеризуется ускорением времени лизиса сгустка, что свидетельствует об активации фибринолитической системы крови (табл.4).

Таблица 4

Характер изменения коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза у больных раком молочной железы

Изучаемые показатели	Контрольная группа (n-30)	I группа (n-30)		II группа (n-30)		III группа (n-30)	
	М ± m	М ± m	P	М ± m	P	М ± m	P
Протромбиновое время (в сек.)	16,5±0,15	12,4±0,62	*	15,8±0,75	*,**	27 ±1,29	*,**,***
Протромбиновый индекс (%)	100,5±4,89	121±5,8	*	94,4±4,53	*,**	68,8±3,3	*,**,***
Протромбиновое отношение	0,9±0,06	0,7±0,03	*	2,8 ±0,13	*,**	1,3±0,06	*,**,***
АЧТВ (в сек.)	31,2±1,01	17,5±0,84	*	32,2±1,54	*,**	46,7±2,24	*,**,***
Тромбиновое время (в сек.)	16,3±0,27	15,6±0,78	*	21,3±1,06	*,**	24,5±1,17	*,**,***
Фибриноген (г/л)	3,1±0,15	5,5±0,25	*	3,8±0,17	*,**	6,7±0,32	*,**,***
Фибринолиз (мин.)	9,1±0,28	6,8±0,32	*	5,3±0,25	*,**	3,4±0,16	*,**,***

*P<0,001 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

**P1<0,001 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям I группы;

***P2<0,01 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям II группы.

Таким образом, по мере развития метастазирования в легкие изменялся коагуляционный потенциал крови, что подтверждается прогрессирующей активацией системы фибринолиза и увеличением уровня фибриногена в крови. Полученные данные свидетельствуют о том, что динамическая оценка коагуляционного звена гемостаза позволит косвенно судить о развитии метастатического процесса, что особенно актуально при планировании комплексной терапии и оценке данных параметров, которые способны оптимизировать подходы к лечению.

Сравнительная оценка методов лечения больных раком молочной железы с метастазами в легкие

При метастазировании рака молочной железы в легкие определяющим моментом прогнозирования течения заболевания и выбора плана лечения является длительность интервала времени между установлением диагноза рака молочной железы и временем обнаружения в легком ограниченных и множественных метастазов. Практическая ценность изучения двух клинических групп метастазирования в легкие основывалась на выделении параметров опухоли, влияющих на раннее и позднее метастазирование, и на основании этого был оптимизирован план лечения.

В группе больных раком молочной железы с ранними метастазами в легкие и отрицательным гормональным статусом опухоли применялся лекарственный метод лечения.

Непосредственная эффективность лечения больных раком молочной железы с метастазами в легкие при использовании комбинации АД и АС представлены в табл. 5.

Таблица 5

Эффективность комбинации АД и АС у больных раком молочной железы с метастазами в легкие

Схема лечения	Полный эффект	Частичный эффект	Стабилизация	Прогрессирование	Общий эффект
АС (n=35)	1 (2,8 ±0,14%)	11 (31,5 ±1,57%)	14 (40,0 ±2%)	9 (25,7 ±1,28%)	12 (34,3 ±1,7%)
АД (n=35)	6 (17,1 ±0,86%)	16 (45,7 ±2,28%)	12 (34,3 ±1,71%)	1 (2,8 ±0,14%)	22 (62,8 ±3,14%)

Комбинация таксотера с доксорубицином показали высокую непосредственную эффективность при раке молочной железы с метастазами в легкие. Объективный эффект (полный и частичный эффект) комбинации АД составил 62,8%, контроль роста опухоли (полный, частичный эффект и стабилизация) – 97,1% ($p < 0,05$) (табл.6).

Таблица 6

**Сравнительный анализ непосредственной эффективности лечения
больных РМЖ с метастазами в легкие по схеме АС и АД**

Схема лечения	Объективный эффект (ПЭ+ЧР)*	Контроль роста опухоли (ПЭ+ЧР+Стаб.)*
АС (n=35)	12 (34,3 ±1,71%)	26 (74,3±3,71%)
АД (n=35)	22 (62,8±3,14%)	34 (97,1±4,85%)
<i>p</i>	<i>0,01</i>	<i>0,027</i>

* ПЭ – полный эффект, ЧР – частичная ремиссия, Стаб. – стабилизация

В группе больных, получавших химиотерапию по схеме АД, число пациенток с непосредственной эффективностью лечения было выше, чем в группе, получавших химиотерапию по схеме АС ($p<0,01$). При сравнении показателя контроля роста опухоли в группах больных, пролеченных по схеме АД и АС, отмечена статистическая разница в достижении контроля роста опухоли у пациенток, получавших лечение по схеме АД – 97,1% ($p<0,027$).

Также отличалось время до прогрессирования при комбинации АД, что составляет 7,7 месяца, тогда как при комбинации АС – 5,9 месяца. Комбинация доксорубина с таксотером при проведении первой линии химиотерапии у больных раком молочной железы с метастазами в легкие позволяет повысить эффективность проведенного лечения и увеличить на два месяца продолжительность жизни.

Показатели общей выживаемости оценены у 70 больных (100%). В группе пациенток, получавших химиотерапию по схеме АД, 1- летняя общая выживаемость составила - 85,7±4,28%, 2-х летняя – 62,8±3,14%, 5-ти летняя 34,3±1,71% ($p<0,05$) (табл.7).

