

# ЖЕНСКОЙ

репродуктивной системы

Метастатический  
рак молочной  
железы: стандарты  
и возможности  
лекарственного лечения

Клинические  
и цитологические  
особенности  
слизистого рака  
молочной железы

Особенности  
Т-клеточного  
иммунитета при раке  
молочной железы

Гиперплазия  
и рак эндометрия

Перспективные  
направления  
в онкоцитологии



Издательский дом  
«АВВ-пресс»

## Дорогие читатели!

Коллектив редакции журнала  
«Опухоли женской репродуктивной системы»  
благодарит вас за неизменный интерес к нашему изданию и  
поздравляет

*с Новым Годом!*

Желаем вам здоровья, благополучия и успехов  
в вашем благородном и значимом деле – лечении людей,  
развитии науки и медицины!



phytoneering

Целебная сила растений

# Мастодинон®

Растительный негормональный препарат

Нежная забота  
о Вашей груди



Рег. уд.  
П № 014026/02  
от 09.10.2007  
П № 014026/01  
от 09.10.2007

- Эффективен при мастопатии и предменструальном синдроме
- Восстанавливает нарушенный баланс гормонов, воздействуя на причину заболевания
- Устраняет боли в молочных железах
- Хорошо переносится



  
**BIONORICA®**  
The phytoneering company  
<http://www.bionorica.ru>

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ИД «АБВ-пресс» представляет

## Сепсис в торакоабдоминальной онкохирургии



**Автор: И.В. Нехаев**

Формат книги: 170 x 220 мм.

Бумага: мелованная матовая.

Объем: 220 страниц.

Переплет: мягкий.

Монография посвящена проблеме сепсиса в торакоабдоминальной онкологии. В работе дано определение сепсиса, отражены его основные эпидемиологические показатели, разобраны этиологические причины и факторы риска развития сепсиса у оперированных больных с опухольями торакоабдоминальной зоны. В монографии представлена оригинальная концепция патогенеза сепсиса и выделены основные различия отдельных звеньев и последовательности цепи патологических событий, ведущих к развитию тяжелого сепсиса и септического шока. Автором подробно описана клиническая картина, предложены диагностический алгоритм и принципы лечения сепсиса, а также отмечены основные причины смерти и факторы прогноза у больных сепсисом, развившимся после хирургического вмешательства.

### Как приобрести книгу?

Для того, чтобы получить книгу, вам необходимо отправить заполненную анкету на ее доставку, а также квитанцию с отметкой банка об оплате по факсу +7 (499) 929-96-19 или по e-mail: [book@abvpress.ru](mailto:book@abvpress.ru), либо отправить в редакцию по адресу: г. Москва, Каширское шоссе, дом 24, строение 15, НИИ Канцерогенеза, 3-й этаж, Издательский дом «АБВ-пресс». Стоимость книги указана без учета доставки.

Анкету на доставку книги вы можете распечатать с сайта ИД «АБВ-пресс»: [www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

<p><b>Извещение</b></p> <p>Кассир</p>	<p style="text-align: right;">Форма № ПД-4</p> <p>ООО «Издательский Дом «АБВ-пресс»» (наименование получателя платежа и ИНН) ИНН/КПП 7724705329 / 772401001 Р/с 40702810400003653001 ООО КБ «НЭЖЛИС-БАНК» Москва (номер счета получателя платежа) БИК 044583679 (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810700000000679</p> <p>Плательщик (ФИО) _____ Адрес (с индексом) _____</p> <p>Книга И.В. Нехаева – «Сепсис в торакоабдоминальной онкохирургии» (наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: <u>350</u> руб. <u>00</u> коп.</p> <p>Плательщик (подпись) _____</p>
<p><b>Квитанция</b></p> <p>Кассир</p>	<p style="text-align: right;">Форма № ПД-4</p> <p>ООО «Издательский Дом «АБВ-пресс»» (наименование получателя платежа и ИНН) ИНН/КПП 7724705329 / 772401001 Р/с 40702810400003653001 ООО КБ «НЭЖЛИС-БАНК» Москва (номер счета получателя платежа) БИК 044583679 (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810700000000679</p> <p>Плательщик (ФИО) _____ Адрес (с индексом) _____</p> <p>Книга И.В. Нехаева – «Сепсис в торакоабдоминальной онкохирургии» (наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: <u>350</u> руб. <u>00</u> коп.</p> <p>Плательщик (подпись) _____</p>

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов,  
в которых публикуются основные научные результаты диссертаций  
на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

4'11

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ОПУХОЛИ

## ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

МАММОЛОГИЯ | ГИНЕКОЛОГИЯ

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР | EDITOR-IN-CHIEF**

засл. деят. науки РФ, д.м.н., проф. **В.П. Летягин**  
Honored Scientist of the Russian Federation,  
MD, DMSci, Prof. V.P. Letyagin

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА | DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF**

д.м.н., проф. **И.В. Высоккая**  
MD, DMSci, Prof. I.V. Vysotskaya  
д.м.н., проф. **Н.И. Рожкова**  
MD, DMSci, Prof. N.I. Rozhkova

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ | EXECUTIVE EDITOR**

д.м.н. **А.Д. Зикиряходжаев**  
MD, DMSci A.D. Zikiryakhodzhaev

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ | EDITORIAL BOARD**

д.м.н., проф. **В.И. Борисов** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. V.I. Borisov (Moscow)  
д.м.н., проф. **Л.М. Бурдина** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. L.M. Burdina (Moscow)  
к.м.н. **Я.В. Вишневецкая** (Москва)  
MD, CMSci Ya.V. Vishnevskaya (Moscow)  
д.м.н., проф. **И.К. Воротников** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. I.K. Vorotnikov (Moscow)  
д.м.н., проф. **И.А. Гладиллина** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. I.A. Gladilina (Moscow)  
к.м.н. **Л.Г. Жукова** (Москва)  
MD, CMSci L.G. Zhukova (Moscow)  
к.м.н. **В.Г. Иванов** (С.-Петербург)  
MD, CMSci V.G. Ivanov (Saint Petersburg)  
д.м.н., проф. **С.В. Козлов** (Самара)  
MD, DMSci, Prof. S.V. Kozlov (Samara)  
д.м.н., проф. **Д.В. Комов** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. D.V. Komov (Moscow)  
чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. **Н.Е. Кушлинский** (Москва)  
RAMSci Corr. Mem., MD, DMSci, Prof. N.E. Kushlinsky (Moscow)  
д.м.н., проф. **М.И. Нечушкин** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. M.I. Nechushkin (Moscow)  
к.м.н. **Ю.Л. Подберезина** (Москва)  
MD, CMSci Yu.L. Podberezina (Moscow)  
чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. **И.В. Поддубная** (Москва)  
RAMSci Corr. Mem., MD, DMSci, Prof. I.V. Poddubnaya (Moscow)  
чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. **В.Ф. Семиглазов** (С.-Петербург)  
RAMSci Corr. Mem., MD, DMSci, Prof. V.F. Semiglazov (Saint Petersburg)  
д.м.н., проф. **В.А. Соболевский** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. V.A. Sobolevsky (Moscow)  
д.м.н., проф. **С.И. Ткачев** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. S.I. Tkachev (Moscow)  
д.м.н., проф. **Н.Н. Тупицын** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. N.N. Tupitsyn (Moscow)  
д.м.н., проф. **С.А. Тюляндия** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. S.A. Tjulandina (Moscow)  
д.м.н., проф. **В.А. Хайленко** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. V.A. Khailenko (Moscow)  
д.м.н., проф. **Р.Ш. Хасанов** (Казань)  
MD, DMSci, Prof. R.Sh. Khasanov (Kazan)

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР | EDITOR-IN-CHIEF**

акад. РАМН и РАН, д.м.н., проф. **Ю.С. Сидоренко**  
Acad. of the Russian Academy of Medical Sciences  
and the Russian Academy of Sciences, MD, DMSci, Prof. Yu.S. Sidorenko

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА | DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF**

д.м.н., проф. **К.И. Жордания**  
MD, DMSci, Prof. K.I. Zhordania  
д.м.н., проф. **В.В. Кузнецов**  
MD, DMSci, Prof. V.V. Kuznetsov

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ | EXECUTIVE EDITOR**

д.м.н. **Ю.Г. Паяниди**  
MD, DMSci Yu.G. Payanidi

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ | EDITORIAL BOARD**

акад. РАМН, д.м.н., проф. **Л.В. Адамян** (Москва)  
Acad. of the Russian Academy of Medical Sciences,  
MD, DMSci, Prof. L.V. Adamyan (Moscow)  
д.м.н., проф. **Л.А. Ашрафян** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. L.A. Ashrafyan (Moscow)  
д.м.н., проф. **В.В. Баринов** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. V.V. Barinov (Moscow)  
д.м.н., проф. **А.М. Гарин** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. A.M. Garin (Moscow)  
д.м.н., проф. **А.Н. Грицай** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. A.N. Gritsai (Moscow)  
д.м.н., проф. **М.В. Киселева** (Обнинск)  
MD, DMSci, Prof. M.V. Kiseleva (Obninsk)  
д.м.н., проф. **В.П. Козаченко** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. V.P. Kozachenko (Moscow)  
д.м.н., проф. **Л.А. Коломиец** (Томск)  
MD, DMSci, Prof. L.A. Kolomiets (Tomsk)  
д.м.н., проф. **Л.И. Крикунова** (Обнинск)  
MD, DMSci, Prof. L.I. Krikunova (Obninsk)  
д.м.н., проф. **К.П. Лактионов** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. K.P. Laktionov (Moscow)  
д.м.н., проф. **Е.Г. Новикова** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. E.G. Novikova (Moscow)  
д.м.н., проф. **В.А. Титова** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. V.A. Titova (Moscow)  
д.м.н., проф. **Б.О. Толокнов** (Москва)  
MD, DMSci, Prof. B.O. Toloknov (Moscow)  
к.м.н. **С.В. Хохлова** (Москва)  
MD, CMSci S.V. Khokhlova (Moscow)

**ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ | FOREIGN EDITORS**

д.м.н. **И.А. Косенко** (Беларусь)  
MD, DMSci I.A. Kosenko (Belarus)  
д.м.н., проф. **В.И. Рятсеп** (Эстония)  
MD, DMSci, Prof. V.I. Ryatsep (Estonia)  
д.м.н., проф. **Ю. Таджикибаева** (Узбекистан)  
MD, DMSci, Prof. Yu. Tadzhibaeva (Uzbekistan)

Адрес редакции:  
Москва, Каширское шоссе, д. 24,  
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.  
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19  
www.abvpress.ru  
e-mail: abv@abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:  
115478 Москва, Каширское шоссе,  
д. 24, а/я 35, проф. В.П. Летягину  
e-mail: azizz@mail.ru  
Заведующая редакцией  
**Н.В. Черножукова**  
Корректор **И.Н. Голякова**

Дизайн **Е.В. Степанова**  
Верстка **Е.В. Романова**  
Служба подписки и распространения  
**В.Ю. Тимохина**, +7 (499) 929-96-19,  
baza@abvpress.ru  
Служба рекламы  
**В.А. Клоковкин**, +7 (499) 929-96-19,  
gm@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)  
ПИ № ФС 77-36991 от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной  
перепечатке материалов ссылка  
на журнал «Опухоли женской  
репродуктивной системы»  
обязательна.

Редакция не несет ответственности  
за содержание публикуемых  
рекламных материалов.

В статьях представлена точка  
зрения авторов, которая может  
не совпадать с мнением  
редакции.

ISSN 1994-4098  
Опухоли женской репродуктивной  
системы. 2011.  
№4. 1—88  
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2011  
Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» — 42166  
Отпечатано в типографии  
ООО «Графика»  
Тираж 4000 экз.

**МАММОЛОГИЯ**

**АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА**

*В.В. Родионов, А.А. Мидленко, А.В. Суетин, М.В. Родионова*  
**Место органосохраняющих операций в лечении раннего рака молочной железы у пациенток пожилого и старческого возраста** ..... 8

*Т.Н. Попова, Е.А. Кузеванова*  
**Качество жизни больных местно-распространенным раком молочной железы с прогрессированием заболевания после комплексного лечения.** ..... 13

*А.А. Лисаева, Я.В. Вишневецкая, Е.М. Рощин, Д.В. Комов, И.В. Колядина*  
**Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях** ..... 19

**ПРОБЛЕМА**

*Л.В. Скотаренко, И.К. Воротников, З.Г. Кадагидзе, Ф.А. Шамилов*  
**Особенности Т-клеточного иммунитета при раке молочной железы.** ..... 24

**ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Е.В. Горанская, М.А. Каплан, В.Н. Капинус, Ю.А. Рагулин, Е.В. Ярославцева, И.С. Спиченкова, А.М. Шубина, О.В. Боргуль, М.В. Таибова*  
**Фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы** ..... 28

*О.Г. Григорук, Н.А. Михеева, А.Ф. Лазарев*  
**Слизистый рак молочной железы: клинические и цитологические особенности, результаты лечения, анализ выживаемости** ..... 32

**НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

*Ш.Х. Ганцев, А.В. Султанбаев, Р.Ш. Ишмуратова, В.Ю. Фролова, Ш.Р. Кзыргалин*  
**Динамика изменения биохимического состава периферической лимфы при раке молочной железы** ..... 37

*Г.Х. Ханафиев, С.А. Берзин, У.Ю. Мальцева, А.Е. Мазур*  
**Внутрипротоковые папилломы молочных желез. Вопросы патогенеза, лечения и профилактики внутрипротокового рака.** ..... 42

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ**

*Е.В. Артамонова*  
**Лекарственное лечение метастатического рака молочной железы** ..... 46

**ПРЕСС-РЕЛИЗ**

**XV Онкологический конгресс** ..... 54

## MAMMOLOGY

### TOPICAL ISSUE

- V.V. Rodionov, A.A. Midlenko, A.V. Suyetin, M.V. Rodionova*  
**Place of organ-sparing surgery in the treatment of early breast cancer in elderly and senile patients** . . . . . 8
- T.N. Popova, E.A. Kuzevanova*  
**Quality of life in patients with locally advanced breast cancer with disease progression after combination treatment** . . . . . 13
- A.A. Lisayeva, Ya.V. Vishnevskaya, E.M. Roshchin, D.V. Komov, I.V. Kolyadina*  
**Therapeutic pathomorphism of malignancies: Clinical and morphological criteria. Classifications. Prognostic value of therapeutic pathomorphism in breast cancer and other tumors** . . . . . 19

### PROBLEM

- L.V. Skotarenko, I.K. Vorotnikov, Z.G. Kadagidze, F.A. Shamilov*  
**The specific features of T cell immunity in breast cancer** . . . . . 24

### TREATMENT OF BREAST TUMORS

- E.V. Goranskaya, M.A. Kaplan, V.N. Kapinus, Y.A. Ragulin, E.V. Yaroslavtseva, I.S. Spichenkova, A.M. Shubina, O.V. Borgul, M.V. Taibova*  
**Photodynamic therapy for cutaneous metastases of breast cancer** . . . . . 28
- O.G. Grigoruk, N.A. Mikheeva, A.F. Lazarev*  
**Mucinous breast carcinoma: clinical and cytological features, management and outcome** . . . . . 32

### NEW TECHNOLOGIES

- Sh.Kh. Gantsev, A.V. Sultanbayev, R.Sh. Ishmuratova, V.Yu. Frolova, Sh.R. Kzyrgalin*  
**Time course of changes in the biochemical composition of peripheral lymph in breast cancer** . . . . . 37
- G.Kh. Khanafiyev, S.A. Berzin, U.Yu. Maltseva, A.E. Mazur*  
**Intraductal papillomas of the breast. The problems of the pathogenesis, treatment, and prevention of intraductal carcinoma** . . . . . 42

### PHARMACOTHERAPY

- E.V. Artamonova*  
**Drug treatment for metastatic breast cancer** . . . . . 46

### PRESS RELEASE

- XV Oncological congress** . . . . . 54

**ГИНЕКОЛОГИЯ**

**ПРОБЛЕМА**

*И.И. Антонеева, Т.П. Генинг, Д.Р. Арсланова, Е.Г. Сидоренко*  
**Сравнительная характеристика оксидативного стресса при раке шейки матки на разных клинических стадиях заболевания . . . . .55**

*О.А. Горных, В.В. Самойленко, А.Х. Биштави, А.А. Каниболоцкий, И.Б. Манухин, Ю.Ю. Табакман*  
**Гиперплазия и предрак эндометрия . . . . .59**

*Л.В. Спирина, И.В. Кондакова, Л.А. Коломиец, А.Л. Чернышова, О.Н. Асадчикова, Н.П. Шарова, В.Д. Коваль*  
**Активность протеасом и их субъединичный состав при гиперпластических процессах и раке эндометрия . . . .64**

*Е.В. Черепанова, К.П. Лактионов, О.А. Анурова, А.И. Зотиков*  
**Клинико-морфологические особенности стероидно-клеточных опухолей яичников . . . . .68**

*В.К. Боженко, Л.А. Аирафян, И.Б. Антонова, Н.В. Мельникова, О.Н. Бурменская, Д.Ю. Трофимов, Е.А. Кудинова, Л.З. Хунова, А.В. Слонов, О.П. Близнюков*  
**Анализ экспрессии генов пролиферации и апоптоза при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки. . . . .72**

**ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**

*В.Е. Шевченко, Д.Е. Макаров, С.В. Ковалев, Н.Е. Арноцкая, Н.Р. Погосян, К.И. Жордания*  
**Идентификация протеомных маркеров метастазирования рака яичников . . . . .76**

*А.Э. Протасова, Р.В. Орлова, Г.А. Раскин*  
**Новые возможности верификации злокачественных опухолей яичника. . . . .84**