Таблица 7

**Общая выживаемость больных раком молочной железы с метастазами в
легкие после лечения по схемам АС и АД**

Схема лечения	1 год	2 года	3 года	5 лет
АС (n=35)	25 (71,4 ±3,57%)	18 (51,4 ±2,57%)	8 (22,8 ±1,14%)	5 (14,3 ±0,71%)
АД (n=35)	30 (85,7 ±4,28%)	22 (62,8 ±3,14%)	15 (42,8 ±2,14%)	12 (34,3 ±1,71%)

Статистическая обработка результатов исследования показала, что объективный эффект при применении схемы АД после проведения химиотерапии по схеме АС носит стойкий характер и после 5 лет наблюдений вероятность влияния таксотера на выживаемость остается значительной ($p < 0,05$), составляя 34,3%, тогда как при проведении химиотерапии по схеме АС – 14,3%,

Клиническую эффективность двух сравниваемых схем лечения составляет полная (ПР) и частичная (ЧР) ремиссии и составила в группе больных, получавших таксотер в монорежиме, составила 45,7%, данные представлены в табл. 8.

Таблица 8

Эффективность комбинации D и АС у больных раком молочной железы с метастазами в легкие

Схема лечения	Полный эффект	Частичный эффект	Стабилизация	Прогрессирование	Общий эффект
АС (n=35)	1 (2,8 ±0,14%)	11 (31,5 ±1,57%)	14 (40,0 ±2%)	9 (25,7 ±1,28%)	12 (34,3 ±1,7%)
D (n=35)	4 (11,4 ±0,57%)	12 (34,3 ±1,7%)	16 (45,7 ±2,28%)	3 (8,6 ±0,43%)	16 (45,7 ±2,3%)

При анализе контроля роста опухоли в группе больных, получавших таксотер в монорежиме отмечается статистическая достоверная разница в сравнении с группой больных, получавших химиотерапию по схеме АС и составляет 91,4% ($p < 0,05$) (табл.9).

Таблица 9

Сравнительный анализ непосредственной эффективности лечения больных РМЖ с метастазами в легкие по схеме АС и D

Схема лечения	Объективный эффект (ПЭ+ЧР)*	Контроль роста опухоли (ПЭ+ЧР+Стаб.)*
АС (n=35)	12 (34,3 ±1,71%)	26 (74,3±3,71%)
D (n=35)	16 (45,7±2,27%)	32 (91,4±4,54%)
<i>p</i>	<i>0,012</i>	<i>0,031</i>

* ПЭ – полный эффект, ЧР – частичная ремиссия, Стаб. – стабилизация

Общая выживаемость оценена в 100% случаев наблюдения. 1- годичная общая выживаемость, получавших таксотер в монорежиме составила 80,0%, а у пациентов со схемой лечения АС – 71,4% (табл.10). Время до прогрессирования

у пациенток, получавших таксотер в монорежиме, составила 7,2 месяцев, у пациенток, получавших схему АС – 6,1 месяцев ($p<0,05$).

Таблица 10

Общая выживаемость больных раком молочной железы с метастазами в легкие после лечения по схемам АС и D

Схема лечения	1 год	2 года	3 года	5 лет
АС (n=35)	25 (71,4±3,57%)	18 (51,4±2,57%)	8 (22,8±1,14%)	5 (14,3±0,71%)
D (n=35)	28 (80,0±4,0%)	20 (57,2±2,86%)	12 (34,3±1,7%)	9 (25,7±1,28%)

Конечной точкой исследования эффективности двух сравниваемых групп является 5-я летняя общая выживаемость. При сравнении двух показателей в группе больных, получавших таксотер в монорежиме, она составила 25,7%, тогда как в группе больных, получавших химиотерапию по схеме АС – 14,3%.

Больные раком молочной железы с поздними метастазами в легкие и рецепторположительным статусом опухоли получали гормонотерапию.

При сравнительном анализе групп больных с раком молочной железы с метастазами в легкие, получавших гормонотерапию, средний возраст составил 54±2 года. Метастатические образования в легких в двух группах распределились следующим образом: множественные образования в 63,3–66,6% наблюдений, а ограниченные образования в 33,4–36,7% наблюдений.

При анализе материала отмечена достоверная разница по времени до прогрессирования в группе пациентов, получавших анастрозол (11,1 мес. против 5,6 мес., $p<0,05$). Терапия анастрозолом у больных раком молочной железы позволяет добиться общего эффекта лечения в 33,3% наблюдениях, в группе больных, получавших тамоксифен, данный показатель составляет 26,7% ($p<0,05$) (табл. 11).

Таблица 11

Эффективность тамоксифена и анастрозола у больных раком молочной железы с метастазами в легкие

Схема лечения	Полный эффект	Частичный эффект	Стабилизация	Прогрессирование	Общий эффект
Тамоксифен (n=30)	-	8 (26,7 ±1,3%)	15 (50,0 ±2,2%)	7 (23,3 ±1,2%)	8 (26,7 ±1,3%)
Анастрозол (n=30)	3 (10,0 ±0,41%)	7 (23,3 ±1,2%)	18 (60,0 ±2,27%)	2 (6,7 ±0,33%)	10 (33,3 ±2,3%)

Показатель контроля роста опухоли в группе больных, получавших тамоксифен статистически ниже, чем в группе, получавших анастрозол, 76,7% и 93,3%, соответственно ($p=0,006$) (табл.12).