**ПРЕСС-РЕЛИЗ**

**Таргетная терапия рака яичников: трудности и успехи . . . . .87**

**GYNECOLOGY**

**PROBLEM**

*I.I. Antoneeva, T.P. Gening, D.R. Arslanova, E.G. Sidorenko*  
**Comparative characterization of oxidative stress in cervical cancer at different clinical stages of disease** .....55

*O.A. Gornikh, V.V. Samoilenko, A.K. Bishtavi, A.A. Kanibolotsky, I.B. Manukhin, U.U. Tabakman*  
**Hyperplasia and endometrial precancer** .....59

*L.V. Spirina, I.V. Kondakova, L.A. Kolomiets, A.L. Chernysova, O.N. Asadchikova, N.P. Sharova, V.D. Koval*  
**Proteasome activity and subunit composition in endometrial hyperplasia and cancer** .....64

*E.V. Cherepanova, K.P. Laktionov, O.A. Anurova, A.I. Zotikov*  
**The clinical and morphological features of ovarian steroid cell tumors** .....68

*V.K. Bozhenko, L.A. Ashrafyan, I.B. Antonova, N.V. Melnikova, O.N. Burmenskaya, D.Yu. Trofimov, E.A. Kudinova, L.Z. Khunova, A.V. Slonov, O.P. Bliznyukov*  
**Analysis of the expression of genes involved in proliferation and apoptosis in cervical intraepithelial neoplasias and cancer of the cervix uteri** .....72

**DIAGNOSIS OF REPRODUCTIVE SYSTEM TUMORS**

*V.E. Shevchenko, D.E. Makarov, S.V. Kovalev, N.E. Arnotskaya, N.R. Pogosyan, K.I. Zhordania*  
**Identification of proteomic markers for metastasis of ovarian cancer** .....76

*A.E. Protasova, R.V. Orlova, G.A. Raskin*  
**New verification possibilities for ovarian malignancies** .....84

**PRESS RELEASE**

**Target therapy of ovarian cancer: hardship and progress** .....87

## Место органосохраняющих операций в лечении раннего рака молочной железы у пациенток пожилого и старческого возраста

**В.В. Родионов, А.А. Мидленко, А.В. Суетин, М.В. Родионова**  
ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, Ульяновск;  
Ульяновский государственный университет

**Контакты:** Валерий Витальевич Родионов [dr.valery.rodionov@gmail.com](mailto:dr.valery.rodionov@gmail.com)

*Проведен анализ результатов лечения больных ранним раком молочной железы пожилого и старческого возраста в зависимости от объема оперативного лечения. В исследование включено 425 пациенток, получавших лечение в объеме секторальной резекции, секторальной резекции с лимфодиссекцией и радикальной мастэктомии. По результатам последующего наблюдения, группа пациенток, получавших лечение в объеме секторальной резекции, характеризовалась наилучшими показателями безрецидивной выживаемости и минимальным уровнем смертности от рака молочной железы.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, пожилой возраст, хирургическое лечение, органосохраняющие операции

### Place of organ-sparing surgery in the treatment of early breast cancer in elderly and senile patients

**V.V. Rodionov, A.A. Midlenko, A.V. Suyetin, M.V. Rodionova**  
Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk; Ulyanovsk State University

*The paper analyzes the results of treatment in elderly and senile patients with early breast cancer in relation to the scope of surgical treatment. The study enrolled 425 patients receiving the treatment as sector resection, the latter with lymph node dissection, and radical mastectomy. According to the results of a follow-up, a group of patients treated by sector resection showed the best relapse-free survival rates and minimum breast cancer mortality.*

**Key words:** breast cancer, elderly age, surgical treatment, organ-sparing operations

#### Введение

Частота заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) увеличивается с возрастом [1]. Эта опухоль является наиболее распространенной онкологической патологией среди женщин в возрасте  $\geq 70$  лет [2]. Данная возрастная категория пациенток характеризуется серьезными сопутствующими заболеваниями, которые в итоге влияют на тактику лечения, в том числе на выбор объема оперативного вмешательства [3].

На протяжении многих лет подмышечная лимфодиссекция была частью стандартного лечения РМЖ. Еще в начале XX в. W.S. Halsted в своих работах указывал на то, что хирургическое вмешательство на подмышечных лимфатических узлах (ЛУ) приводит к улучшению контроля за возникновением локорегионарных рецидивов и увеличению выживаемости больных [4]. В. Fisher был первым ученым, опубликовавшим данные, которые подтвердили гипотезу о том, что удаление метастатических подмышечных ЛУ не влияет на выживаемость пациентов, но при этом может существенно снизить показатели местного прогрессирования заболевания [5]. Многие последующие исследования также поддержали эту гипотезу [6]. Подмышечная лимфодиссекция и биопсия «сигнального»

ЛУ по-прежнему считаются важными методами получения прогностической информации для планирования послеоперационной системной терапии [7]. Вследствие широкого распространения маммографического скрининга увеличился уровень выявления ранних стадий РМЖ, и укрепилась мысль о том, что подмышечная лимфодиссекция может быть безопасно «опущена» у большинства пациенток с ранними стадиями РМЖ [8]. Кроме того, прогностическая роль подмышечной лимфодиссекции была благополучно заменена гистологическим профилированием первичной опухоли, которое в большей степени обеспечивает получение надежной информации для принятия решений о необходимости дальнейшего системного лечения [9–11]. Вопрос о выполнении подмышечной лимфодиссекции в пожилом и старческом возрасте до настоящего времени остается спорным, в основном из-за отсутствия достоверных данных, так как для этой категории пациенток характерны высокая смертность от конкурирующих заболеваний, более короткая продолжительность жизни, а также высокая вероятность получения ответа на гормональную терапию.

**Цель исследования** — определение эффективности применения органосохраняющих операций без выполне-

ния подмышечной лимфодиссекции у пациенток пожилого и старческого возраста с ранними стадиями РМЖ.

### Материалы и методы

Настоящее ретроспективное исследование было проведено в период с 1 июля 1988 г по 31 декабря 2008 г. на базе Ульяновского областного клинического онкологического диспансера. В исследование были включены пациентки пожилого (60–74 года) и старческого ( $\geq 75$  лет) возраста с операбельным РМЖ, размером опухоли  $\leq 5$  см, по данным инструментальных методов исследования, клинически негативным статусом подмышечных ЛУ и отсутствием отдаленных метастазов.

Всего в исследование вошли 425 больных РМЖ. Восемьдесят четыре (19,7%) из них получили лечение

в объеме секторальной резекции (СР) молочной железы, 93 (21,9%) — была выполнена СР с подмышечной лимфодиссекцией (СРЛД) и 248 (58,4%) — проведено лечение в объеме радикальной мастэктомии (РМЭ).

Сравнительная характеристика пациенток представлена в таблице. Наиболее «возрастными» оказались больные из группы СР, в то время как возраст пациенток в группах СРЛД и РМЭ практически не различался. Распределение по возрасту показало, что медиана в группе СР составила 72 (60–85) года, в группе СРЛД — 66 (60–82), а в группе РМЭ — 67 (60–84) лет ( $p = 0,00001$ ). Сопутствующие соматические заболевания были зарегистрированы у 80 (95,2%) пациенток группы СР, 68 (73,1%) — группы СРЛД и 199 (80,2%) — группы РМЭ ( $p = 0,047$ ). Болезни системы кровообра-

Характеристика пациенток в зависимости от вида оперативного лечения

Показатель	СР (n = 84)	СРЛД (n = 93)	РМЭ (n = 248)
Возрастная медиана, годы	72 (60–85)	66 (60–82)	67 (60–84)
Сопутствующая патология	80 (95,2)	68 (73,1)	199 (80,2)
Патологический размер опухоли:			
T1a	4 (4,8)	2 (2,1)	3 (1,2)
T1b	5 (5,9)	16 (17,3)	23 (9,3)
T1c	33 (39,3)	48 (51,6)	104 (41,9)
T2	42 (50)	27 (29)	118 (47,6)
Средний размер опухоли, см	2,3 ± 1,0	1,9 ± 0,85	2,3 ± 0,88
Гистологический тип опухоли:			
инфильтрирующая протоковая карцинома	42 (50)	46 (49,5)	136 (54,8)
инфильтрирующая дольковая карцинома	19 (22,6)	20 (21,5)	43 (17,3)
другие виды	23 (27,4)	27 (29)	67 (27)
Степень злокачественности:			
G <sub>1</sub>	18 (26,5)	9 (12)	16 (8,9)
G <sub>2</sub>	46 (67,6)	55 (73,3)	135 (75,4)
G <sub>3</sub>	4 (5,8)	11 (14,6)	28 (15,6)
нет данных	16 (19)	18 (19,3)	69 (27,8)
Рецепторный статус опухоли:			
ЭР+ПР+	11 (100)	18 (69)	71 (63,4)
ЭР+ПР–	0	2 (7,7)	7 (6,2)
ЭР–ПР+	0	0	3 (2,7)
ЭР–ПР–	0	6 (23)	21 (18,7)
нет данных	73 (86,9)	67 (72)	136 (54,8)
Метод лечения:			
операция	19 (22,6)	6 (6,4)	99 (39,9)
операция + ЛТ	19 (22,6)	42 (45,1)	11 (4,5)
операция + лекарственная терапия	22 (26,3)	7 (7,5)	108 (43,5)
комплексное	24 (28,5)	38 (41)	30 (12,1)

**Примечание.** Представлено число больных (в скобках — процент). ЭР — эстрогеновые, ПР — прогестероновые рецепторы, ЛТ — лучевая терапия.

щения являлись преобладающей сопутствующей патологией во всех группах исследования. Второе место по частоте встречаемости занимали болезни органов пищеварения и эндокринной системы. Реже отмечали заболевания органов дыхания, костно-мышечной и мочеполовой систем.

Средний размер опухоли в группе СРЛД был наименьшим и составил  $1,9 \pm 0,85$  см. В группах СР и РМЭ данный показатель равнялся  $2,3 \pm 1,0$  и  $2,3 \pm 0,88$  см соответственно ( $p = 0,0053$ ).

При морфологическом исследовании материала во всех 3 группах практически половина пациенток имели инфильтрирующую протоковую карциному молочной железы, наиболее часто регистрировалась средняя степень дифференцировки.

Рецепторный статус опухоли молочной железы оценивался путем проведения иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Данный вид исследования начал широко использоваться в Ульяновском областном клиническом онкологическом диспансере с 2002 г., этим и объясняется небольшое число пациенток, обследованных по данному критерию. В группе СР ИГХ-исследование опухоли было проведено 11 больным, что составило 13 % от общей численности группы. В группе СРЛД данное исследование было выполнено 26 (18%), а в группе РМЭ — 122 (49,2 %) пациенткам. Большинство больных имели ЭР- и ПР-положительные опухоли: 100 % в группе СР, 69 % — в группе СРЛД и 63,4 % — в группе РМЭ.

Показания для выполнения СР были следующими: отсутствие клинических данных, подтверждающих метастатическое поражение подмышечных ЛУ, отказ больной от радикальной операции либо наличие тяжелой сопутствующей патологии, которая не позволяла выполнить радикальную операцию. Состояние регионарных ЛУ оценивали на основании данных клинического и инструментального методов обследования (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, маммография в косой проекции). В сомнительных случаях осуществляли пункционную биопсию подмышечных ЛУ с цитологическим исследованием.

СР молочной железы выполнялась всем пациенткам под местным обезболиванием, причем 51 (60,7%) больной — в условиях стационара и 33 (39,3%) — в амбулаторном варианте. СРЛД и РМЭ проводили в стационаре под общим обезболиванием.

В зависимости от объема послеоперационного лечения каждая группа исследования была разделена нами на несколько подгрупп. Часть пациенток получили комплексное лечение, включающее оперативное вмешательство, лекарственную терапию и ЛТ, другим больным было проведено комбинированное лечение, характеризовавшееся сочетанием хирургического и лучевого либо хирургического и лекарственного методов

лечения, третья группа пациенток получила только хирургическое лечение.

Послеоперационная ЛТ проводилась методом традиционного фракционирования (суммарная очаговая доза — СОД 50–56 Гр на область молочной железы и 40–48 Гр — на область регионарных ЛУ). Как видно из представленных в таблице данных, наиболее часто ЛТ применяли в группах СРЛД (86% случаев) и СР (51,2%), в то время как в группе РМЭ этот показатель составил 16,5%.

Адьювантную терапию получили практически половина пациенток из каждой группы. Из системных методов лечения были использованы гормональная терапия тамоксифеном в течение 2–5 лет после операции либо 4–6 курсов полихимиотерапии по схемам CMF (циклофосфан, метотрексат, фторурацил) и FEC/FAC (фторурацил, эпирубицин, циклофосфан / фторурацил, доксорубицин, циклофосфан). Тамоксифен чаще назначали в группе СР (52,4%), реже — в группах СРЛД и РМЭ (43 и 43,5% соответственно). Адьювантную полихимиотерапию наиболее часто применяли в группе РМЭ (43,5%), реже — в группах СРЛД и СР (5,4 и 3,6% соответственно).

Отдаленные результаты лечения были проанализированы 31.07.2010. Для сравнения эффективности 3 методов хирургического лечения оценивали следующие показатели: общая смертность, смертность от РМЖ, общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость. Случаи были рассчитаны от момента выполнения оперативного вмешательства до даты возникновения первого неблагоприятного события, последнего клинического наблюдения или смерти пациентки. Статистический анализ данных проводили методами описательной статистики, частотного анализа и анализа выживаемости (метод Каплана—Майера, лог-ранговый критерий). Обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica (версия 8.0).

### Результаты и обсуждение

Одна из задач настоящего исследования — анализ послеоперационных осложнений. Минимальное количество послеоперационных осложнений зарегистрировано в группе СР — у 4 (4,8%) пациенток, чаще осложнения встречались в группах СРЛД и РМЭ — у 23 (24,7%) и 78 (31,5%) больных соответственно.

К числу наиболее частых ранних послеоперационных осложнений в группах СРЛД и РМЭ относились длительная лимфорея и формирование лимфокисты подмышечной области, что в итоге приводило к увеличению сроков госпитализации. Средний послеоперационный койко-день был наименьшим в группе СР —  $13,3 \pm 4,5$  дня и практически не различался в группах СРЛД и РМЭ —  $21,8 \pm 5,6$  и  $24,0 \pm 7,1$  дня соответственно.

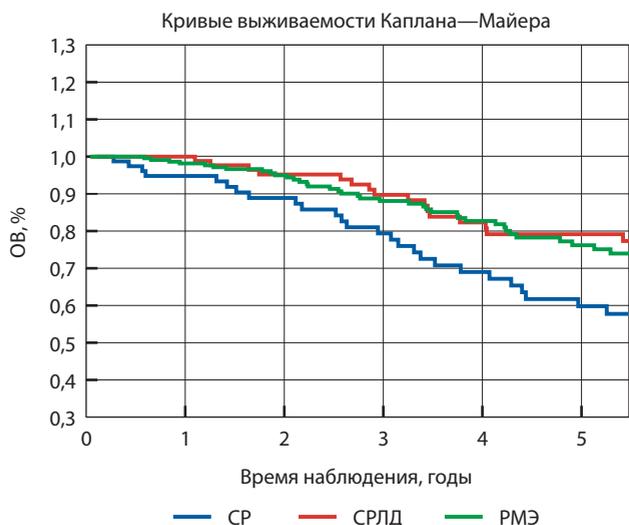


Рис. 1. ОВ больных РМЖ в зависимости от объема оперативного вмешательства

Развитие поздних послеоперационных осложнений в группе СР не зарегистрировано. В группе же РМЭ у 5 пациенток был диагностирован лимфостаз верхней конечности и, как следствие, у 4 больных — рецидивирующее рожистое воспаление верхней конечности. В группе СРЛД формирование лимфостаза было отмечено у 1 пациентки.

Основная цель нашей работы заключалась в оценке эффективности лечения больных РМЖ пожилого и старческого возраста с использованием различных видов оперативных вмешательств. На основании результатов исследования 3-летняя ОВ в группе СР составила  $79,6 \pm 4,9\%$ , в то время как в группах СРЛД и РМЭ этот показатель был выше и достигал  $89,4 \pm 3,4\%$  и  $88,8 \pm 2,3\%$  соответственно ( $p = 0,001$ ). Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении 5-летней ОВ (рис. 1):  $79,1 \pm 4,7\%$  для группы СРЛД,  $77,5 \pm 3,4\%$  — для группы РМЭ и  $59,8 \pm 6,3\%$  — для группы СР ( $p = 0,002$ ).

Мы решили проанализировать структуру смертности в исследуемых группах. На момент анализа результатов лечения в группе СР было зарегистрировано 42 летальных исхода, что составило 50 % от общего числа больных, в группах СРЛД и РМЭ данные показатели были меньше: 27 (29 %) и 64 (25,8 %) соответственно.

Нами была определена достоверная разница в причинах смерти в исследуемых группах. Так, в группе СР смерть от основного заболевания была зафиксирована у 38 %, а от сопутствующих заболеваний — у 62 % пациенток. В группах СРЛД и РМЭ ситуация была диаметрально противоположной: смерть от РМЖ зарегистрирована в 63 и 69 % случаев, а от сопутствующих заболеваний — в 37 и 31 % наблюдений соответственно. Преобладающей причиной смерти из числа со-

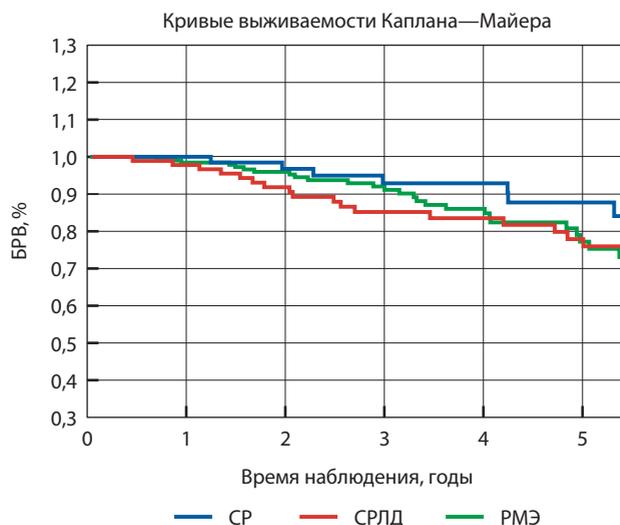


Рис. 2. БРВ больных РМЖ в зависимости от объема оперативного вмешательства

путствующей патологии во всех группах исследования явилась патология сердечно-сосудистой системы.

При анализе БРВ наилучшие результаты были продемонстрированы в группе СР по сравнению с данным показателем в группах СРЛД и РМЭ. Так, 3-летняя БРВ в группе СР составила  $92,4 \pm 3,4\%$  против  $92,1 \pm 2,1\%$  в группе РМЭ и  $84,9 \pm 4,0\%$  — в группе СРЛД ( $p = 0,083$ ). Данная тенденция прослеживалась и при анализе 5-летней БРВ (рис. 2). В группе СР этот показатель составил  $85,9 \pm 5,1\%$  против  $77,8 \pm 4,3\%$  в группе СРЛД и  $77,6 \pm 5,0\%$  — в группе РМЭ ( $p = 0,123$ ).

В целом наиболее благоприятной в плане отдаленного прогноза также оказалась группа СР, в которой у 9,5 % ( $n = 8$ ) пациенток наступило прогрессирование заболевания. В группе РМЭ прогрессирование заболевания было отмечено у 11,3 % ( $n = 28$ ) больных. Наиболее неблагоприятной оказалась группа СРЛД, в которой у 25,8 % ( $n = 24$ ) пациенток было зафиксировано прогрессирование заболевания. Частота развития регионарного рецидива в группах СРЛД и СР была практически одинаковой и составила 5,2 и 5,9 % соответственно. В группе РМЭ этот показатель был в 2 раза меньше (2,4 %). В структуре локорегионарных рецидивов в группе СРЛД преобладали рецидивы в области ипсилатеральной молочной железы — 84,6 % ( $n = 11$ ) случаев, у пациенток из группы СР наиболее часто регистрировались метастазы в подмышечные ЛУ — 80 % ( $n = 4$ ), а в группе РМЭ диагностировался рецидив в области послеоперационного рубца — 100 % ( $n = 6$ ).

Анализ структуры отдаленного метастазирования показал, что в группе СР развитие отдаленных метастазов имело место у 6 (7,1 %), в группе СРЛД — у 14 (15 %), а в группе РМЭ — у 25 (10,1 %) пациенток. Наи-

более часто во всех исследуемых группах встречалось метастатическое поражение легких и костей скелета. В группах СР и РМЭ в 50 и 52 % случаев соответственно метастазирование было зарегистрировано у больных, получавших только оперативное лечение, в меньшей степени — у пациенток, которым проводили оперативное и лекарственное лечение (33,3 и 32% соответственно), и реже всего — в группе больных, пролеченных комплексным методом (16,6 и 16 % соответственно). В группе же СР ЛД прогрессирование заболевания наиболее часто наблюдалось у пациенток, получивших оперативное и лучевое лечение (57 %).

### Выводы

Результаты исследования показали, что СР в сочетании с лекарственной терапией и ЛТ является эф-

фективным способом лечения ранних форм РМЖ у пациенток пожилого и старческого возраста с негативным статусом подмышечных ЛУ. Отказ от выполнения подмышечной лимфодиссекции не оказывает влияния на смертность больных от РМЖ и вместе с тем позволяет обеспечивать высокий локорегионарный контроль. Кроме того, консервативная стратегия лечения способствует снижению частоты развития ранних и поздних послеоперационных осложнений, что в итоге улучшает качество жизни «возрастных» пациенток. Меньший объем оперативного вмешательства у больных ранним РМЖ приводит к сокращению времени пребывания их в стационаре и тем самым способствует более рациональному использованию коечного фонда и экономии финансовых средств лечебными учреждениями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T. et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15–36.
2. Yancik R. Cancer burden in the aged: An epidemiologic and demographic overview. *Cancer* 1997;80:1273–83.
3. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: First results of international breast cancer study group trial 10-93. *J Clin Oncol* 2008;24(3):337–44.
4. Halsted W.S. The results of radical operations for the cure of cancer of the breast. *Ann Surg* 1907;46:1–5.
5. Fisher B., Redmond C., Fisher E.R. et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985;312:674–81.
6. Gervasoni J.E. Jr., Taneja C., Chung M.A. et al. Axillary dissection in the context of the biology of lymph node metastases. *Am J Surg* 2000;180:278–83.
7. Veronesi U., Paganelli G., Viale G. et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:368–73.
8. Tabar L., Smith R.A., Vitak B. et al. Mammographic screening: a key factor in the control of breast cancer. *Cancer J* 2003;9:15–27.
9. Menard S., Bufalino R., Rilke F. et al. Prognosis based on primary breast carcinoma instead of pathological nodal status. *Br J Cancer* 1994;70:709–12.
10. De Laurentiis M., Gallo C., De Placido S. et al. A predictive index of axillary nodal involvement in operable breast cancer. *Br J Cancer* 1996;73:1241–7.
11. Ravdin P.M., De Laurentiis M., Vendely T. et al. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1171–5.

## Качество жизни больных местно-распространенным раком молочной железы с прогрессированием заболевания после комплексного лечения

**Т.Н. Попова, Е.А. Кузеванова**

Кафедра хирургии и онкологии ФПК и ППС ГОУ ВПО  
Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России

Контакты: Екатерина Андреевна Кузеванова licely@mail.ru

При ретроспективном анализе отдаленных результатов качества жизни больных местно-распространенным раком молочной железы с безрецидивной выживаемостью и прогрессированием заболевания через 3–5 лет было выявлено, что качество жизни пациенток с рецидивом заболевания существенно отличается от качества жизни больных с благоприятными отдаленными результатами лечения практически по всем шкалам опросника SF-36.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, качество жизни, опросник SF-36

### Quality of life in patients with locally advanced breast cancer with disease progression after combination treatment

**T.N. Popova, E.A. Kuzevanova**

Department of Surgery and Oncology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University,  
Ministry of Health and Social Development of Russia

Retrospective analysis of the long-term results of a study of quality of life in patients with locally advanced breast cancer with relapse-free survival and disease progression after 3–5 years revealed that the quality of life in patients with recurrence substantially differed from that in those with good long-term results of treatment practically on all SF-36 scales.

**Key words:** breast cancer, quality of life, SF-36 questionnaire

#### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей. В структуре онкологической заболеваемости женщин почти во всех экономически развитых странах РМЖ занимает 1-е место [1–3]. У большинства пациенток в нашей стране злокачественный процесс диагностируется в местно-распространенной стадии. Это влечет за собой частое развитие рецидива заболевания после комплексного лечения и ухудшение отдаленных результатов. Пятилетняя выживаемость при местно-распространенных стадиях составляет 58,7% [1, 4]. После возникновения прогрессирования заболевания 5-летняя выживаемость достигает 25–30%, 10-летняя — 10%. При метастазировании в кости средняя продолжительность жизни составляет от 12 до 108 мес [5], при поражении головного мозга и печени — от 6 до 12 [6, 7], при поражении легких — более 12 мес [4, 8]. Возникновение местных рецидивов не оказывает значимого влияния на общую продолжительность жизни [4].

Местно-распространенным РМЖ считают при наличии по крайней мере одного из следующих признаков: распространение опухоли на кожу молочной железы или подлежащую грудную стенку; метастазы в ипсилатераль-

ных лимфатических узлах — над- и подключичных; ипсилатеральные аксиллярные метастазы, спаянные между собой или фиксированные к другим структурам; опухоль большого размера в маленькой молочной железе. Под такое определение местно-распространенного РМЖ подпадает рак IIIa, b, c и частично IIb стадий по последней классификации TNM [3, 9].

При возврате заболевания решается вопрос о дальнейшей тактике. Немаловажное значение при этом имеют физическое состояние больной и ее психологический настрой на лечение. Изучение качества жизни в данной ситуации позволяет учитывать особенности физического и эмоционального состояния пациенток для выбора наиболее адекватного лечения и реабилитации.

**Цель исследования** — изучение качества жизни больных местно-распространенным РМЖ с рецидивами заболевания, развившимися после проведения комплексного противоопухолевого лечения.

#### Материалы и методы

Представлены материалы исследований качества жизни 73 пациенток, получавших комплексное противоопухолевое лечение в ДКБ Саратова в период с 2004 по 2008 г.

Возраст больных находился в пределах 27–55 лет, средний возраст составил 45,6 года.

При обследовании использовались общепринятые методы: клиничко-анамнестический, ультразвуковое исследование молочных желез, регионарных лимфатических узлов, органов брюшной полости и малого таза, маммография, рентгенография органов грудной клетки. Всем пациенткам были проведены стандартные лабораторные исследования.

РМЖ II стадии был диагностирован у 28 (38 %), III — у 44 (61 %) больных.

В исследуемых группах преобладающей гистологической формой был инфильтрирующий протоковый рак ( $n = 59$ ; 81%), на 2-м месте — инфильтрирующий рак ( $n = 8$ ; 11%). Редкие формы опухоли, такие как медуллярный, дольковый, слизистый рак, выявлены у 6 (8 %) пациенток. Статус рецепторов эстрогена (РЭ) и прогестерона (РП) определен у 63 (86,3 %) больных. По гормональной зависимости пациентки распределились следующим образом: РЭ+РП+ — 20 (27,4 %); РЭ+РП– — 17 (23,3 %); РЭ–РП+ — 8 (10,9 %); РЭ–РП– — 28 (38,4 %).

В соответствии с результатами лечения больные были разделены на 2 группы:

- 1-я группа ( $n = 40$ ; 54,8 %) — с безрецидивной выживаемостью (БРВ) в течение 3–5 лет после комплексного лечения;
- 2-я группа ( $n = 33$ ; 45,2 %) — с прогрессированием заболевания через 3–5 лет после комплексного лечения.

Все пациентки получили комплексное лечение, включавшее оперативное лечение, лучевую и химиотерапию. Больным с положительным рецепторным статусом была проведена адъювантная гормонотерапия.

Средняя продолжительность времени после окончания противоопухолевого лечения до начала прогрессирования заболевания составила 2,7 года.

У пациенток 2-й группы при прогрессировании заболевания отмечалось отдаленное метастазирование в печень ( $n = 11$ ; 33,3 %), легкие ( $n = 7$ ; 21,2 %), кости ( $n = 13$ ; 39,4 %), головной мозг ( $n = 2$ ; 6,1 %).

На момент исследования больные находились на динамическом наблюдении (пациентки с БРВ) или в процессе получения лечебной химиотерапии (пациентки с прогрессированием РМЖ).

Оценку качества жизни проводили по опроснику SF-36, содержащему следующие шкалы:

- 1) физическое функционирование;
- 2) ролевое физическое функционирование;
- 3) боль;
- 4) общее состояние здоровья;
- 5) жизнеспособность;
- 6) социальное функционирование;
- 7) ролевое эмоциональное функционирование;
- 8) психологическое здоровье.

Для всех шкал при полном отсутствии ограничений или нарушений здоровья максимальное значение составляло 100. Чем выше был показатель по каждой шкале, тем лучше было качество жизни по этому параметру. Перед подсчетом показателей всех шкал осуществлялась перекодировка ответов (процедура пересчета необработанных баллов опросника в баллы качества жизни), затем для получения значений каждой шкалы — суммирование перекодированных ответов согласно методике по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36.

## Результаты

По шкале физического функционирования (Physical Functioning — PF), оценивающей физическую активность, в сравниваемых группах были обнаружены значимые различия (табл. 1).

Пациентки с прогрессированием заболевания, так же как и больные без рецидива, легко себя обслуживали, выполняли умеренные и тяжелые физические нагрузки. Физическая активность пациенток 2-й группы снижалась по мере возрастания физических нагрузок, при ходьбе на более длинные расстояния, при продолжительном подъеме по лестнице (на несколько пролетов).

Ролевое физическое функционирование (Role-Physical Functioning — RP), отражающее роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, в сравниваемых группах практически не различалось: в 1-й группе — 90, во 2-й — 86 баллов (табл. 2). Пациентки 1-й и 2-й групп без особых усилий выполняли повседневную работу без увеличения затраты времени на ее выполнение.

По шкале боли (Bodily Pain — BP) зафиксированы видимые отличия: в 1-й группе — 79, во 2-й — 29 баллов (табл. 3).

Болевые ощущения значительно ограничивали физическую активность больных 2-й группы: они испытывали сильную физическую боль, которая мешала им заниматься нормальной работой.

Оценка пациентками общего состояния здоровья (General Health — GH) показала (табл. 4), что больные исследуемой группы расценивали состояние своего здоровья как плохое, хуже, чем у своих знакомых, с тенденцией к ухудшению здоровья и плохому прогнозу. Таким образом, пациентки с прогрессированием заболевания не верили в положительные результаты лечения.

По шкале жизненной активности (Vitality — VT) обнаружена выраженная зависимость от течения заболевания: в 1-й группе — 88,5, во 2-й — 68 баллов (табл. 5). У пациенток с прогрессированием заболевания чаще, чем у больных без рецидива, отмечались усталость, повышенная утомляемость, бессилие и снижение жизненной активности.

У пациенток с прогрессированием заболевания физическое и эмоциональное состояние в большей

Таблица 1. Результаты исследования физического функционирования у пациенток после комплексного лечения

№	Вопросы шкалы PF	Результаты, балл	
		1-я группа	2-я группа
1	Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	2	2
2	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	3	3
3	Поднять или нести сумку с продуктами	3	2,7
4	Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	2	1,4
5	Подняться пешком по лестнице на один пролет	3	2,5
6	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	3	2,4
7	Пройти расстояние > 1 км	2,1	1,2
8	Пройти расстояние несколько кварталов	2,1	1,5
9	Пройти расстояние 1 квартал	3	2,3
10	Самостоятельно вымыться, одеться	3	3
Пересчет суммарного балла*		81	60

\*PF = ((PFsum - 10)/20) × 100, где PFsum — сумма баллов.

Таблица 2. Результаты исследования ролевого физического функционирования у пациенток после комплексного лечения

№	Вопросы шкалы RP	Результаты, балл	
		1-я группа	2-я группа
1	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела	2	1,8
2	Выполнили меньше, чем хотели	1,8	1,8
3	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1,8	1,8
4	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	2	2
Пересчет суммарного балла*		90	86

\*RP = ((RPsum - 4)/4) × 100, где RPsum — сумма баллов.

Таблица 3. Результаты исследования интенсивности боли у пациенток после комплексного лечения

№	Вопросы шкалы BP	Результаты, балл	
		1-я группа	2-я группа
1	Насколько сильную физическую боль вы испытывали за последние 4 нед	5	2,4
2	В какой степени боль в течение последних 4 нед мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома)	4,9	2,5
Пересчет суммарного балла*		79	29

\*BP = (((BP7" + BP8") - 2)/10) × 100.

Таблица 4. Результаты исследования общего состояния здоровья пациенток после комплексного лечения

№	Вопросы шкалы GH	Результаты, балл	
		1-я группа	2-я группа
1	Как в целом Вы оценили бы состояние Вашего здоровья	4,7	3,3
2	Мне кажется, что я более склонна к болезням, чем другие	4,3	3,0
3	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	4,6	2,9
4	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	4,6	2,6
5	У меня отличное здоровье	4,5	2,9
Пересчет суммарного балла*		88,5	48,5

\*GH = ((GHsum - 5) / 20) × 100, где GHsum — сумма баллов.

Таблица 5. Результаты исследования жизненной активности больных после комплексного лечения

№	Вопросы шкалы VT	Результаты, балл	
		1-я группа	2-я группа
1	Вы чувствовали себя бодрой	5,5	4,3
2	Вы чувствовали себя полной сил и энергии	5,4	4,2
3	Вы чувствовали себя измученной	5,5	4,5
4	Вы чувствовали себя уставшей	5,3	4,6
Пересчет суммарного балла*		88,5	68

\*VT = ((VTsum - 4) / 20) × 100, где VTsum — сумма баллов.

Таблица 6. Результаты исследования социального функционирования у больных после комплексного лечения

№	Вопросы шкалы SF	Результаты, балл	
		1-я группа	2-я группа
1	Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течение последних 4 нед мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе	4,8	3,6
2	Как часто за последние 4 нед Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми	4,8	3,8
Пересчет суммарного балла*		95	67,5

\*SF = ((SFsum - 2) / 8) × 100, где SFsum — сумма баллов.

степени ограничивало социальную активность (Social Functioning — SF). Они редко встречались со своими друзьями, соседями, коллегами по работе, мало времени проводили с семьей (табл. 6).

По шкале ролевого эмоционального функционирования (Role Emotional — RE) пациентки с прогрессированием заболевания существенно отличались от больных без рецидива (табл. 7). У них уменьшилось

время, затрачиваемое на работу, которую они стали выполнять менее аккуратно и в меньшем объеме.

При сравнении показателей психического здоровья (Mental Health — MH) в группах было установлено, что больные с рецидивом заболевания в течение большей части времени находились в плохом настроении, депрессии, отмечали значительный уровень тревоги и незначительное число положительных эмоций (табл. 8).

Таблица 7. Результаты исследования ролевого функционирования у больных после комплексного лечения

№	Вопросы шкалы RE	Результаты, балл	
		1-я группа	2-я группа
1	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела	2	1,6
2	Выполнили меньше, чем хотели	1,9	1,6
3	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1,9	1,6
Пересчет суммарного балла*		93,3	60

\* $RE = ((RE_{sum} - 3)/3) \times 100$ , где  $RE_{sum}$  — сумма баллов.