Таблица 12

Сравнительный анализ непосредственной эффективности лечения больных РМЖ с метастазами в легкие тамоксифеном и анастрозолом

Схема лечения	Объективный эффект (ПЭ+ЧР)*	Контроль роста опухоли (ПЭ+ЧР+Стаб.)*
Тамоксифен (n=30)	8 (26,7±1,3%)	23 (76,7±3,5%)
Анастрозол (n=30)	10 (33,3±2,3%)	28 (93,3±4,57%)
<i>p</i>	0,015	0,006

* ПЭ – полный эффект, ЧР – частичная ремиссия, Стаб. – стабилизация

Различалась и токсичность в двух сравниваемых группах: сосудистые осложнения, приливы, сухость слизистой влагалища наиболее часто отмечались в группе больных, получавших тамоксифен ($p<0,05$) .

Таким образом, анастрозол обладает преимуществами в лечебной эффективности и частоте побочных эффектов перед тамоксифеном в 1-й линии гормонотерапии при раке молочной железы с метастазами в легкие у больных в менопаузе с рецепторположительной опухолью. Осложнения при лечении анастрозолом отмечались значительно реже, особенно в отношении сосудистых осложнений (3,3% и 13,3%, $p<0,05$).

При поздних солитарных метастазах рака молочной железы в легкие проведен детальный анализ возможности оперативного лечения, так как характерным для этого процесса является склонность к раннему и множественному метастазированию. Основными показаниями к хирургическому лечению являлись: интервал ремиссии от 24 месяцев и более, одиночный, четко отграниченный очаг в легком, I и II степень злокачественности, рецепторположительный и Her-2 neu – негативный статус. Определяется соматический статус больной, степень компенсации обменных процессов. При решении вопроса о хирургическом лечении солитарного метастаза следует четко оценивать каждое показание, чтобы исключить дальнейшую диссеминацию.

У 30 больных раком молочной железы с солитарными метастазами в легкие выполнено 36 хирургических вмешательств. Двое больных дважды оперированы в сроки от 1 года 2 месяцев до 3 лет по поводу солитарных метастазов. Характер оперативных вмешательств был щадящим. Выполнено 24 (80,0%) экономных вмешательств в объеме классической сегментэктомии. Характер этих операций определяли: периферическое расположение солитарного метастаза размером <3 см, отсутствие увеличенных лимфатических узлов корня легкого. Однако при выполнении органосохранного лечения обязательно проводилась ревизия легочных и бронхолегочных лимфатических узлов. У 4 (13,3%) пациенток выполнена лобэктомия, объем хирургического лечения определялся наличием увеличенных лимфатических узлов в корне доли легкого. Пробная торакотомия произведена двум больным (6,7%), так как интраоперационно обнаружено наличие увеличенных лимфоузлов средостения, аортального окна, большие размеры очага. В раннем и отсроченном послеоперационном периоде летальных исходов не было (рис. 3).

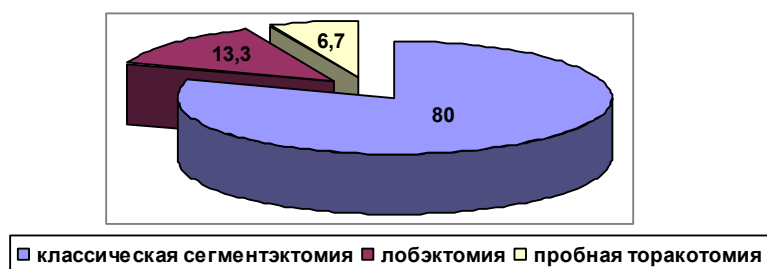


Рис.3. Распределение больных по типу операций на легком у больных раком молочной железы с солитарными метастазами

При солитарных метастазах в легких у больных раком молочной железы предпочтение отдавалось органосохранному лечению. Минимальный объем хирургического вмешательства способствует сохранению функциональной полноценности легочной ткани и обеспечивает возможность повторных операций при метастатическом поражении.

Анализ отдаленных результатов лечения после удаления солитарных метастазов в легких при раке молочной железы проводился с оценкой одногодичной и трехлетней общей выживаемости.

При экономных резекциях одногодичная общая выживаемость была 54,2 %; после лобэктомий – 50,0%. Трехлетняя общая выживаемость при экономных резекциях составила 41,7 %; при проведении лобэктомии – 25,0 %.

Таким образом, проведенный анализ показал, что в лечении больных раком молочной железы с метастазами, можно добиться существенного повышения непосредственных и отдаленных результатов при подборе лечебной тактики в зависимости от варианта метастазирования в легкие и оценке рецепторного статуса опухоли.

Прогнозирование метастазирования в легкие и пятилетней выживаемости при раке молочной железы с метастазами в легкие по биологическим параметрам опухоли и организма при помощи математического моделирования

Задача прогнозирования метастазирования в легкие рака молочной железы и пятилетней выживаемости относится к типу классификационных, при которых на основе сведений о факторах принимается решение об отнесении наблюдения к тому или иному классу, что позволяет определить вероятность метастазирования рака молочной железы в легкие и пятилетней выживаемости в данной группе больных. Для оценки прогнозирования и наибольшего влияния факторов на метастазирование в легкие был использован множественный регрессионный анализ, при этом степень поражения кодировалась по следующей системе: y_1 – больные раком молочной железы с метастазами в легкие; y_2 – больные раком молочной железы без метастазов в легкие. Были использованы 17 факторов, так же как в дискриминантном анализе. В результате исследования получили уравнение регрессии:

$$y=0,44x_3+0,39x_1+0,69x_{17}+0,21x_4+0,34x_{15}+0,24x_{13}+0,35x_6+0,72x_{11}+0,7x_8-3,68$$

Все коэффициенты уравнения значимы с $p<0,001$. В целом уравнение значимо с $p=0,000001$. Эти 9 выделенных факторов вносят вклад в объяснение

метастазирования рака молочной железы в легкие, что говорит о высокой степени достоверности. Для того чтобы можно было использовать уравнение для прогнозирования, значение F критерия должно превышать критическое значение в 4–6 раз. В данном случае F критерий – 33,026, а F критический – 3,08, для p 0,01, то есть имеет место превышение критического в 10 раз, что подтверждает пригодность уравнения для прогнозирования метастазирования рака молочной железы в легкие с высокой точностью.

Если значение y имеет от 0 до 1,5, то больной относится ко 2-му классу, если от 1,6 до 2,5 – то к 1-му классу.

Для проведения проверки пригодности дискриминантной функции и уравнения регрессии для прогнозирования метастазирования рака молочной железы в легкие проверке подверглись 160 независимых историй болезни больных раком молочной железы. Математическое прогнозирование по данному контингенту больных позволило у 48 пациенток прогнозировать развитие метастазов в легкие.

На основании выделения прогностических факторов были выделены благоприятные и неблагоприятные факторы для прогноза метастазирования рака молочной железы в легкие (табл. 13).

Таблица 13

**Благоприятные и неблагоприятные факторы риска метастазирования
рака молочной железы в легкие**

Факторы	Благоприятные	Неблагоприятные
Размер первичной опухоли	T1,T2	T3,T4
Возраст	более 40 лет	до 40 лет
Овариально-менструальный статус	постменопаузальный период	репродуктивный период
Состояние лимфоузлов	N0	N1,N2
Уровень иммунитета	средний	низкий
Уровень p 53	отрицательный	положительный
Морфологические характеристики опухоли	отсутствие факторов	спонтанные некрозы, опухолевые эмболы в перитуморальных сосудах
Уровень Ki 67	отрицательный	положительный
Степень злокачественности	I степень	III степень

Точность прогнозирования для факторов метастазирования рака молочной железы в легкие составила 86,12%. Достоверность прогнозирования значительно увеличивается при получении всего комплекса факторов, так как оценка данных факторов проводится в совокупности.

Проанализированы факторы опухоли и организма, влияющие на пятилетнюю выживаемость у больных раком молочной железы с метастазами в легкие, при сочетании которых точность прогнозирования составляет 73,25%.

По продолжительности жизни все больные с метастазами в легкие были разделены на два класса: 1 класс – больные с метастазами в легкие с продолжительностью жизни до 5 лет; 2 класс – больные с продолжительностью жизни более 5 лет.

Были использованы 22 фактора, так же как в дискриминантном анализе. В результате исследования получили уравнение регрессии.

$$y=0,37x_{20}+0,21x_9+0,42x_{12}+0,35x_{13}+0,68x_{14}+0,26x_{18}+0,23x_1+0,54x_{22} - 3,06$$

Все коэффициенты уравнения значимы с $p<0,001$. В целом уравнение значимо с $p=0,000001$. Если значение y имеет от 0 до 1,5, то больной относится ко 2-му классу, если от 1,6 до 2,5 – то к 1-му классу.

При построении модели прогноза пятилетней выживаемости в группе больных раком молочной железы с метастазами в легкие были получены следующие показатели: множественный R 0,676656569; R -квадрат 0,457864113; нормированный R -квадрат 0,437831378; стандартная ошибка 0,370197468. На основании данных прогностических факторов можно выделить благоприятные и неблагоприятные факторы для пятилетней выживаемости у больных раком молочной железы с метастазами в легкие

Проанализированы факторы опухоли и организма, влияющие на пятилетнюю выживаемость у больных раком молочной железы с метастазами в легкие, при сочетании которых точность прогнозирования составляет 73,25%.

На основании данных прогностических факторов можно выделить благоприятные и неблагоприятные факторы для пятилетней выживаемости у больных раком молочной железы с метастазами в легкие (табл. 14).

Таблица 14

**Благоприятные и неблагоприятные факторы риска для пятилетней
выживаемости больных раком молочной железы с метастазами в легкие**

Факторы	Благоприятные	Неблагоприятные
Количество изменений в легких	ограниченные	множественные
Рецепторный статус	положительный	отрицательный
Уровень p 53	отрицательный	положительный
Уровень Her 2 neo	отрицательный	положительный
Лечебный патоморфоз	слабый умеренный	выраженный, полная резорбция
Проведенное лечение	комплексное	комбинированное монолечение
Возраст	более 40 лет	до 40 лет
Время возникновения метастазов	поздние метастазы	ранние метастазы

Примечание: другие изученные факторы являются менее прогностически значимыми

Полученные данные позволяют с помощью выделения прогностических факторов врачу определить вероятность метастазирования рака молочной железы в легкие, а также прогноз заболевания. С выделением благоприятных и неблагоприятных факторов прогноза заболевания индивидуально можно корректировать план лечения, то есть применять схемы химиотерапии с включением препаратов группы таксанов.

ВЫВОДЫ

1. Создана модель прогноза метастазирования рака молочной железы в легкие, которая формируется путем многофакторного анализа. Метастазирование рака молочной железы в легкие имеет выраженную зависимость от следующих факторов: рецепторный статус, экспрессия Her-2/neu, индекс пролиферации Ki 67, p53-mut, размер первичной опухоли, количество метастатического поражения лимфатических узлов и степень злокачественности опухоли ($p < 0,05$).