Таблица 8. Результаты исследования психического здоровья пациенток после комплексного лечения

№	Вопросы шкалы МН	Результаты, балл	
		1-я группа	2-я группа
1	Вы сильно нервничали	5,2	3,6
2	Вы чувствовали себя такой подавленной, что ничто не могло вас взбодрить	5,3	3,5
3	Вы чувствовали себя спокойной и умиротворенной	5,2	3,7
4	Вы чувствовали себя упавшей духом и печальной	5,3	3,6
5	Вы чувствовали себя счастливой	5,1	3,7
Пересчет суммарного балла*		84,4	52,4

\* $MN = ((MN_{sum} - 5)/25) \times 100$ , где  $MN_{sum}$  — сумма баллов.

Таблица 9. Результаты исследования качества жизни больных РМЖ после комплексного лечения

Шкала опросника SF-36	Результаты, балл		p
	1-я группа	2-я группа	
Физическое функционирование	81	60	> 0,05
Ролевое функционирование	90	86	> 0,05
Боль	79	29	< 0,05
Общее состояние здоровья	88,5	48,5	< 0,05
Жизнеспособность	88,5	68	> 0,05
Социальное функционирование	95	67,5	> 0,05
Ролевое эмоциональное функционирование	93,3	60	< 0,05
Психологическое здоровье	84,4	52,4	> 0,05

Пациентки с прогрессирующим заболеванием часто нервничали, чувствовали подавленность, упадок духа и печаль, ничто не могло их взбодрить. Напротив, больные с БРВ большую часть времени были спокойными, умиротворенными, счастливыми.

Качество жизни больных местно-распространенным РМЖ с рецидивом заболевания после комплексного лечения отличается от качества жизни пациенток с благоприятными отдаленными результатами (табл. 9). Повседневная деятельность и физическая активность больных ограничена состоянием их здоровья. В связи с ухудшением эмоционального статуса ограничены также и социальные контакты. У большинства пациенток отмечены депрессия и тревога по поводу состояния своего здоровья и дальнейшей судьбы.

Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия выявлены по шкалам боли, общего состояния здоровья и ролевого эмоционального функционирования. Это

означает, что пациентки с прогрессирующим заболеванием страдают из-за выраженных болей и расценивают свое общее состояние здоровья как плохое. Они теряют веру и надежду на выздоровление, негативно воспринимают предложения о дальнейшем лечении.

### Выводы

Для больных РМЖ с рецидивом и прогрессирующим заболеванием после комплексного лечения необходимо разрабатывать целую систему мероприятий, направленных на улучшение качества жизни. В первую очередь следует улучшить физическое самочувствие пациенток с помощью симптоматического лечения. Показано проведение специфической терапии, направленной на основной процесс. Большое значение для успеха лечения имеет психологическая реабилитация больных с целью выработки у них положительной мотивации к лечению.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И. Качество жизни онкологических больных после ортопедической стоматологической реабилитации. Вестн РОНЦ им. Н.И. Блохина РАМН 2010; 21(2): 80, Прил 1).
2. Greenlee R., Murray T., Bolden S. et al. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50(1):7–33.
3. Хакимов Г.А. Опыт лечения больных местно-распространенным раком молочной железы. ОЖРС 2009;(1–2):27–9.
4. Давыдов М.И., Летагин В.П. Практическая маммология. М.: Практическая медицина, 2007; с. 191–205.
5. Ruggiero S.L. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Engl J Med 2004;351(2):190–2.
6. Chock J. A meta-analysis of two randomized trials of early chemotherapy in asymptomatic metastatic breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21:55a.
7. Zortbolya A. Spectral biclustering of microarray cancer data: co-clustering genes and conditions. Proc Canc Symp 1999.
8. Diseases of the breast. Harris J.R., Lippman M.E., Morrow M. eds. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1996.
9. Портной С.М. Роль хирургического метода в лечении местно-распространенного рака молочной железы и диссеминированного рака молочной железы. Практик онкол 2000; (2):57–60.

## Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях

А.А. Лисаева<sup>1</sup>, Я.В. Вишневецкая<sup>2</sup>, Е.М. Рощин<sup>1</sup>, Д.В. Комов<sup>1</sup>, И.В. Колядина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Отделение диагностики опухолей,

<sup>2</sup>патологоанатомическое отделение ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН;

<sup>3</sup>кафедра онкологии РМАПО, Москва

Контакты: Ирина Владимировна Колядина irinakolyadina@yandex.ru

Патоморфоз — один из важнейших факторов прогноза рака молочной железы. В статье дано понятие патоморфоза и его вариантов, а также представлены наиболее распространенные классификации патоморфологических изменений в опухоли. Рассмотрены отдаленные результаты неoadъювантного лечения в зависимости от патоморфоза.

**Ключевые слова:** молочная железа, лечебный патоморфоз

### Therapeutic pathomorphism of malignancies: Clinical and morphological criteria. Classifications. Prognostic value of therapeutic pathomorphism in breast cancer and other tumors

A.A. Lisayeva<sup>1</sup>, Ya. V. Vishnevskaya<sup>2</sup>, E.M. Roshchin<sup>1</sup>, D.V. Komov<sup>1</sup>, I.V. Kolyadina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Tumor Diagnosis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;

<sup>2</sup>Department of Pathologic Anatomy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;

<sup>3</sup>Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Pathomorphism is one of the most important prognostic factors for breast cancer. The paper gives the notion of pathomorphism and its types and the most commonly used classifications of tumor pathomorphological changes. It also considers the long-term results of neoadjuvant treatment in relation to pathomorphism.

**Key words:** breast cancer, therapeutic pathomorphism

До середины 1960-х годов морфологическое исследование опухоли при раке молочной железы (РМЖ) проводилось в целях определения ее гистологического строения, а также состояния регионарных лимфатических узлов (ЛУ). Внедрение неoadъювантного метода в качестве нового подхода при местнораспространенном РМЖ (для уменьшения размеров опухоли, размеров и числа пораженных ЛУ, увеличения шансов на выполнение органосохраняющего лечения, элиминации субклинических микрометастазов) привело к расширению перечня изучаемых гистологических характеристик опухоли, появлению иммуногистохимических показателей и молекулярно-биологических маркеров, а также к обязательному изучению лечебного патоморфоза как показателя чувствительности опухоли к проведенному лечению и важнейшего фактора при планировании адъювантного лечения.

Лечебный патоморфоз — это типовые и стойкие изменения клинических и морфологических проявлений опухоли под воздействием лечения (Я.Л. Раппопорт, 1962 г.; Е.Ф. Лушников, 1977 г.; Н.А. Краевский, 1976 г.) [1].

Эффективность предоперационного лекарственного лечения у больных РМЖ клинически определяется по субъективному и объективному эффектам. Критерием эффекта служит уменьшение размеров опухоли и пораженных ЛУ. Патоморфологический эффект определяется изменениями опухоли на клеточном уровне и проявляется дистрофией и апоптозом клеток, формированием полей некроза, развитием очагов фиброза и склероза. Кроме того, в этих очагах отмечаются вторичные реактивные изменения — кровоизлияние разной степени давности с отложениями гемосидерина, скоплениями гемосидерофагов, очаговой воспалительной инфильтрацией. По данным S.K. Apple и F. Suthar [2], субъективный клинический эффект, оцениваемый физикально (пальпаторно), часто имеет тенденцию к преувеличению. Объективный клинический эффект определяется степенью уменьшения опухоли, числа и размеров патологически измененных ЛУ при инструментальных методах исследования. При сравнении точности данных физикального и ультразвукового исследований, маммографии и магнитно-резонансной томографии, макро-

и микроскопической оценок у становлено, что наиболее точным методом является микроскопическая оценка размеров опухоли. Все прочие методики склонны переоценивать результаты неоадьювантного лечения (преуменьшать размеры остаточной опухоли) либо недооценивать их (преувеличивать размеры опухоли). Макроскопическая оценка размеров опухоли совпадает с микроскопической оценкой только в 19 % случаев, в 56 % наблюдений размеры остаточной опухоли преувеличены, а в 25 % — преуменьшены. Причинами для такой неточной оценки при макроскопическом исследовании размеров опухоли являются диффузный фиброз или разрозненные опухолевые клетки, не видимые и не доступные при пальпации и применении инструментальных методов визуализации опухоли, а также погрешности при секции удаленного материала (интервалы секции  $\geq 1$  см).

Различные подходы к классификации лечебного патоморфоза в зависимости от степени морфологических изменений были предприняты как отечественными, так и зарубежными авторами. В России основные положения изложены в работах Г.А. Лавниковой (1972), Е.Ф. Лушниковой (1977), Н.А. Краевского (1977).

В Великобритании патологоанатомы используют классификацию I.D. Miller и S. Payne (1999), а во Франции конкурируют классификации В. Chevallier (1993) и D.M. Sataloff (1995). Также известны работы S. Akashi-Tanaka et al. (1996), A.H. Honkoop et al. (1998), H.M. Kuerer et al. (1998), I.C. Smith et al. (2000).

Для гистологической оценки степени повреждения опухоли после облучения Г.А. Лавниковой была разработана схема (1973, 1976), применимая к опухолям различной локализации и разных гистологических форм. Согласно данной схеме к IV степени повреждения относят полное исчезновение паренхиматозных элементов опухоли. В этом случае в препаратах иногда могут определяться лишь «следы» бывшей опухоли в виде гранул вокруг роговых масс (при плоскоклеточном раке), очагов некроза, лишенных клеточных элементов, или «озер» слизи (при слизиобразующих опухолях).

При III степени структура опухоли резко нарушена за счет фиброзного замещения, обширного некроза или круглоклеточной инфильтрации, выраженных в разных опухолях в неодинаковой степени; на этом фоне определяют остатки опухоли в виде разрозненных групп паренхиматозных клеток, обычно с резкими дистрофическими изменениями.

Ко II степени относят облученные опухоли, в которых, несмотря на сохранение основной массы паренхимы, отчетливо видны очаги регрессивных изменений различного характера при наличии выраженных дистрофических изменений в клетках.

При I степени повреждения заметных изменений в общей структуре опухоли отметить не удается, име-

ются лишь несвойственные данному новообразованию полиморфизм и дистрофия клеток, а также подавление митозов.

Согласно классификации Е.Ф. Лушниковой выделены 4 степени лечебного патоморфоза:

- I степень — изменения на молекулярном и субклеточном уровне. В тканях, окружающих опухолевые комплексы, изменения не выражены;

- II степень — повреждение в основном паренхиматозных элементов опухоли (дистрофические и некробиотические изменения клеток опухоли, нарушения деления клеток с появлением гигантских форм). В строме опухоли — сосудистые изменения, активация клеток соединительной ткани;

- III степень — нарушение типичной структуры опухоли в результате массовой гибели опухолевых клеток (поля некроза, выраженные сосудистые расстройства, разрастание соединительной ткани). Сохраняются устойчивые к терапии популяции опухолевых клеток без грубых повреждений, которые в дальнейшем могут приводить к развитию рецидива опухоли. Большое число «лучевых гигантов». В окружающих тканях — атрофические и дистрофические изменения;

- IV степень — замещение некротизированной опухолевой ткани соединительной тканью, импрегнация ее солями извести, кистообразование. В окружающих тканях — атрофические, дистрофические и склеротические изменения.

В классификации I.D. Miller и S. Payne (далее Miller–Payne) выделено 5 степеней патоморфоза в ответ на лекарственное лечение. Важно, что в этой классификации учитываются изменения в клеточности опухоли по сравнению с материалом, полученным при выполнении кор-биопсии до начала лечения. Таким образом, морфолог при оценке патоморфологического эффекта имеет возможность детально изучить структуру первичной опухоли и более точно подойти к оценке лечебного патоморфоза. При отсутствии опухолевых клеток в первичной опухоли и в регионарных ЛУ у становливается полный патоморфологический ответ (pathologic Complete Response — pCR, см. таблицу) [3].

В. Chevallier et al. в своей классификации (1993) выделяют 4 класса морфологических изменений, но, в отличие от предыдущих классификаций, классы пронумерованы в обратном порядке:

- класс 1 (Ch1) — полное исчезновение опухолевых клеток в ткани молочной железы и ЛУ;

- класс 2 (Ch2) — наличие рака in situ в молочной железе, в ЛУ опухолевые клетки не определяются;

- класс 3 (Ch3) — инфильтративный рак на фоне повреждения стромы (склероз, фиброз стромы);

- класс 4 (Ch4) — отсутствие изменений или незначительные изменения в опухоли [4].

Классификация по Chevallier представляется наиболее лаконичной, отражающей основные этапы де-

Классификация степеней лечебного патоморфоза по Miller–Payne

Степень патоморфоза	Характеристика изменений в опухоли
I	Малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток, но без уменьшения их числа
II	Незначительное уменьшение клеточности ( $\leq 30\%$ опухоли)
III	Сокращение числа опухолевых клеток от 30 до 90%
IV	Выраженное исчезновение инвазивных клеток. Определяются лишь широко рассеянные небольшие гнезда клеток ( $> 90\%$ клеточных потерь)
V (pCR)	Опухолевые клетки в секционных срезах из места расположения первичной опухоли не определяются

градации опухолевой ткани. Так же как и для любого подобного исследования, значение этой классификации и достоверность выделения отдельных классов будут определяться различиями в отдаленных результатах, полученными для каждой отдельной группы пациенток со своим достигнутым классом лечебного патоморфоза.

В классификации D.M. Sataloff et al. (1995) полное исчезновение опухолевых клеток и рак *in situ* объединены в одну группу — полного или почти полного морфологического эффекта. В этой классификации учтены изменения, выявленные в ткани молочной железы, а также в ЛУ. В связи с тем что в работе проводили сравнение лечебных (клинических) изменений с морфологическими изменениями в опухоли и ЛУ, в классификации представлены данные клинического и морфологического эффектов [5].

В ткани молочной железы:

- T–A — полный или почти полный лечебный эффект, свидетельствующий о наличии минимальной остаточной опухоли (рассеянные опухолевые клетки на площади  $< 5\%$  ложа опухоли при обязательной оценке всей опухолевой поверхности или оценке  $> 15$  полей зрения). Клетки могут быть рассеяны или сгруппированы;
- T–B — субъективно лечебный эффект  $> 50\%$ ;
- T–C — субъективно лечебный эффект  $< 50\%$ ;
- T–D — отсутствие лечебного эффекта.

В ЛУ:

- N–A — отсутствие признаков метастатического поражения ЛУ, выраженный лечебный эффект;
- N–B — отсутствие признаков метастатического поражения ЛУ и лечебного эффекта;
- N–C — наличие признаков метастатического поражения ЛУ, лечебный эффект не выражен;
- N–D — метастазы в ЛУ без признаков лечебного патоморфоза.

Сравнение классификаций D.M. Sataloff и B. Chevallier было проведено в работе F. Penault-Llorca et al. [6] на примере 710 больных, получивших неоадьювантную полихимиотерапию по поводу РМЖ II–III стадий. Внутри каждой классификации осуществляли сравнение отдаленных результатов между группой с полным и почти полным морфологическими эффектами (Ch 1 + 2 и Sa A) и группой с неполным морфологическим эффектом или с незначительными изменениями в опухоли (Ch 3 + 4 и Sa B + C + D). Продемонстрированы значительные различия в показателях общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости (рис. 1, 2). Однако при сравнении отдаленных показателей внутри группы больных (Ch 1 + 2

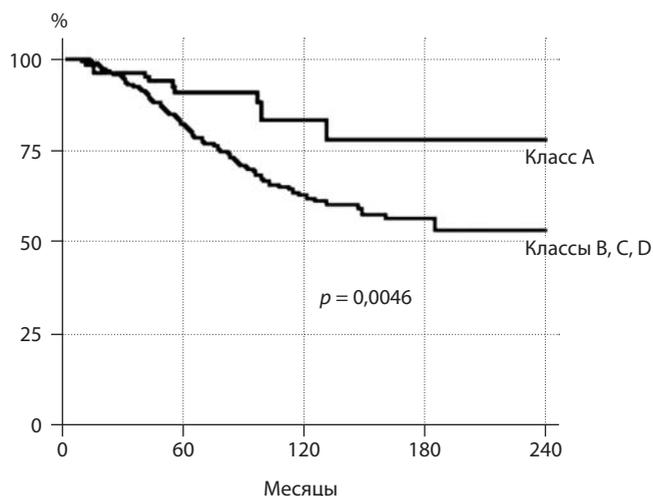


Рис. 1. ОВ в зависимости от патоморфологического эффекта по D.M. Sataloff et al.

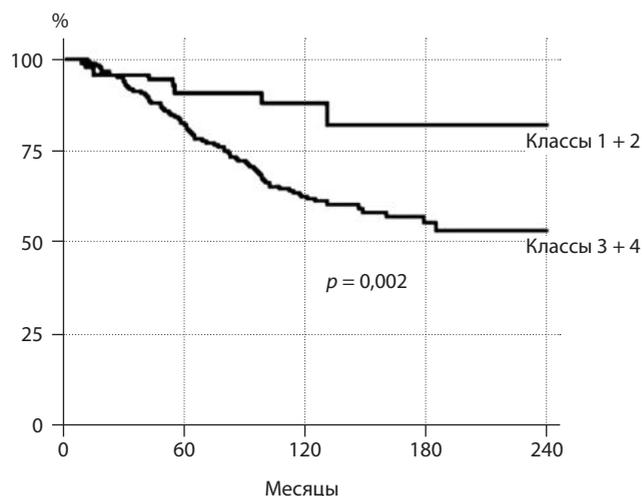


Рис. 2. ОВ в зависимости от патоморфологического эффекта по B. Chevallier et al.

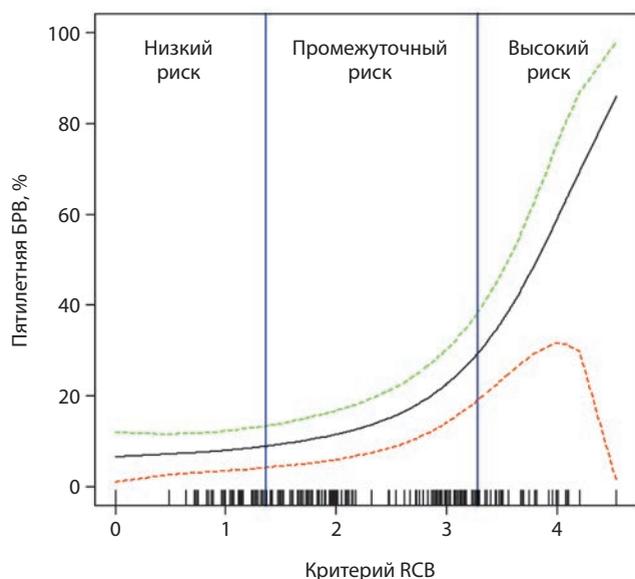


Рис. 3. БРВ в зависимости от критерия RCB

и Sa A), где был достигнут полный морфологический эффект (pCR — без опухолевых клеток в молочной железе и ЛУ), и группой, у которой был получен почти полный морфологический эффект (рак *in situ* в опухоли и ЛУ), значимых различий в показателях ОБ и БРВ не обнаружено. Таким образом, по данным этих авторов, наличие рака *in situ* после неoadьювантного лечения при условии проведения адекватного адьювантного лечения не влияет на отдаленные результаты.

Согласно классификации А.Н. Nonkoop et al. (1998) выделяют 3 варианта морфологического ответа [7]:

- полный (pCR) — при макро- и микроскопическом изучении ткани молочной железы и ЛУ не выявлено признаков остаточной инвазивной опухоли;
- частичный — макроскопически опухоль не определяется, но при микроскопии обнаружены рассеянные фокусы клеток;
- диффузный — микроскопически опухоль не определяется, но имеет место обширная инфильтрация ткани.

R. Burcombe et al. [8] вообще отказались от указанных выше классификаций, мотивируя это отсутствием общепринятой схемы, и предложили свой вариант оценки патоморфологического ответа опухоли:

- полный ответ — отсутствие остаточной инвазивной опухоли;
- частичный ответ — остаточная инвазивная опухоль с явлениями патоморфоза (увеличенные клетки с вакуолизированной цитоплазмой, увеличенные пористые ядра с выступающим эозинофильным ядрышком, увеличенные гиперхромные ядра с неровными контурами);
- стабилизация болезни — инвазивная опухоль без признаков морфологических изменений.

Однако из этой классификации неясно, к какой группе следует отнести рак *in situ*.

Таким образом, несмотря на сходства и различия в предложенных классификациях, одним из наиболее обсуждаемых вопросов остается определение полного лечебного патоморфоза (полное отсутствие опухолевых клеток или наличие рака *in situ*). Этот вопрос актуален прежде всего потому, что неизвестно, какое влияние оказывает наличие рака *in situ* или разрозненных опухолевых клеток на отдаленные результаты лечения.

В 2006 г. Международной экспертной группой (International Expert Panel) было рекомендовано определять полный морфологический эффект как отсутствие инфильтративного рака и рака *in situ* как в опухоли, так и в ЛУ.

W. Symmans et al. [9] предложили искусственный критерий — RCB (Residual Cancer Burden — ложе остаточной опухоли), позволяющий предсказывать БРВ на основании измерения остаточной опухоли (двухмерные показатели с учетом возможной асимметрии опухоли), клеточности опухоли (по классификации Miller–Payne), наличия рака *in situ*, а также числа и размера пораженных ЛУ. Критерий RCB рассчитывается по формуле с помощью калькулятора (Residual Burden Calculator) на сайте M.D. Anderson Cancer Center, где также можно отнести полученный результат к одной из 3 групп (RCB I, II, III), каждая из которых соответствует низкому, промежуточному и высокому риску развития отдаленных метастазов (рис. 3) [10, 11].

Связь патоморфоза с отдаленными результатами показана во многих исследованиях. Объективный клинический ответ традиционно считается значимым фактором прогноза РМЖ, хотя в исследовании NSABP-B18, посвященном изучению неoadьювантной ХТ, было продемонстрировано, что объективный ответ предсказывает БРВ, но не ОБ [12, 13]. В работе Н.А. Огнерубова [14] получены результаты относительно ОБ и БРВ в зависимости от патоморфоза. Полная регрессия опухоли (IV степень по Г.И. Лавниковой) сопровождалась максимальными показателями ОБ: 3-, 5-, 10- и 15-летняя выживаемость у пациенток этой группы составила 100; 92,3; 83,1 и 83,1 % соответственно. Напротив, при слабовыраженном патоморфозе ОБ на аналогичных сроках достигала 57,8; 42,3; 28,7 и 28,7 % соответственно. Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении БРВ: при полном патоморфозе показатели 3-, 5- и 10-летней выживаемости составили 85,6; 76,1 и 76,1 %, при слабом — 42,9; 33,7 и 28,7 %. Различия в показателях между полной регрессией опухоли и слабым, а также умеренным патоморфозом были статистически значимы. Медиана ОБ при отсутствии опухоли в препарате не определялась, при слабом патоморфозе она достигала всего 44,9 мес.

Таким образом, несмотря на большое сходство представленных классификаций, в патоморфологичес-

кой оценке эффекта от лечения нет общепринятых международных стандартов, позволяющих патологоанатомам общаться между собой на одном языке и вносить в принятую схему обновления соответственно последним данным о лечении онкологических боль-

ных. Разногласия в определении полного патоморфологического эффекта не позволяют сделать окончательные выводы в отношении интенсивности неoadъювантного и адъювантного лечения больных РМЖ.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство в двух томах. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова. М.: Медицина, 1993. Т1; с. 130–58.
2. Apple S.K., Suthar F. How do we measure a residual tumor size in histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy? *Breast* 2006;15(1):370–6.
3. Miller I.D., Payne S., Ogston K.N. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy. *Int J Oncol* 2002;20(4):791–6.
4. Chevallier B., Roche H., Olivier J.P. et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 1993;16:223–8.
5. Sataloff D.M., Mason B.A., Prestipino A.J. et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995;180:297–306.
6. Penault-Llorca F., Abrial C., Raoelfils I. et al. Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. *Hum Pathol* 2008;39:1221–8.
7. Honkoop A.H., Pinedo H.M., De Jong J.S. et al. Effects of chemotherapy on pathologic and biologic characteristics of locally advanced breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1997; 107:211–8.
8. Burcombe R.J., Makris A., Richman P.I. et al. Evaluation of ER, PgR, Her-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Cancer* 2005;92(1):147–55.
9. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4414–22.
10. Kaufmann M., Hortobagyi G.N., Goldhirsch A. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006;24:1940–9.
11. [www.mdanderson.org/breastcancer\\_RCB](http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB)
12. Fisher E.R., Wang J., Bryant J. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer* 2002;95:681–95.
13. Fisher B., Brown A., Mamounas E. et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483–93.
14. Огнерубов Н.А. Неoadъювантная терапия местно-распространенного рака молочной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992.

## Особенности Т-клеточного иммунитета при раке молочной железы

Л.В. Скотаренко, И.К. Воротников, З.Г. Кадагидзе, Ф.А. Шамилов  
ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Лидия Викторовна Скотаренко [remrem84@mail.ru](mailto:remrem84@mail.ru)

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что формирование и рост злокачественных новообразований происходят на фоне выраженных нарушений иммунной системы. За последние десятилетия достигнуты большие успехи в исследовании иммунологии и иммунотерапии злокачественных опухолей, в том числе рака молочной железы. Несмотря на активное исследование особенностей клеточного иммунитета при раке молочной железы, многие детали пока остаются недостаточно изученными, а имеющаяся информация — спорной и немногочисленной, что и диктует необходимость дальнейшего изучения этой проблемы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, противоопухолевый иммунитет, Treg-клетки

### The specific features of T cell immunity in breast cancer

L.V. Skotareno, I.K. Vorotnikov, Z.G. Kadagidze, F.A. Shamilov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The fact that the formation and growth of malignancies occur with pronounced immune impairments is beyond question now. In the past decades, great progress has been made in the studies of the immunology and immunotherapy of malignancies, including breast cancer. Despite intensive studies of the specific features of cell immunity in breast cancer many points remain to be inadequately studied so far and the available information is controversial and scarce, which calls for further studies.

**Key words:** breast cancer, antitumor immunity, Treg cells

Как известно, главную роль в противоопухолевом иммунитете играет клеточный иммунный ответ, ключевыми участниками которого являются CD8+ -цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки, оказывающие прямое (в результате апоптоза или путем выделения гранзима В и перфорина) или не прямое (посредством цитокинов) цитотоксическое действие на клетки-мишени [1, 2], а также макрофаги и дендритные клетки.

Огромным вкладом в понимание сложной системы взаимодействия опухоли и иммунитета стало открытие в конце прошлого века целого ряда минорных популяций иммунокомпетентных клеток. Бесспорный интерес представляют CD4+CD25+ -регуляторные Т-лимфоциты (Treg-клетки), играющие важную роль в функционировании иммунной системы. CD4+CD25+ -регуляторные Т-лимфоциты представляют функционально зрелую популяцию регуляторных CD4+ -Т-клеток с высокой постоянной экспрессией маркера CD25+, продуцируемую тимусом и сохраняющую стабильную функцию на периферии [3].

Согласно сложившимся к настоящему времени представлениям, основная функциональная роль Treg-клеток состоит в регуляции толерантности к антигенам нормальных собственных тканей, что обеспечивает защиту организма от развития аутоиммунных и воспалительных процессов [4, 5]. Однако именно такой характер физиологической регуляции, как пола-

гают, и является одной из основных причин возможного стимулирующего влияния Treg-клеток на рост опухоли в результате уклонения ее от влияния иммунной системы, приводящего к развитию так называемой Treg-опосредованной толерантности [6, 7].

В многочисленных исследованиях *in vitro* показано, что популяция натуральных регуляторных Т-клеток, активизированная антигеном, способна подавлять противоопухолевый ответ. Мишенями для супрессорной активности Treg-клетки могут быть CD4+CD25+ и CD8+ -Т-клетки, естественные киллеры, NKT-клетки I типа всех трех субпопуляций, В-клетки, а также дендритные клетки и моноциты [8–12]. Повышение количества Treg в периферической крови, лимфатических узлах и опухоли обнаружено практически при всех злокачественных заболеваниях.

По данным А.М. Wolf et al. [13], в периферической крови онкологических больных, в том числе и при раке молочной железы (РМЖ), число Treg клеток более чем в 2,5 раза превышало их уровень по сравнению со здоровыми людьми ( $12,5 \pm 0,9\%$  против  $4,7 \pm 0,5\%$ ,  $p < 0,001$ ).

В аналогичном исследовании [14] была проведена оценка количества CD4+CD25+ -Т-клеток, которые коэкспрессировали маркеры CTLA-4 и CD45R<sub>O</sub> и секретировали трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и интерлейкин-10 (IL-10), но не продуцировали интерферон  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), у 34 больных РМЖ (рак

*in situ* — 3, I стадия — 11, II — 10, III — 11 пациенток). Уровень экспрессии данной популяции составил 16,5% по сравнению с 8,6% в группе контроля ( $p < 0,001$ ).

В противоположность этому F. Mozaffari et al. [15] и R. Okita et al. [16] не обнаружили достоверных различий между уровнями Treg-клеток у больных РМЖ и здоровых пациенток.

A. Abo-Elenein et al. [17] изучали динамику уровня CD4+CD25+FOXP3+-клеток в периферической крови при различных стадиях РМЖ. В исследование были включены 10 пациенток с I, 10 — со II и 10 — с III–IV стадиями заболевания, а также 10 здоровых женщин. Доля Treg-клеток была значительно выше у больных РМЖ, чем в группе контроля ( $p = 0,001$ ). Более того, количество Treg-клеток прогрессивно увеличивалось параллельно со стадией заболевания ( $p = 0,0649$ ) и коррелировало с повышением уровня CA15-3 в сыворотке крови ( $p = 0,001$ ). Несмотря на то что, по данным этого исследования, содержание Treg-клеток не является независимым прогностическим фактором, авторы полагают, что определение их уровня в сыворотке крови может быть полезным для идентификации больных с потенциально агрессивным течением заболевания.

Цель исследования U.K. Liyanage et al. [14] состояла в том, чтобы изучить динамику изменения содержания Treg-клеток в периферической крови пациенток с распространенными стадиями РМЖ в процессе проведения системного лечения. Были проанализированы образцы крови до начала терапии и в процессе лечения у 40 Her-2/neu-позитивных и 28 Her-2/neu-негативных больных РМЖ с III и IV стадиями заболевания. В качестве контроля использовали образцы крови 24 здоровых женщин. Частота встречаемости Treg-клеток среди общего числа CD4+-клеток в Her-2/neu-группе не отличалась от таковой в группе контроля ( $6,15 \pm 1,36$  и  $6,77 \pm 1,29\%$ ). В ходе проведения химиотерапии (ХТ) изменения содержания Treg-клеток не зарегистрировано. Напротив, у Her-2/neu+-больных наблюдались статистически более высокие уровни Treg-клеток ( $8,92 \pm 2,54\%$ ,  $p = 0,0002$ ). Her-2/neu+-пациентки получали терапию трастузумабом в монорежиме или в комбинации с цитотоксическими препаратами. Оценку динамики Treg-клеток проводили после каждого введения герцептина. У 19 из 20 больных, у которых после 2 или 3 курсов терапии был зафиксирован частичный или полный ответ, отмечалось снижение уровня Treg-клеток ( $p = 0,0001$ ), и только у 10 из 20 пациенток, у которых объективный клинический ответ не был достигнут, наблюдалось уменьшение числа Treg-клеток. Исследователи также установили, что у больных РМЖ, ответивших на системное лечение снижением уровня Treg-клеток, развитию прогрессирования предшествовало его увеличение.

Данные, полученные в ходе этой работы, наглядно демонстрируют, что содержание Treg-клеток может быть использовано как ценный суррогатный маркер для оценки эффективности терапии и раннего предсказания прогрессирования.

К настоящему времени предметом исследования становятся Treg-клетки не только периферической крови, но и инфильтрирующие опухоль. Опубликованы несколько исследований, в которых оценено клиническое значение Treg-клеток в опухолевой ткани молочной железы. Эти данные могут свидетельствовать о перераспределении популяции CD4+CD25+-регуляторных клеток за счет их миграции, направленной в зону опухолевого микроокружения [18], возможно, с целью избегания иммунного ответа. Это происходит главным образом за счет продукции CCL22-хемокинов, к которым Treg-клетки имеют рецепторы [19]. В связи с тем что опухолевые клетки продуцируют высокий уровень TGF- $\beta$ , необходимый для индукции Treg-клеток *in vitro*, это можно рассматривать как механизм индукции новых CD4+CD25+Foxp3+-клеток в опухолевом микроокружении [20].

Группой ученых [21] были проанализированы 47 образцов опухоли больных РМЖ с использованием метода проточной цитометрии. В опухолевой ткани преобладали CD8+-лимфоциты ( $23,4 \pm 2,1\%$ ), CD4+-лимфоциты ( $12,6 \pm 1,7\%$ ) и CD56+-естественные киллеры ( $6,4 \pm 0,7\%$ ). В 68,4% случаев CD8+-клетки имели фенотип клеток-эффекторов (в основном, CD8+CD28+), из которых около половины (46%) экспрессировали активационный маркер CD25. В 31,6% наблюдений CD8+-клетки экспрессировали маркеры, характерные для фенотипа супрессорных клеток (CD8+CD28-), 59,6% CD4+-T-лимфоцитов экспрессировали молекулу CD25+. Приблизительно 43,6% CD4+CD25+-клеток коэкспрессировали CD152 и FOXP3, т. е. имели фенотип Treg-клеток.

В данном исследовании авторы не отметили достоверных различий между уровнями Treg-клеток при различных стадиях заболевания. Однако ими была выявлена положительная корреляция между CD4+CD25+-популяцией и возрастом больных РМЖ старше 50 лет ( $p = 0,045$ ). Кроме того, более высокий уровень T-лимфоцитов с фенотипом CD4+CD25- коррелировал с более высокой ядерной экспрессией рецептора эстрогена в клетках опухоли.

В похожем исследовании [22] уровень экспрессии FOXP3+Treg-клеток сопоставили с клинико-патологическими параметрами РМЖ для определения его прогностического значения. При изучении полученных во время операции 68 образцов опухолевой ткани было установлено, что опухоли с высоким содержанием FOXP3+Treg-клеток ассоциируются с ведущими факторами прогноза — большими ( $> 4$  см) размерами ( $p = 0,017$ ), высокой степенью гистологической злока-

чественности ( $p < 0,001$ ), наличием перитуморальной сосудистой инвазии ( $p = 0,022$ ) и отрицательным гормональным статусом ( $p = 0,01$ ).