2. При метастазировании рака молочной железы в легкие найдены изменения показателей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

При метастазировании в легкие у больных РМЖ отмечается увеличение показателей АКТГ, пролактина, ЛГ в сыворотке крови: АКТГ – $86 \pm 4,3$ пг/мл, пролактин – $940 \pm 39,4$ мМЕД/л, ЛГ – $135 \pm 6,75$ МЕ/л, ($p < 0,001$). Содержание показателей кортизола, ФСГ, ТТГ не превышали средних показателей нормы.

3. Анализ показателей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на фоне проведения полихимиотерапии показал, что концентрация АКТГ, пролактин и ЛГ, существенно снижается. Уровень АКТГ составил $55 \pm 2,53$ пг/мл и пролактин $680 \pm 31,96$ МЕ/л, ЛГ $42 \pm 2,01$ МЕ/л соответственно ($< 0,001$). Уровень СА 15-3 в крови был максимально высоким в группе больных раком молочной железы с метастазами в легкие и составил $44,7 \pm 2,01$ ЕД/л. Увеличение концентрации СА 15-3 в крови коррелирует с нарастанием уровня АКТГ.

4. Метастазирование рака молочной железы в легкие сопровождалось иммуносупрессией клеточного звена и умеренной стимуляцией гуморального звена иммунитета. На фоне прогрессирующего снижения уровня Т-хелперов в крови отмечалось одновременное увеличение уровня CD8-Т-лимфоцитов.

У больных раком молочной железы с метастазами в легкие отмечалось увеличение уровня Ig М $3,2 \pm 0,15$ г/л и Ig А $6,13 \pm 0,29$ г/л, соответственно ($p < 0,001$).

5. Изменения коагуляционного потенциала крови при метастазировании рака молочной железы в легкие подтверждены в клинике: выраженные гипокоагуляционные сдвиги на фоне прогрессирующей активация системы фибринолиза и увеличение уровня фибриногена в крови ($6,7 \pm 0,32$ г/л) ($p < 0,01$).

6. На интервал времени до возникновения метастазов в легкие при раке молочной железы оказывают влияние следующие факторы: рецепторный статус опухоли, экспрессия HER-2/neu, степень злокачественности. Высокая экспрессия HER-2/neu, рецепторотрицательный статус опухоли и III степень злокачественности коррелируют со значительным уменьшением медианы времени до метастазирования рака молочной железы в легкие ($p < 0,05$).

7. Больным с ранними метастазами в легкие и отрицательным рецепторным статусом опухоли наиболее оптимально использование схем химиотерапии с включением таксанов, что позволяет добиться высокого непосредственного объективного эффекта ($62,8 \pm 3,14\%$), длительного времени до прогрессирования (7,7 мес.) и высокого процента одногодичной (85,7%) и 5-летней (34,3%) общей выживаемости.

8. При наличии поздних единичных и множественных метастазов в легкие и рецепторположительного статуса опухоли, терапия аримидексом у больных, достигших клинического улучшения, значительно увеличивает время до прогрессирования в сравнении с пациентами, получавших тамоксифен (18 мес. и 7 мес.) ($p < 0,05$).

9. Оперативное лечение позднего солитарного метастаза в легких с последующей гормонотерапией у больных раком молочной железы позволяет улучшить качество жизни и увеличить время до прогрессирования до 22 мес., по сравнению с ГТ (18 мес.) ($p < 0,05$).

10. Математическая модель прогноза метастазирования в легкие и пятилетней выживаемости позволяет индивидуализировать подход к лечению больных раком молочной железы, что обеспечивает комплексность, превентивность, индивидуальность и эффективность проводимой терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявленные факторы риска метастазирования рака молочной железы в легкие необходимо учитывать при диспансеризации и выработке плана лечения больных раком молочной железы как дополнительные критерии прогноза.

2. Прогноз риска развития метастазов в легкие при раке молочной железы должен проводиться с учетом оценки совокупности факторов, характеризующих биологические параметры опухоли и организма и рассчитывается по формуле:
 $y = 0,44X_3 + 0,39X_1 + 0,69X_{17} + 0,21X_4 + 0,34X_{15} + 0,24X_{13} + 0,35X_6 + 0,72X_{11} + 0,7X_8 - 3,68$.

Если значение y имеет от 0 до 1,5, то больной относится к 2-му классу, от 1,6 до 2,5 – то к 1 классу, где 1-й класс – больные раком молочной железы с метастазами в легкие, 2-й класс – больные раком молочной железы без метастазов в легкие.

3. Прогноз пятилетней выживаемости у больных раком молочной железы с метастазами в легкие должен проводиться с учетом восьми прогностических факторов и рассчитывается по формуле:

$$y=0,37x_{20}+0,21x_9+0,42x_{12}+0,35x_{13}+0,68x_{14}+0,26x_{18}+0,23x_1+0,54x_{22} - 3,06.$$

Если значение y имеет от 0 до 1,5, то больной относится к 2-му классу, если от 1,6 до 2,5 – то к 1-му классу.

На основании выделенных факторов лечащий врач может индивидуализировать схему системной терапии и тем самым улучшить показатели выживаемости.

4. Определение вариантов метастазирования рака молочной железы в легкие при диспансеризации больных позволяет построить оптимальный план лечения и оценить дальнейшее течение заболевания.

5. Определение уровня гормонов гипоталамо-гипофизарной системы: АКТГ, ЛГ, пролактина и уровень маркера СА 15-3, РЭА при метастазировании рака молочной железы в легкие позволит не только косвенно судить о прогрессировании рака молочной железы, но и оценивать эффективность лечения при проведении системной терапии.