Большое ретроспективное исследование клинического значения FOXP3+Treg-клеток при РМЖ провели G.J. Bates et al. [23]. Они описали 283 случая первично операбельного РМЖ, по поводу которого больным было проведено хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии ( $n = 70$ ) или секторальной резекции ( $n = 213$ ) в период с 1986 по 1998 г. В опухолевой ткани, хранившейся в архиве, а также в нормальной ткани молочной железы при помощи мкАТ 236А/Е7 определяли содержание FOXP3+Treg-клеток. Высокий уровень FOXP3+Treg-клеток характеризовался обнаружением  $\geq 15$  клеток в поле зрения. Установлено, что количество FOXP3+Treg-клеток было значительно выше в опухолевых образцах по сравнению с их числом в нормальной ткани молочной железы. При инвазивном РМЖ наблюдался более высокий уровень FOXP3+Treg-клеток, чем при раке *in situ* ( $n = 237$  и  $n = 62$  соответственно,  $p = 0,001$ ). Статистический анализ показал, что для случаев РМЖ с высоким содержанием FOXP3+Treg-клеток характерны высокая гистологическая степень злокачественности ( $p = 0,001$ ), вовлечение в опухолевый процесс лимфатических узлов ( $p = 0,01$ ) и отрицательный эстрогеновый статус ( $p = 0,001$ ). В многофакторном анализе уровень FOXP3+Treg-клеток оказался единственным прогностическим фактором, влияющим на выживаемость больных РМЖ. При FOXP3-позитивных случаях рака *in situ* был отмечен более высокий риск развития рецидива ( $p = 0,04$ ) по сравнению с таковым при FOXP3-негативных случаях. Показатели выживаемости у больных РМЖ I–II стадий с высокой экспрессией уровня FOXP3+Treg-клеток в опухолевой ткани были достоверно ниже, чем таковые у пациенток с низким их уровнем. Вероятность достижения 10-летней безрецидивной выживаемости оказалась равной 50% в Treg+-группе и 70% — в Treg--группе ( $p = 0,004$ ). Вероятность пережить 10-летний рубеж составляет 60% при высоких значениях содержания FOXP3+Treg-клеток по сравнению с 75% при стандартно допустимом уровне их в опухоли ( $p = 0,007$ ). Аналогичные показатели выживаемости были зарегистрированы в эстрогенпозитивных группах, различавшихся уровнем экспрессии FOXP3+Treg-клеток. Высокое число FOXP3+Treg-клеток в опухолевой ткани больных с положительным эстрогеновым статусом коррелировало с более короткой общей (75% против 82%,  $p = 0,07$ ) и безрецидивной (43% против 55%,  $p = 0,03$ ) выживаемостью. Авторы считают, что уровень FOXP3+Treg-клеток может служить новым независимым прогностическим фактором для идентификации больных РМЖ с высоким риском прогрессирования. Более того, это может позволить индивидуализировать адью-

вантную гормональную терапию (ГТ) эстрогенпозитивных больных с высоким уровнем FOXP3+Treg-клеток как по длительности, так и в результате изначальной замены тамоксифена на ингибиторы, которые через подавление продукции эстрогена могут сократить количество инфильтрирующих FOXP3+Treg-клеток [24].

E.M. De Kruif et al. [25] опубликовали результаты лечения 677 больных ранними стадиями РМЖ (pT1 — 38%, pT2 — 49%, pT3–4 — 13%, pN0 — 55,1%, pN+ — 43,6%), основным методом лечения которых был хирургический, в зависимости от экспрессии уровня Treg-клеток в опухолевой ткани. Опухоли считались Treg-позитивными при обнаружении  $\geq 1$  CD4+CD25+FOXP3+-клетки в поле зрения. Адьювантная терапия была проведена 230 пациенткам (ХТ — 112, ГТ — 75, ХТ + ГТ — 18), и 369 пациенток не получали дополнительного лекарственного лечения. В многофакторном анализе было выявлено, что только количество Treg-клеток, а также уровень экспрессии HLA I (>5%) в зоне опухоли при РМЖ определяют эффективность ХТ и прогноз (риск прогрессирования в течение 15 лет составил 68% по сравнению с 30% при отсутствии данных маркеров,  $p = 0,013$ ). Однако эти исследователи высказывают мнение, что полученный эффект достигается именно благодаря предполагаемой селективной элиминации регуляторных Т-клеток под влиянием проводимого лечения, т. е. ХТ может выборочно устранить Treg-клетки, позволяя тем самым цитотоксическим лимфоцитам уничтожать опухолевые клетки, которые сохранили экспрессию молекул HLA I класса.

С учетом сказанного выше хочется еще раз подчеркнуть, что за последние десятилетия были достигнуты большие успехи в исследовании иммунологии и иммунотерапии рака, в том числе РМЖ. Не вызывает сомнений тот факт, что формирование и развитие РМЖ сопровождается возникновением выраженных нарушений в системе иммунитета и усугубляется применяемыми лечебными воздействиями (операция, облучение, ХТ, ГТ). С другой стороны, известно, что степень активности различных звеньев иммунитета определяет разный исход заболеваний — от инфекционных до онкологических, поэтому чем раньше выявлено заболевание, тем больше вероятность получения высоких отдаленных результатов его лечения. Однако, несмотря на существенные достижения в терапии первично-операбельного РМЖ в целом, существует группа больных, результативность лечения которых даже при использовании высокоэффективных алгоритмов терапии остается невысокой. Изучение активности различных субпопуляций Т-лимфоцитов, обеспечивающих эффективность клеточного противоопухолевого иммунитета, может оказаться полезным для прогнозирования клинического течения

РМЖ на ранних стадиях и объяснения неудач лечения отдельных подгрупп пациенток. Исследование путей регуляции иммунного ответа при РМЖ имеет большое значение не только для фундаментального понимания механизмов функционирования иммунорегуляторных клеток, но и для разработки иммунотерапевтических стратегий для лечения этого заболевания с учетом его биологических особенностей как

на начальном этапе, так и в период адъювантной терапии.

Несмотря на активное исследование особенностей клеточного иммунитета при РМЖ, многие детали пока остаются недостаточно изученными, а имеющаяся информация — спорной и немногочисленной, что и диктует необходимость дальнейшего изучения этой проблемы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Seino K., Motohashi S., Fujisawa T. et al. Natural killer T cell-mediated antitumor immune responses and their clinical applications. *Cancer Sci* 2006;97:807–12.
2. Tahir S.M., Cheng O., Shaulov A. et al. Loss of IFN- $\gamma$  production by invariant NKT cells in advanced cancer. *J Immunol* 2001; 167:4046–50.
3. Itoh M., Takahashi T., Sakaguchi N. et al. Thymus and autoimmunity: production of CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self-tolerance. *J Immunol* 1999;162:5317–26.
4. Fontenot J.D., Rudensky A.Y. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol* 2005;6:331–7.
5. Sakaguchi S. The origin of FOXP3-expressing CD4+ regulatory T cells: thymus or periphery. *J Clin Invest* 2003;112:1310–2.
6. Juang C.M., Hung C.F., Yeh J.Y. Regulatory T cells: potential target in anticancer immunotherapy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007;46(3):215–21.
7. Ruter J., Barnett B.G., Kryczek I. et al. Altering regulatory T cell function in cancer immunotherapy: a novel means to boost the efficacy of cancer vaccines. *Front Biosci* 2009;14:1761–70.
8. Azuma T., Takahashi T., Kunisato A. et al. Human CD4+ CD25+ regulatory T cells suppress NKT cell functions. *Cancer Res* 2003;63:4516–20.
9. Lim H.W., Hillsamer P., Banham A.H. et al. Cutting edge: direct suppression of B cells by CD4+ CD25+ regulatory T cells. *J Immunol* 2005;175:4180–3.
10. Trzonkowski P., Szmit E., Mysliwska J. et al. CD4+CD25+ T regulatory cells inhibit cytotoxic activity of T CD8+ and NK lymphocytes in the direct cell-to-cell interaction. *Clin Immunol* 2004;112:258–67.
11. Romagnani C., Della Chiesa M., Kohler S. et al. Activation of human NK cells by plasmacytoid dendritic cells and its modulation by CD4+ T helper cells and CD4+ CD25hi T regulatory cells. *Eur J Immunol* 2005;35:2452–8.
12. Chen W. Dendritic cells and (CD4+) CD25+ T regulatory cells: crosstalk between two professionals in immunity versus tolerance. *Front Biosci* 2006;11:1360–70.
13. Wolf A.M., Wolf D., Steurer M. et al. Increase of regulatory T cells in the peripheral blood of cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003;9:606–12.
14. Liyanage U.K., Moore T.T., Joo H.G. et al. Prevalence of regulatory T cells is increased in peripheral blood and tumor microenvironment of patients with pancreas or breast adenocarcinoma. *J Immunol* 2002; 169:2756–61.
15. Mozaffari F., Lindemalm C., Choudhury A. et al. NK-cell and T-cell functions in patients with breast cancer: effects of surgery and adjuvant chemo- and radiotherapy. *Br J Cancer* 2007;97:105–11.
16. Okita R., Saeki T., Takashima S. et al. CD4+CD25+ regulatory T cells in the peripheral blood of patients with breast cancer and non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2005;14(5):1269–73.
17. Abo-Elenein A., Elgohary S.E., Hashish A. et al. Significance of immunoregulatory T cells in different stages of breast cancer patients. *Egypt J Immunol* 2008;15(2):145–52.
18. Курганова Е.В., Тихонова М.А., Ласкавая Е.Г. и др. Регуляторные Т-клетки при доброкачественных и злокачественных опухолях яичников. *Иммунология* 2009(6):349–55.
19. Curjel T.J. Tregs and rethinking cancer immunotherapy. *J Clin Invest* 2007;117(5):1167–74.
20. Baecher-Allan C., Anderson D.E. Immune regulation in tumorbearing hosts. *Curr Opin Immunol* 2006;18:214–9.
21. Leong P.P., Mohammad R., Ibrahim N. et al. Phenotyping of lymphocytes expressing regulatory and effector markers in infiltrating ductal carcinoma of the breast. *Immunol Lett* 2006;102(2):229–36.
22. Ghebeh H., Barhoush E., Tulbah A. et al. FOXP3+ Tregs and B7-H1+/PD-1+ T lymphocytes co-infiltrate the tumor tissues of high-risk breast cancer patients: Implication for immunotherapy. *BMC Cancer* 2008; 8:57–68.
23. Bates G.J., Fox S.B., Han C. et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J Clin Oncol* 2006;24:5373–80.
24. Polanczyk M.J., Carson B.D., Subramanian S. et al. Cutting edge: Estrogen drives expansion of the CD4+CD25+ regulatory T cell compartment. *J Immunol* 2004; 173:2227–30.
25. De Kruijf E.M., Van Nes J.G., Sajat A. et al. The predictive value of HLA class I tumor cell expression and presence of intratumoral Tregs for chemotherapy in patients with early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(4):1272–80.

## Фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы

Е.В. Горанская, М.А. Каплан, В.Н. Капинус, Ю.А. Рагулин, Е.В. Ярославцева,  
И.С. Спиченкова, А.М. Шубина, О.В. Боргуль, М.В. Таибова  
ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России, Обнинск

Контакты: Екатерина Викторовна Горанская goranskaya77@mail.ru

Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) продолжает расти, в 20% случаев при РМЖ происходит развитие внутрикожных метастазов. В отделе лазерной и фотодинамической терапии МРНЦ проведено лечение 36 больных РМЖ с метастазами в кожу методом фотодинамической терапии. В результате полная регрессия получена в 33,9%, частичная — в 39% наблюдений, стабилизация достигнута у 25,4% пациенток, прогрессирование зафиксировано в 1,7% случаев. Объективный ответ получен у 72,9%, лечебный — у 97,4% больных. Установлено, что фотодинамическая терапия — метод, позволяющий достичь хороших результатов лечения кожных метастазов РМЖ при незначительном количестве побочных эффектов.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, метастазы в кожу, фотодинамическая терапия

### Photodynamic therapy for cutaneous metastases of breast cancer

E.V. Goranskaya, M.A. Kaplan, V.N. Kapinus, Y.A. Ragulin, E.V. Yaroslavtseva,  
I.S. Spichenkova, A.M. Shubina, O.V. Borgul, M.V. Taibova

Medical Radiological Research Center, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Obninsk

Breast cancer is the most common cancer and the leading cause of cancer death in women. Cutaneous metastases are observed in 20% of patients with breast cancer. 36 breast cancer patients with cutaneous metastases were treated with photodynamic therapy in the department of laser and photodynamic therapy MRRC. Complete regression was obtained in 33.9%, partial — in 39% of cases, the stabilization achieved in 25.4%, progression noted in 1.7%. The objective response was obtained in 72.9% of cases, treatment effect — in 97.4%. Photodynamic therapy has good treatment results of cutaneous metastases of breast cancer with a small number of side effects.

**Key words:** breast cancer, cutaneous metastases, photodynamic therapy

### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости женского населения России с 1985 г. и имеет устойчивую тенденцию к росту. В 2010 г. РМЖ впервые был выявлен у 54 872 пациенток, из них на I–II стадию приходилось 63,6%, на III — 25,8%, на IV — 10% и у 0,7% больных стадия не установлена [1]. Накопленный опыт применения усовершенствованных подходов к хирургическому, комбинированному и комплексному лечению позволяет улучшать результаты лечения, в том числе и показатели выживаемости. Несмотря на эффективные методы диагностики, число больных III–IV стадий достаточно высоко. По частоте метастазирования в кожу РМЖ среди злокачественных опухолей уступает лишь меланоме, у 20% пациенток наблюдаются кожные метастазы [2]. Их развитие может происходить лимфогенным, гематогенным и имплантационным путем. Метастазы в большинстве случаев представляют округлые или овальные узелки, плотной или плотно-эластической консистенции, размером от 1 мм до 3 см в диаметре. Как правило, это безболезненные, подвижные, не склонные к эрозированию или изъязвлению образования. Кожа над ними бывает телесно-

го, реже красноватого, пурпурного, коричневого или черного цвета. Иногда метастазы имеют необычную конфигурацию и напоминают фурункулы, пиогенные гранулемы или кератоакантомы. Кожные метастазы чаще бывают множественными, располагаются рассеянно или локализованно, иногда зостериформно. Внутрикожные метастазы при РМЖ чаще локализуются в непосредственной близости от первичной опухоли: на передней грудной стенке — 30–46% случаев, в области послеоперационного рубца — 20–30,4%, боковой поверхности грудной клетки и зоны спины — 30%, в области лица — 22,2%, кожи передней брюшной стенки — 15%, кожи головы — 13,5%, шеи — 9% [3].

При метастатическом РМЖ применяют системное лечение (химио- — ХТ и гормонотерапия — ГТ) в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) и, при возможности, иссечением метастатического очага в пределах здоровых тканей. Хирургическое удаление метастазов не всегда возможно в связи с множественным характером поражения и большой распространенностью процесса. Соматическое состояние больных, перенесших комбинированное лечение и поли-ХТ (ПХТ), часто не позволяет осуществлять хирургическое вмешательство в оптимальном объеме. Множественный характер вну-

трикожного метастазирования в ряде случаев ограничивает возможности лучевого лечения. Основным традиционным методом лечения больных с метастазами РМЖ остается комбинация ХТ и ГТ с многократным повторением курсов лечения. Положительный эффект ПХТ (полная — ПР или частичная — ЧР регрессия) при метастазах РМЖ в кожу и мягкие ткани с использованием стандартных схем лечения достигается в 22–27 % случаев со сроком ремиссии 2–3 мес. Продление сроков ремиссии требует многокурсовой ПХТ, что всегда ограничено токсичностью последней. Кроме того, следует отметить иммуносупрессивное действие, оказываемое ЛТ и ХТ [4]. Таким образом, неудовлетворенность результатами терапии больных с внутрикожными метастазами РМЖ определяет необходимость поиска новых методов лечения. Для местного лечения единичных кожных метастазов применяют хирургический метод, реже — ЛТ. Из других методов необходимо отметить местную ХТ (МИЛ-ТЕКС), электро-ХТ, брахитерапию, лазерную деструкцию, криотерапию, гипертермию и др. [5, 6].

Одним из эффективных методов лечения злокачественных опухолей кожи и слизистых является фотодинамическая терапия (ФДТ). Данный метод основан на способности опухолевых тканей накапливать некоторые фотосенсибилизаторы (ФС) в значительно большей степени, чем окружающие здоровые ткани. При облучении светом, спектральный состав которого соответствует спектру поглощения ФС, в клетках опухолевой ткани происходит фотохимическая реакция, в результате которой образуются цитотоксические агенты, приводящие к некрозу и гибели опухоли [7–9]. Тромбоз сосудов опухоли, стимуляция локального противоопухолевого иммунитета также способствуют гибели злокачественных клеток [10, 11]. Высокая избирательность поражения опухолей, отсутствие выраженных побочных реакций, возможность проведения повторных курсов лечения и сочетание в одной процедуре диагностики и лечения качественно отличает ФДТ от других методов. ФДТ может применяться самостоятельно, а также в сочетании с хирургией, ЛТ и ХТ для улучшения их результатов и профилактики рецидивов. ФДТ проводят при неэффективности радио- или ХТ в случае возникновения рецидивов заболевания после комбинированного лечения, а также в паллиативных целях [12, 13].

По данным отечественных авторов, при проведении дистанционной ФДТ (ФС — фотосенс, аласенс, фотогем) ПР внутрикожных метастазов РМЖ достигается в 39–51 %, ЧР — в 36 %, стабилизация — в 4 %, объективный положительный ответ — в 87–98 % случаев [4, 14]. По сведениям американских ученых, при проведении ФДТ (ФС — фотофрин, фотосан, метатрохлорин) у больных с внутрикожными метастазами РМЖ объективный ответ был получен в 100 % наблю-

дений, ПР — в 65 %. Европейские исследователи также достигли полного ответа в 100 %, ПР — в 73 %, ЧР — в 18 % случаев [15, 16]. Таким образом, установлено, что ФДТ — эффективный метод местного лечения внутрикожных метастазов РМЖ.