ПЕРЕЧЕНЬ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. *Плохов В.Н., Андреяшкина И.И.* Сравнение двух режимов гормонотерапии в качестве первой линии метастатического рака молочной железы // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: III Международная ежегодная конференция. – СПб., 2006. – С.76.

2. *Андреяшкина И.И. Плохов В.Н.* Оценка характера легочных метастазов у больных раком молочной железы // Проблемы диагностики и лечения рака

молочной железы: III Международная ежегодная конференция. – СПб., 2006. – С.77.

3. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н., Конопацкова О.М.* Применение аримидекса в первой линии гормонотерапии распространенного рака молочной железы // Сборник научных работ по актуальным вопросам клинической онкологии. – Рязань, 2006. – С.75.

4. *Плохов В.Н., Андреяшкина И.И.* Клинико-рентгенологические варианты легочных метастазов у больных раком молочной железы // Сборник научных работ по актуальным вопросам клинической онкологии. – Рязань, 2006. – С.76.

5. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Метастазы рака молочной железы в легкие: диагностика и дифференциальная диагностика // Стандарты лечения больных метастатическим раком молочной железы: тезисы конференции. – Воронеж, 2006. – С.34.

6. *Плохов В.Н., Андреяшкина И.И.* Особенности клиники и морфологического строения метастатического процесса в легких у больных РМЖ // Стандарты лечения больных метастатическим раком молочной железы: тезисы конференции. – Воронеж, 2006. – С.35.

7. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Трудности дифференциальной диагностики метастазов рака молочной железы в легкие // Ранняя диагностика, лечение злокачественных новообразований в свете современных достижений науки и практики (к 60-летию Брянского ООД): тезисы конференции. – Брянск, 2006. – С.85.

8. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Дифференциальная диагностика солитарных метастазов в легкие РМЖ // Онкология сегодня: успехи и перспективы: тезисы конференции. – Казань, 2006. – С.45.

9. *Плохов В.Н., Андреяшкина И.И.* Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона при диссеминированном раке молочной железы // Онкология сегодня: успехи и перспективы: тезисы конференции. – Казань, 2006. – С.46.

10. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Клинико-морфологические особенности метастатического процесса в легких при раке молочной железы //

Материалы X ежегодного российского онкологического конгресса. – М., 2006. – С.167.

11. *Плохов В.Н., Андряшкина И.И.* Иммунологический статус больных раком молочной железы с метастазами в легкие и плевру // Проблемы боли и обезболивания в клинической медицине: материалы Международной конференции. – Каир, 2006. – С.67.

12. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н.* Диагностика метастатического поражения плевры при раке молочной железы // Проблемы боли и обезболивания в клинической медицине: материалы Международной конференции. – Каир, 2006. – С.68.

13. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н.* Комплексная диагностика метастазов рака молочной железы в легкие // Сборник статей по онкологии. – Казань, 2007. – С.32.

14. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н.* Комплексная диагностика метастазов рака молочной железы в легкие // **Практическая медицина. – 2007. – № 21. – С.18-19.**

15. *Плохов В.Н., Андряшкина И.И.* Хирургические методы лечения при метастазах рака молочной железы в легкие // Улучшение качества оказания онкологической помощи населению: материалы конференции. – Казань, 2007. – С.26.

16. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н.* Влияние клинико-рентгенологических вариантов легочных метастазов при раке молочной железы на тактику лечения // Улучшение качества оказания онкологической помощи населению: материалы конференции. – Казань, 2007. – С.28.

17. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н.* Выбор тактики лечения при метастазах в легкие рака молочной железы // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: IV Международная ежегодная конференция. – СПб., 2007. – С.46.

18. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н.* Сравнительный анализ комбинации таксотер+доксорубицин и АС в терапии первой линии рака молочной железы с

метастазами в легкие // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: IV Международная ежегодная конференция. – СПб., 2007. – С.47.

19. *Плохов В.Н., Андряшкина И.И.* Оценка уровня эпидермального фактора роста HER-2/neu у больных раком молочной железы с метастазами в легкие // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: IV Международная ежегодная конференция. – СПб., 2007. – С.47.

20. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н.* Применение эпоэтина альфа (эпрекса) в заместительной терапии анемии при адъювантной полихимиотерапии // Сопроводительная терапия в онкологии: межрегиональная научно-практическая конференция. – Пермь, 2007. – С.38.

21. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н.* Влияние иммуногистохимических факторов на прогноз у больных раком молочной железы с метастазами в легкие // Новые методы в лечении онкологических заболеваний: материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Саратов, 2008. – С.24.

22. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н., Конопацкова О.М.* Клинико-морфологический подход к диагностике метастазов рака молочной железы в легкие // Медицинский альманах. – 2008. – № 4. – С.80-81.

23. *Плохов В.Н., Андряшкина И.И.* Клинико-морфологические особенности метастатического процесса в легких у больных раком молочной железы // Новые методы в лечении онкологических заболеваний: материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Саратов, 2008. – С.25-26.

24. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н.* Оценка эффективности комбинации таксотер+доксорубицин и FАС в терапии первой линии рака молочной железы с метастазами в легкие // Новые методы в лечении онкологических заболеваний: материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Саратов, 2008. – С.26-27.

25. *Плохов В.Н., Андряшкина И.И.* Опыт применения 5-фторурацила в сочетании с предоперационной ТГТ у больных раком молочной железы // Новые

методы в лечении онкологических заболеваний: материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Саратов, 2008. – С.28.

26. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Особенности метастазирования рака молочной железы в легкие // Докторантские чтения: материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Саратов, 2008. – С.170-173.

27. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Особенности иммунологических факторов прогноза у больных раком молочной железы с метастазами в легкие // Материалы XII ежегодного российского онкологического конгресса. – М., 2008. – С.153.

28. *Плохов В.Н., Андреяшкина И.И.* Капецитабин – вторая линия терапии раком молочной железы с метастазами в легкие // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: материалы V Международной ежегодной конференции. – СПб., 2008. – С.80.

29. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н., Катков А.А.* Применение транстузумаба (герцептина) во второй линии химиотерапии рак молочной железы с метастазами в легкие // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: материалы V Международной ежегодной конференции. – СПб., 2008. – С.80.

30. *Плохов В.Н., Андреяшкина И.И., Катков А.А.* Влияние иммунологического статуса на прогноз заболевания у больных раком молочной железы с метастазами в легкие // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: материалы V Международной ежегодной конференции. – СПб., 2008. – С.81.

31. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н., Катков А.А.* Хирургический подход в лечение солитарных метастазов рака молочной железы в легкие // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: материалы V Международной ежегодной конференции. – СПб., 2008. – С.81.

32. *Плохов В.Н., Андряшкина И.И.* Опыт применения капецитабина у больных раком молочной железы с метастазами в легкие // Материалы Всероссийской конференции молодых ученых. – М., 2008. – С.65.

33. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н.* Герцептин – вторая линия химиотерапии рака молочной железы с метастазами в легкие // Материалы Всероссийской конференции молодых ученых. – М., 2008. – С.65.

34. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н., Катков А.А.* Иммунологические факторы прогноза у больных раком молочной железы с метастазами в легкие // Материалы Всероссийской конференции молодых ученых. – М., 2008. – С.66.

35. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н.* Предоперационная лучевая терапия рака молочной железы динамическим фракционированием в условиях полирадиомодификации. Рационализаторское предложение 2779 от 16.12.08.

36. *Плохов В.Н., Андряшкина И.И.* Способ индивидуального подхода к лечению больных раком молочной железы с метастазами в легкие на основании его клинико-морфологических вариантов. Рационализаторское предложение 2778 от 16.12.08.

37. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н.* Особенности влияния формы роста рака молочной железы на метастазирование в легкие // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: материалы VI Международной ежегодной конференции. – СПб., 2009. – С.85.

38. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н.* Особенности изменения иммуногистохимических маркеров при метастазировании рака молочной железы в легкие // Медицинский альманах. – 2009. – № 3. – С.89-91.

39. *Плохов В.Н., Андряшкина И.И.* Морфологические особенности метастазирования рака молочной железы в легкие // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: материалы VI Международной ежегодной конференции. – СПб., 2009. – С.85.

40. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н., Катков А.А.* Влияние рецепторного статуса рака молочной железы на метастазирование в легкие // Проблемы

диагностики и лечения рака молочной железы: материалы VI Международной ежегодной конференции. – СПб., 2009. – С.86.

41. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Изменение рецепторного статуса рака молочной железы при проведении неоадьювантной терапии // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: материалы VI Международной ежегодной конференции. – СПб., 2009. – С.86.

42. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Влияния формы роста рака молочной железы на метастазирование в легкие // Современные технологии в онкологии: материалы VII Всероссийского съезда онкологов. – М., 2009. – С.217.

43. *Плохов В.Н., Андреяшкина И.И.* Влияние морфологических особенностей рака молочной железы на метастазирование в легкие // Современные технологии в онкологии: материалы VII Всероссийского съезда онкологов. – М., 2009. – С.217.

44. Иммуногистохимические факторы прогноза при метастазировании рака молочной железы в легкие // Пути повышения эффективности онкологической службы российской федерации: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Казань, 2009. – С.21-23.

45. *Плохов В.Н., Андреяшкина И.И.* Сравнительная оценка опухолевых маркеров СА-15-3 и РЭА у больных раком молочной железы с метастазами в легкие // Пути повышения эффективности онкологической службы Российской Федерации: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Казань, 2009. – с.23-25.

46. *Плохов В.Н., Андреяшкина И.И.* Сравнительная оценка уровня АКТГ, пролактина и опухолевого маркера – СА 15-3 у больных раком молочной железы при метастазировании в легкие // Новые технологии в диагностике и лечении рака молочной железы и меланомы кожи: материалы Всероссийской конференции. – М., 2010. – С.20.

47. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Морфологические особенности рака молочной железы и их влияние на метастазирование в легкие и плевру // Новые

технологии в диагностике и лечении рака молочной железы и меланомы кожи: материалы Всероссийской конференции. – М., 2010. – С.21.

48. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Морфологические особенности рака молочной железы при различных вариантах метастазирования в легкие и плевру // Молодой ученый. – 2010. – № 3. – С.67-70.

49. *Плохов В.Н., Андреяшкина И.И.* Оценка уровня АКТГ, пролактина и опухолевого маркера СА 15-3 у больных раком молочной железы с метастазами в легкие // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: материалы VII Международной ежегодной конференции. – СПб., 2010. – С.26.

50. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Особенности влияния клинорентгенологических вариантов легочных метастазов при раке молочной железы на тактику лечения // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: материалы VII Международной ежегодной конференции. – СПб., 2010. – С.27.

51. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Влияние биологических параметров опухоли на отдаленное метастазирование рака молочной железы // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: материалы VII Международной ежегодной конференции. – СПб., 2010. – С.28.

52. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Уровень эпидермального фактора роста HER-2/neu у больных раком молочной железы с метастазами в легкие // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – Приложение № 1 (материалы V конференции молодых ученых). – Томск, 2010. – С.15-16.

53. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Рентгенологические особенности солитарных метастазов в легкие при раке молочной железы. // Медицинская визуализация. – 2010. – Специальный выпуск. – С.26-27.

54. *Плохов В.Н., Андреяшкина И.И.* Лучевая диагностика метастазов в легкие при раке молочной железы // Медицинская визуализация. – 2010. – Специальный выпуск. – С.28-29.

55. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н., Конопацкова О.М.* Влияние биологических особенностей опухоли на клинические варианты

метастазирования рака молочной железы в легкие // Российский онкологический журнал. – 2010. – № 6. – С.24-25.

56. *Плохов В.Н., Андряшкина И.И.* Эффективность химиотерапии при различных вариантах метастазирования рака молочной железы в легкие // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: материалы VII Международной ежегодной конференции. – СПб., 2010. – С.27.

57. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н.* Клинико-морфологические этапы диагностики метастазов рака молочной железы в легкие // Наука и инновации XXI века: материалы X Юбилейной окружной конференции молодых ученых. – Сургут, 2010. – С.103.

58. *Плохов В.Н., Андряшкина И.И.* Особенности уровня АКТГ, пролактина и уровня опухолевого маркера СА 15-3 у больных раком молочной железы с метастазами в легкие // Наука и инновации XXI века: материалы X Юбилейной окружной конференции молодых ученых. – Сургут, 2010. – С.104.

59. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н.* Особенности компьютерной диагностики метастазов в легкие у больных раком молочной железы // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – Приложение № 1. – С.17-18.

60. *Плохов В.Н., Андряшкина И.И.* Прогностическая значимость биологических параметров опухоли при отдаленном метастазировании рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – Приложение № 1. – С.13-14.

61. Андряшкина И.И., Плохов В.Н. Рентгенологические критерии солитарных метастазов рака молочной железы в легкие // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2011. – Т. 5. – № 2. – С.31-32.

62. *Андряшкина И.И., Плохов В.Н.* Диагностика метастатических поражений легких при раке молочной железы // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2011. – Т. 5. – № 2. – С.313-314.

63. *Плохов В.Н., Андряшкина И.И.* Экспрессия маркеров опухолевого роста: HER2neu, Ki 67, P 53, как фактор влияния на

метастазирование рака молочной железы в легкие // Вестник Волгоградского медицинского университета. – 2011. – № 2. – С.97-100.

64. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Эффективность химиотерапии при различных вариантах рака молочной железы с метастазами в легкие // Фарматека. – 2011. – № 7. – С.54-57.

65. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Особенности клеточного звена иммунитета у больных раком молочной железы с метастазами в легкие // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2. – С.87-88.

66. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Иммунный статус у больных раком молочной железы при двух клинических вариантах метастазирования в легкие // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2. – С.86-87.

67. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Особенности клинимо-морфологической диагностики метастазов рака молочной железы в легкие // Врач. – 2011. – № 2. – С.62-63.

68. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Динамика изменения коагуляционного гемостаза у больных раком молочной железы с метастазами в легкие // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 11. – № 3. – С.318-319.

69. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Особенности метастатического плеврита при раке молочной железы // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2011. – № 4. – С.27-30.

70. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Клинико-рентгенологические варианты метастазов в легкие при раке молочной железы // Медицинская визуализация. – 2012. – № 1. – С. 56-59.

71. *Андреяшкина И.И., Плохов В.Н.* Биологические факторы опухоли, определяющие клинические варианты метастазирования рака молочной железы в легкие // Казанский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С.497-499.

72. Андреешкина И.И. Факторы агрессии опухолевого роста: Her2neu, Ki 67, P 53 при метастазировании рака молочной железы в легкие // Научные ведомости БГУ. – 2011. – № 16. – С.53-57.

73. Андреешкина И.И. Особенности метастазирования рака молочной железы в легкие / И.И. Андреешкина, В.Н. Плохов, О.М. Конопацкова. – Саратов, 2011. – 160 с.

74. Андреешкина И.И., Плохов В.Н. Значение определения уровня АКТГ у больных раком молочной железы для определения риска метастазирования в легкие. Рационализаторское предложение 3310 от 16.06.11.

75. Плохов В.Н., Андреешкина И.И. Прогнозирование метастазирования рака молочной железы в легкие на основании многофакторного анализа. Рационализаторское предложение 3311 от 16.06.11.

76. Андреешкина И.И., Плохов В.Н. Значимость компьютерной диагностики метастазов в легкие у больных раком молочной железы // Онкология 2011: материалы конференции. – Саратов, 2011. – С.26.

78. Плохов В.Н., Андреешкина И.И. Динамика изменения иммунного статуса у больных раком молочной железы с метастазами в легкие на фоне полихимиотерапии // Онкология 2011: материалы конференции. – Саратов, 2011. – С.140.

Список принятых сокращений

РМЖ — рак молочной железы

ПХТ — полихимиотерапия

ГТ — гормонотерапия

АКТГ — адренокортикотропный гормон

РЭ — эстрогенчувствительные рецепторы

РП — рецепторы прогестерона

РЭА — раково-эмбриональный антиген

ЛГ — лютеинизирующий гормон

ПЭ — полный эффект

ЧР — частичный регресс