### Материалы и методы

Анализ проведен на основании результатов лечения 36 больных РМЖ с метастатическим поражением кожи, получавших ФДТ в период с 1998 по 2011 г. в клинике ФГБУ МРНЦ. В качестве ФС использовали фотосенс ( $n = 17$ ) и фотолон ( $n = 19$ ). Фотосенс — синтетический порфирин; электронный спектр поглощения препарата в физиологическом растворе имеет максимумы поглощения 670, 676 и 701 нм, что обеспечивает более глубокое проникновение лазерного излучения в ткани и тем самым способствует повышению терапевтической эффективности ФДТ. Замещение в ядре фталоцианинов делает их более липофильными, чем ФС I поколения, и приводит к лучшему проникновению в мембрану и увеличению активности. Фталоцианины входят в клетку через эндоцитоз, локализуются в лизосомах, их основные мишени — цитоплазматическая мембрана, микросомы и митохондрии. Фотосенс вводили внутривенно капельно на физиологическом растворе в дозе 0,3–0,8 мг/кг. Фотолон является представителем нового класса ФС, производных хлорина E<sub>6</sub>; электронный спектр поглощения —  $405 \pm 2$  нм и 4 пика в области  $506 \pm 2$ ,  $536 \pm 2$ ,  $610 \pm 2$  и  $666 \pm 2$  нм. Смещение спектра хлорина E<sub>6</sub> в длинноволновую область позволяет повысить проницаемость тканей для видимого света и снизить поглощение света гемоглобином крови в области 500–600 нм, что играет существенную роль в повышении эффективности ФДТ опухолей. Фотолон вводили внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора в дозе 0,9–1,6 мг/кг.

Выбор источника света осуществлялся на основе анализа данных о распространении света в тканях и его поглощении сенсibilizаторами. При ФДТ могут быть использованы как когерентные, так и некогерентные источники света, обладающие соответствующим составом и достаточной мощностью излучения. Для проведения ФДТ использовали полупроводниковый лазерный аппарат Латус-2. Длина волны излучения аппарата —  $661 \pm 1$  нм, что соответствует максимуму спектрального поглощения указанных ФС, максимальная выходная мощность — 2 Вт. Для доставки световой энергии к опухоли применяли гибкие моноволоконные кварцевые световоды. Перед проведением лечения с диагностической целью была выполнена флуоресцентная спектроскопия, при этом метастазы визуализировались в виде ярко светящегося пятна на фоне темных здоровых тканей. Такая методика позволила увидеть дополнительные опухолевые



**Рис. 1.** Больная Н. До лечения. Внутрикожные метастазы РМЖ на передней грудной стенке

микроочаги, не диагностируемые визуально и при ультразвуковом исследовании. Флуоресцентную спектроскопию осуществляли на специальном техническом комплексе Lesa-6. В качестве источника излучения, возбуждающего флуоресценцию ФС в биологических тканях, использовали излучение He-Ne-лазера (633 нм). Средняя мощность лазерного излучения — 2 мВт, плотность энергии локального лазерного излучения на поверхности тканей в процессе одного обследования — не более 1 Дж/см<sup>2</sup>, что существенно ниже уровня индуцирования необратимых фотохимических повреждений тканей, нежелательных при проведении диагностических обследований. Исследования осуществляли под прямым углом к объекту и при легком касании торцом оптоволоконного световода ткани. У больных при флуоресцентной спектроскопии после введения фотосенса наблюдали более высокий уровень интенсивности флуоресценции в опухолевых тканях по отношению к здоровой коже через 24 ч и, соответственно, через 3 ч после введения фотолон. По данным спектроскопии, уровень накопления ФС в опухолевой ткани в 3–4 раза превышал данный показатель в здоровой ткани.

С учетом данных, полученных при спектрофлуоресцентном обследовании, а также на основании распространенности опухолевого процесса и соматического состояния пациентки планировали сеанс ФДТ. Границы полей облучения обозначали метками с отступлением не менее 0,5 см от видимых границ метастазов, при лечении проводили защиту окружающих здоровых тканей с помощью экранов из светонепроницаемых материалов. Сеанс ФДТ осуществляли при достаточно высоком градиенте накопления ФС в пораженных тканях, что составляло 3 ч для фотолон и 24 ч для фотосенса. При выполнении контрольной спектроскопии опухолевых очагов после сеанса ФДТ как при применении фотосенса, так и при использовании фотолон было зарегистрировано снижение уровня флуоресценции. Это являлось подтверждением



**Рис. 2.** Та же больная. Спустя 2 мес после ФДТ

протекающих в опухоли во время сеанса ФДТ фотохимических реакций, сопровождающихся некрозом опухолевых тканей и снижением концентрации ФС.

### Результаты

Средний возраст пациенток составил 59,8 года (от 39 до 72 лет). На момент лечения у 19 (53 %) больных были выявлены только внутрикожные метастазы, у 17 (47%), помимо поражения кожи, — метастазы в других органах (лимфатические узлы, кости, печень, легочная ткань, вторая молочная железа). В подавляющем большинстве случаев (89%) наблюдались узелковые и узловые формы метастазов, у 2 пациенток был диагностирован метастатический рак, у 1 — синхронный процесс, еще у 1 — панцирный рак, у 3 — рожеподобное поражение. В 1 случае внутрикожные образования присутствовали только на коже головы, еще у 1 пациентки очаги локализовались на передней брюшной стенке (рис. 1), в 3 наблюдениях зафиксировано обширное поражение: кожа передней грудной стенки, боковая поверхность грудной стенки, кожа спины, верхней конечности со стороны опухоли (8,3%). У 31 (86 %) больной внутрикожные образования локализовались по ходу послеоперационного рубца и передней поверхности грудной клетки. Визуально непосредственно после сеанса ФДТ отмечалось более выраженное побледнение очага за счет спазма и стаза крови в сосудах тканей, а через 1–2 сут в зоне лечения наблюдали гиперемию, отек, болезненность при пальпации. Явления воспаления нарастали иногда до конца первой недели, а затем их выраженность постепенно снижалась. На месте метастатического очага развивался геморрагический некроз с последующим формированием через 2–3 нед плотного струпа (рис. 2). Иногда в первые сутки возникал подъем температуры до субфебрильных цифр. При множественных очагах назначали антибактериальные препараты, при болевом синдроме использовали анальгетики. В целом лечение переносилось больными удовлетворительно, что под-

тверждалось отсутствием изменений в общих и биохимических анализах крови. Ни у одной пациентки не было отмечено признаков кожной фототоксичности (все больные соблюдали световой режим).

Суммарно у пациенток, включенных в исследование, было проведено лечение 473 узловых и узелковых форм внутрикожных метастазов РМЖ. Размер полей облучения варьировал от 1 до 6 см, число полей — от 1 до 30, плотность мощности — от 0,11 до 0,56 Вт/см<sup>2</sup>, выходная мощность — от 0,3 до 2 Вт, плотность энергии — от 50 до 600 Дж/см<sup>2</sup>. ФДТ проводили с использованием наркотических и ненаркотических анальгетиков.

Результаты лечения внутрикожных метастазов РМЖ оценивали через 1–2 мес после окончания лечения по принятым критериям ВОЗ: ПР — полное исчезновение визуальных и пальпаторных признаков опухолевого роста, установленное через 1 мес после проведения лечения; ЧР — уменьшение размеров опухоли (или суммы площадей опухолевых образований) на 50% и более; стабилизация — уменьшение размеров опухоли (или суммы площадей) менее чем на 50% или отсутствие изменений; прогрессирование — увеличение размеров опухоли (хотя бы одного из очагов) на

20% или появление новых очагов. Также оценивали объективный (ПР + ЧР) и лечебный (ПР + ЧР + стабилизация) эффекты. Из 473 (100%) очагов ПР была отмечена в 33,9% ( $n = 160$ ) случаев, ЧР — в 39% ( $n = 184$ ), стабилизация — в 25,4% ( $n = 121$ ), прогрессирование — в 1,7% ( $n = 8$ ). Объективный ответ получен в 72,9% наблюдений, лечебный — в 97,4%. Больным с прогрессированием проводили повторные сеансы ФДТ.

### Выводы

ФДТ обладает выраженной клинической эффективностью при лечении внутрикожных метастазов РМЖ и в 97% случаев позволяет достичь лечебного эффекта. Метод может применяться при невозможности проведения хирургического вмешательства, ЛТ и ХТ. ФДТ выгодно отличается от других методов высокой избирательностью поражения опухолевой ткани, отсутствием тяжелых местных и системных осложнений и возможностью повторения лечебной процедуры. Использование ФДТ в паллиативных целях позволяет уменьшать объем опухоли и улучшать качество жизни больных РМЖ с метастазами в кожу.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М., 2011; с. 28.
2. Reynolds T. Photodynamic therapy expands its horizons. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(2):112–4.
3. Ten Bokkel Huinink W.W. Treatment of skin metastases of breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;(44):31–3.
4. Филинов В.Л. Методика интерстициальной фотодинамической терапии меланомы и рака молочной железы. М., 2004.
5. Clive S., Gardiner J., Leonard R.S.F. Miltefosine as a topical treatment for cutaneous metastases in breast carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;(44):29–30.
6. Gehl J., Matthiessen L.M., Humphreys A. Management of cutaneous metastases by electrochemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;(28):15.
7. Странадко Е.Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии. *Рос онкол журн* 2008;4(4):52.
8. Dougherty T.J. An update on photodynamic therapy applications. *J Clin Laser Med Surg* 2002;20(1):3–7.
9. Huang Z., Xu H., Meyers A.D. et al. Photodynamic therapy for treatment of solid tumors — potential and technical challenges. *Technol Cancer Res Treat* 2008;7(4):309–20.
10. Anderson C., Hrabovsky S., McKinley Y. et al. Phthalocyanine photodynamic therapy disparate effects of pharmacological inhibitors on cutaneous photosensitivity and on tumour regression. *J Photochem Photobiol* 1997; 65(5):895–901.
11. Castano A.P., Mroz P., Hamblin M.R. Photodynamic therapy and antitumour immunity. *Nat Rev Cancer* 2006; (6):535–45.
12. Taber S.W., Fingar V.H., Wieman T.J. Photodynamic therapy for palliation of chest wall recurrence in patients with breast cancer. *J Surg Oncol* 1988;68(4):209–14.
13. Wyss P., Schwarz V., Dobler-Girdziunaite D. et al. Photodynamic therapy of locoregional breast cancer recurrences using a chlorin-type photosensitizer. *Int J Cancer* 2001;(93):720–4.
14. Вакуловская Е.Г. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика опухолей. М., 2006.
15. Allison R., Mang T., Hewson G. et al. Photodynamic therapy for chest wall progression from breast carcinoma is an underutilized treatment modality. *Cancer* 2001;91(1):1–8.
16. Cuenca R.E., Ron R., Allison R.R. et al. Breast cancer with chest wall progression: treatment with photodynamic therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11(3):322–7.

## Слизистый рак молочной железы: клинические и цитологические особенности, результаты лечения, анализ выживаемости

О.Г. Григорук<sup>1,2</sup>, Н.А. Михеева<sup>2</sup>, А.Ф. Лазарев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН;

<sup>2</sup>ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул

Контакты: Ольга Григорьевна Григорук [cytolakod@rambler.ru](mailto:cytolakod@rambler.ru)

В статье представлены клинические и цитологические особенности диагностики и лечения 162 пациенток со слизистой формой рака молочной железы (РМЖ) с внеклеточным содержанием слизи. Наличие слизистого РМЖ с внеклеточным содержанием слизи является благоприятным фактором прогноза. В 85,8 % наблюдений отмечены ранние (I и II) стадии заболевания. Отдаленные метастазы на этапе первичной диагностики выявлены в 0,6 % случаев. В течение всего периода исследования при I стадии РМЖ прогрессирования не зарегистрировано. Смертность от прогрессирования заболевания во II стадии составила 5,4%, в III — 22,7%.

**Ключевые слова:** слизистый рак молочной железы, клиническая и цитологическая диагностика, выживаемость

### Mucinous breast carcinoma: clinical and cytological features, management and outcome

O.G. Grigoruk<sup>1,2</sup>, N.A. Mikheeva<sup>1</sup>, A.F. Lazarev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Altai Division of N.N. Blokhin Cancer Research Center;

<sup>2</sup>Altai Oncological Hospital, Barnaul

The article presents the clinical and cytological features, management and clinical outcome of mucinous breast carcinomas in a group of 162 patients. Mucinous breast carcinoma with extracellular mucus is a favorable prognostic factor. Early forms of the disease (I and II stage) have been diagnosed in 85 % of cases. Remote metastases were revealed in 0.6 % in primary diagnosis. Within the study period the development of recurrence has not been recognized during initial stage. The mortality rate due metastatic disease has been observed in 5.4 % of patients in the II stage and in 22.7 % in the III stage.

**Key words:** mucinous breast carcinoma, clinical and cytological diagnostics, clinical outcome

#### Введение

Слизистый рак молочной железы — РМЖ (синонимы: муцинозный, коллоидный, желатинозный, мукоидный) относится к редким формам и составляет 2–5 % всех злокачественных новообразований [1–3]. Продукция слизи при РМЖ проявляется внеклеточной или внутриклеточной секрецией, поэтому слизеобразующий рак подразделяют на 2 группы — перстневидно-клеточный (8490/3) и коллоидный — муцинозный (8480/3).

В 1972 г. известный советский патологоанатом Д.И. Головин указывал, что нормальному эпителию молочной железы свойственно образование небольшого количества слизи. Слизь секретируется эпителием концевых отделов и в меньшей степени — протоков. Ее можно обнаружить в виде мельчайших капель в надъядерной зоне и в несколько большем количестве — в области щеточной каемки.

Способность слизеобразования сохраняется и при развитии некоторых форм рака. Небольшое количество слизи постоянно находят при РМЖ самого разнообраз-

ного строения. Однако к слизистому раку относят лишь те формы заболевания, в которых слизеобразование достигает высокой степени.

Многими авторами отмечается, что слизистый рак отнесен к числу более благоприятных, характеризуется низкой метастатической активностью и хорошими отдаленными результатами лечения [2–6]. Перстневидно-клеточному раку свойственна ранняя диссеминация опухолевого процесса [3]. Различный прогноз диктует необходимость разделения вариантов слизеобразующего РМЖ на догоспитальном этапе диагностики.

Исследовательских работ, в которых оценивались возможности дооперационной диагностики, результаты лечения и анализ выживаемости пациенток с данными формами РМЖ, немного [2, 7].

С учетом разноречивых сведений о возможностях цитологического исследования слизистых форм РМЖ и единичных сообщений о результатах лечения и анализе выживаемости пациенток была поставлена цель оценить эти данные по результатам работы Алтайского краевого онкологического диспансера.

### Материалы и методы

В ходе исследования были проанализированы данные 162 пациенток со слизистой формой РМЖ, обследованных и пролеченных в Алтайском краевом онкологическом диспансере в период с 2001 по 2011 г. В проведенной работе оценивали результаты обследования и лечения больных со слизистой формой РМЖ с внеклеточным содержанием слизи без учета пациенток с перстневидно-клеточной формой рака. Использовали стандартные методы диагностики. У всех изучаемых пациенток диагноз слизистой РМЖ был установлен с применением цитологического метода диагностики на этапе обследования. Использовали методику тонкоигольной аспирационной биопсии, окрашивание препаратов по Паппенгейму. Получение сведений о методах лечения (хирургический, комбинированный или комплексный) происходило с помощью амбулаторных карт и историй болезни больных, данных канцер-регистра диспансера.

### Результаты и обсуждение

Доля пациенток со слизистой формой РМЖ составила 2% ( $n = 162$ ) от числа всех больных с диагнозом РМЖ ( $n = 8076$ ) за данный период в Алтайском крае. Преобладали пациентки в возрасте  $> 60$  лет (64,2%). Распределение по возрасту было следующим: в возрастной группе  $\leq 39$  лет — 6 больных, 40–49 лет — 20, 50–59 лет — 32, 60–69 лет — 32, 70–79 лет — 48, 80–89 лет — 23 и 90 лет — 1 пациентка (рис. 1).

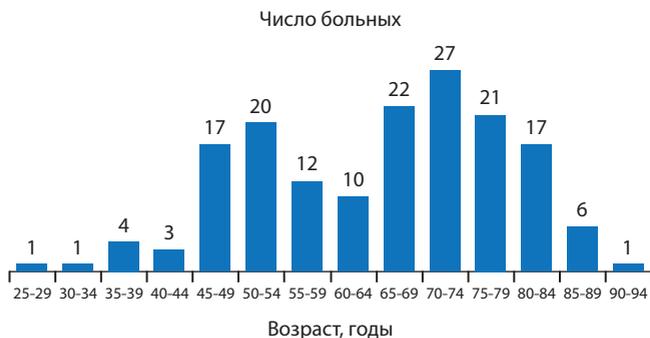


Рис. 1. Возрастные особенности пациенток со слизистой формой РМЖ за изучаемый период

В большинстве наблюдений при пальпации отмечали округлое образование, мягкой или плотной консистенции, четко отграниченное. В ходе ультразвукового исследования (УЗИ) при слизистом раке определялось круглое, овальное или дольчатое, редко — неправильной формы образование с четкими контурами (рис. 2). Образование чаще было гипоэхогенным (иногда изоэхогенным с умеренно гетерогенной внутренней структурой и гиперэхогенным ободком) и имело дистальную акустическую тень [8, 9].



Рис. 2. УЗИ при слизистом РМЖ

На маммографических снимках визуализировалось круглое, овальное или дольчатое, редко — неправильной формы образование, четко отграниченное, иногда с мелкобугристыми контурами (рис. 3). Микрокальцинаты встречались редко [9].

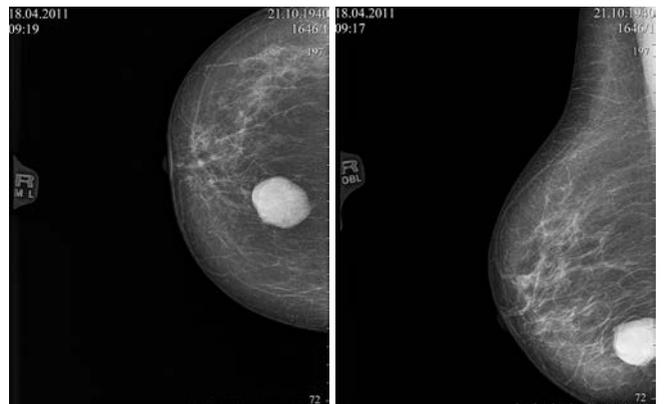
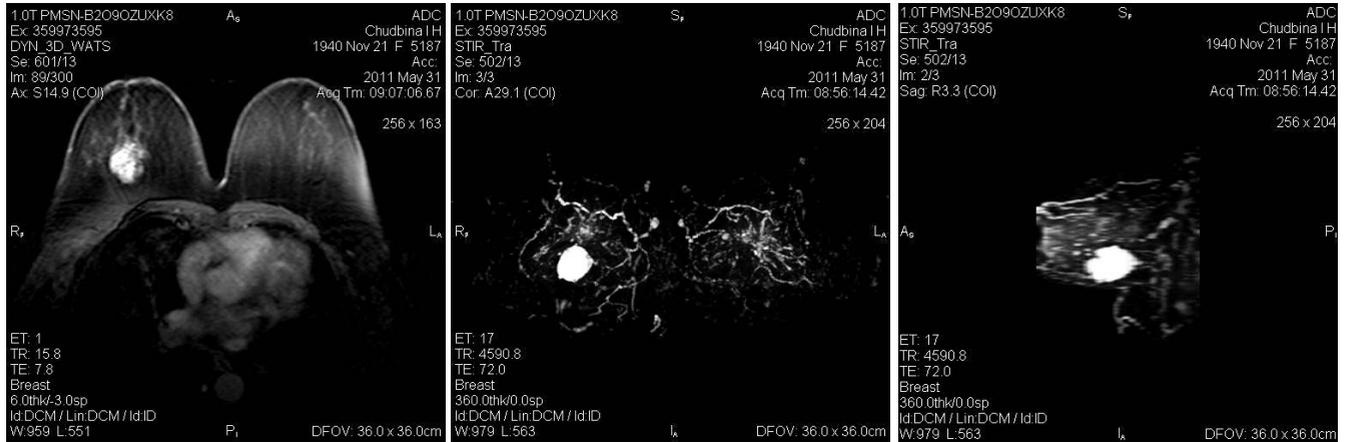


Рис. 3. Маммографические снимки при слизистом РМЖ

На магнитно-резонансных (МР) маммограммах, используемых в последние годы, определялось гипointенсивное, круглое, овальное или дольчатое, редко — неправильной формы образование на пре-контрастном T1-взвешенном изображении — ВИ (рис. 4).

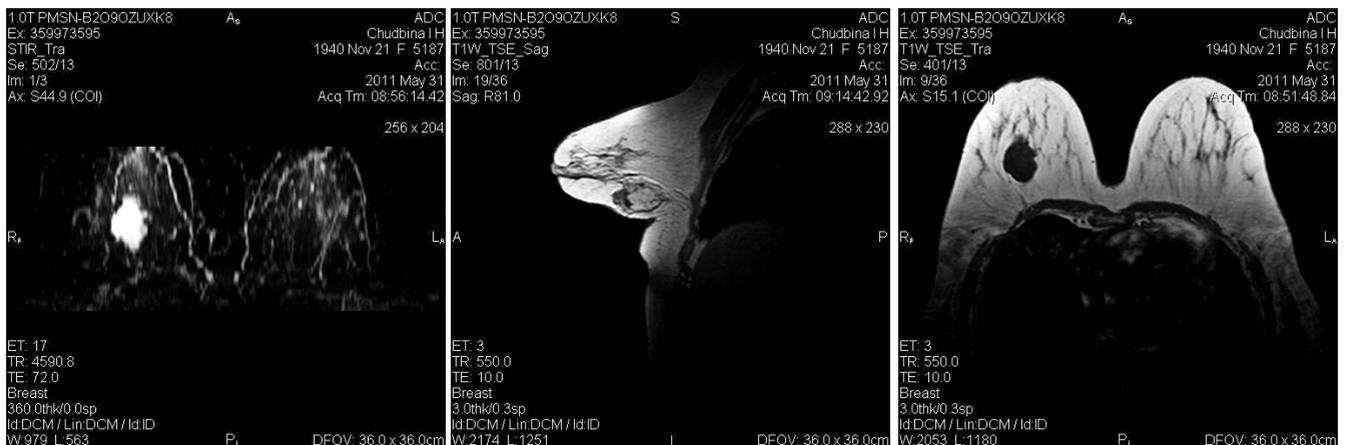
Образование было четко отграничено, имело частично нечеткие или фестончатые контуры, неомогенное или периферическое (кольцевидное) контрастное усиление на постконтрастном T1-ВИ. Часто наблюдались выраженное начальное контрастное усиление (увели-



DYN contrast

STIR 3D coronal

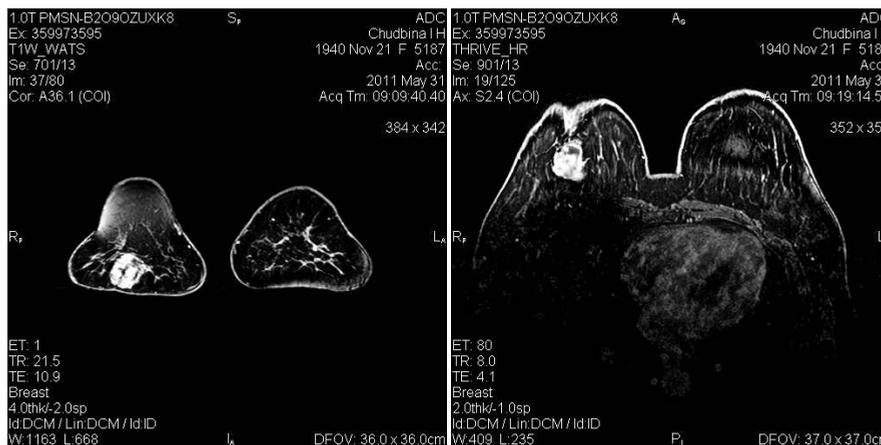
STIR 3D



STIR transverse

T1 Sag postcontrast

T1 transverse



T1 WATS postcontrast coronal

THRIVE postcontrast transverse

Рис. 4. МР-маммограммы при слизистой РМЖ

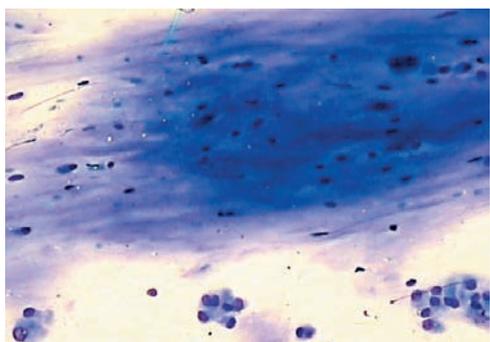


Рис. 5. Цитограмма слизистого РМЖ с внеклеточным содержанием слизи. Отмечены обильные слизистые массы. Окрашивание по Паппенгейму,  $\times 100$

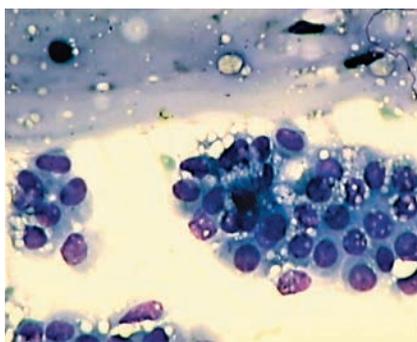


Рис. 6. Цитограмма слизистого РМЖ. Железистоподобные структуры клеток с выраженными признаками злокачественности, умеренное количество слизи. Окрашивание по Паппенгейму,  $\times 400$

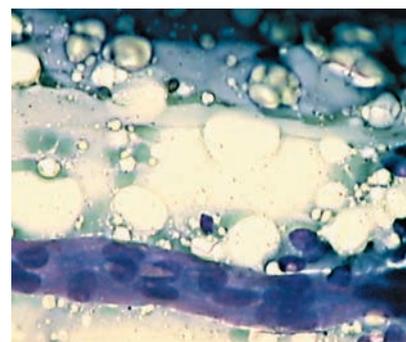


Рис. 7. Цитограмма слизистого РМЖ. Слизистые массы, микрокапилляры. Окрашивание по Паппенгейму,  $\times 400$

чение сигнала  $> 100\%$ ), постконтрастное плато или феномен вымывания. На T2-ВИ обычно визуализировалось гипер- или изоинтенсивное, редко гипоинтенсивное образование. В некоторых случаях слизистого рака контрастное усиление отсутствовало [9].

Для верификации диагноза было показано выполнение аспирационной тонкоигольной пункционной биопсии или трепан-биопсии. При пункции слизистых опухолей биологического материала, как правило, было много, и он имел особый вязкий желатиноподобный характер.

В ходе оценки результатов цитологической диагностики было установлено, что слизистый рак по клеточному составу и наличию слизи можно разделить на несколько групп.

Для 1-й группы ( $n = 62$ ; 38,3%) пациенток было характерно наличие обильных слизистых масс, располагающихся по препарату в виде сплошных полей и «озер» (рис. 5) [1]. Клеточный состав был представлен небольшими группами клеток с незначительным полиморфизмом ядер. В последующей гистологии диагностировали слизистый рак I степени злокачественности (3 балла).

У больных 2-й группы ( $n = 70$ ; 43,2%) выявлены многочисленные солидно расположенные клетки опухоли, тяжи слизи располагались между рядами клеток. Гистологический диагноз соответствовал слизистому раку II степени злокачественности (6 баллов).

Для 3-й группы пациенток ( $n = 30$ ; 18,5%) характерными признаками были умеренное количество слизи, железистоподобные структуры клеток с выраженными признаками злокачественности (рис. 6).

При всех типах коллоидного рака в слизистых массах всегда присутствуют микрокапилляры (рис. 7). Клеточный состав деления на группы условен, поскольку в каждой из групп можно найти участки, характерные для любой другой группы, хотя преобладание того или иного клеточного состава и наличие слизистых масс характерны для каждой из групп.

Морфологическое подтверждение диагноза слизистый РМЖ было получено у всех оперированных пациенток ( $n = 124$ ; 100%). В макропрепарате отмечали опухоль с четкими контурами, желатинозной, коллоидной, мягкой консистенции, серого цвета.

Определение рецепторного статуса опухоли проводили у 29 больных на 19 гистологических и 10 цитологических препаратах в группе «чистых» коллоидных раков. В 8 (27,6%) случаях рецепторы эстрогена (РЭ) и прогестерона (РП) были отрицательными. РЭ были выражены в 10 (34,5%) наблюдениях — при оценке полуколичественным методом  $> 200$  (от 205 до 270) баллов. РП были отрицательными в 6 случаях (от 0 до 20 баллов) и выраженными — в 4 (203 и 260 баллов соответственно). В других 10 (34,5%) наблюдениях РЭ были умеренно выражены (от 100 до 150 баллов); РП этих больных в 8 случаях были отрицательными, в 1 — слабopоложительными (55 баллов), в 2 — умеренно выражены (108 баллов). В 1 (3,4%) наблюдении при отрицательных РЭ были умеренно выражены РП (120 баллов).

I стадия заболевания была верифицирована у 28 (17,3%) пациенток, II (T1–2N0–1M0) — у 111 (68,5%), III (T3–4N1–2M0) — у 22 (13,6%), IV — у 1 (0,6%) больной (рис. 8).

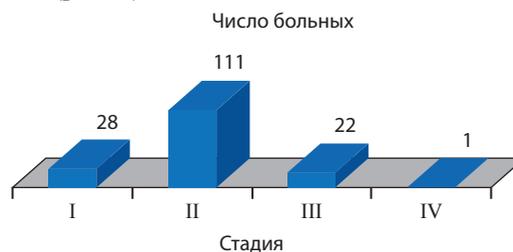


Рис. 8. Распределение пациенток по стадиям заболевания

Из числа больных с I стадией заболевания хирургическое лечение (радикальная мастэктомия — РМЭ) было проведено 12, комбинированное — 8, комплексное — 5 пациенткам; 3 женщины не получили специ-

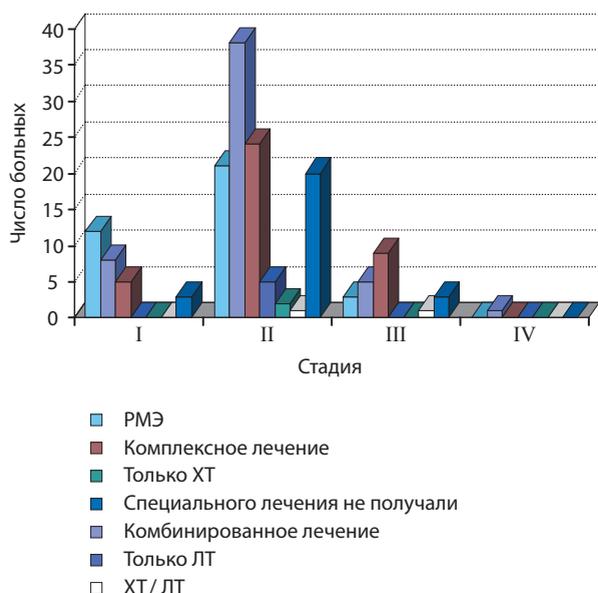


Рис. 9. Распределение методов специального лечения больных в зависимости от стадии заболевания

ального лечения в связи с наличием у них тяжелой соматической патологии (рис. 9).

При II стадии слизистого РМЖ РМЭ была выполнена 21 пациентке, комбинированное лечение проведено 38 больным, комплексное — 24, только лучевая терапия (ЛТ) — 5, только химиотерапия (ХТ) — 2, сочетание ХТ и ЛТ — 1; специального лечения из-за наличия сопутствующей патологии не получили 20 пациенток (см. рис. 9).

При III стадии заболевания РМЭ перенесли 4 пациентки, комбинированное лечение — 5, комплексное — 9, ХТ/ЛТ — 1; специального лечения не получили 3 больные (см. рис. 9).

IV стадия слизистого РМЖ была обнаружена у 1 (0,6%) больной. Ей было проведено комплексное лечение, по прошествии 2 лет пациентка жива.

Из 28 больных с I стадией заболевания лишь 1 пациентка умерла через 8 лет после проведенного лечения от сопутствующей соматической патологии,

остальные 27 женщин живы без прогрессирования заболевания.

Из 111 пациенток со II стадией заболевания на сегодняшний день живы 87 (78,4%), умерли — 24, из них от сопутствующей патологии — 18, от прогрессирования заболевания — 6 (5,4%). Из числа последних после проведенного лечения 1 больная прожила 9 лет, 3 пациентки — 6–7,5; 2 — 3,5–4 года.

Из 22 больных с III стадией заболевания живы 13 (59,1%), умерли — 9 (40,9%) пациенток, из них от сопутствующей патологии — 4, от прогрессирования процесса — 5 (22,7%). Для них продолжительность жизни после проведенного лечения составила: в 1 случае — 5 лет, в 2 — 4, в 1 — 3, еще в 1 — 2 года.

Метастазирование в кости зарегистрировано в 7, в легкие — в 4, в лимфатические узлы — в 1 наблюдении. У 5 больных отмечено 2 локализации метастазов.

Таким образом, за изучаемый период от прогрессирования слизистого РМЖ умерли всего 11 (6,8%) пациенток, от сопутствующей патологии — 18 больных. До настоящего времени 132 женщины живы без прогрессирования заболевания.

### Заключение

По нашим данным, слизеобразующий РМЖ составляет 2% от всех форм РМЖ и чаще встречается у пациенток в возрасте старше 60 лет (64,2% случаев). При диагностике слизистого рака с внеклеточным содержанием слизи на амбулаторном этапе обследования для констатации точного диагноза цитологические критерии достаточно достоверны. При иммуногистохимическом исследовании РЭ и РП в группе «чистых» коллоидных раков наблюдалась разнообразная картина, определенной закономерности не отмечено.

Нами установлено, что наличие слизистого РМЖ с внеклеточным содержанием слизи является благоприятным фактором прогноза. В течение всего периода исследования при I стадии РМЖ прогрессирования не зарегистрировано. Смертность от прогрессирования заболевания во II стадии составила 5,4%, в III — 22,7%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалова И.П., Джангирова Т.В., Волченко Н.Н., Пугачёв К.К. Цитологический атлас: Диагностика заболеваний молочной железы. Тверь: Триада, 2005; с. 90–3.
2. Diab S.G., Clark G.M., Osborne C.K. et al. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. J Clin Oncol 1999; 17:1442–51.
3. Tavassoli F.A., Deville P. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the breast and female

- genital organs. Lyon: IARC, 2003; p.30–2.
4. Маммология: национальное руководство. Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 108–9.
5. Клиническая маммография. Современное состояние проблемы. Под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.С. Чистякова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; с. 34–5.
6. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. М.: Медицина, 2005; с. 278–9.

7. Высоцкая И.В., Мартынова Г.В., Летягин В.П. и др. Клинико-морфологические особенности и прогноз при редких формах рака молочной железы. ОЖРС 2010; (1):29–36.
8. Терновой С.К., Абдурашимов А.В. Лучевая маммология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; с. 74–5.
9. Фишер У. Лучевая диагностика. Заболевания молочных желез. Пер. с англ. Под ред. Б.И. Долгушина. М.: МЕДпресс-информ, 2009; с. 184–7.

## Динамика изменения биохимического состава периферической лимфы при раке молочной железы

Ш.Х. Ганцев<sup>1,2</sup>, А.В. Султанбаев<sup>1</sup>, Р.Ш. Ишмуратова<sup>1</sup>, В.Ю. Фролова<sup>2</sup>, Ш.Р. Кзыргалин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет;

<sup>2</sup>Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа, Республика Башкортостан

**Контакты:** Александр Валерьевич Султанбаев [sovaa@rambler.ru](mailto:sovaa@rambler.ru)

Во многих исследованиях отмечено, что при развитии злокачественных новообразований наблюдаются изменения состава крови. Тем не менее актуальными также остаются вопросы изучения изменений биохимического состава периферической лимфы. В настоящей работе представлены результаты исследования биохимического состава периферической лимфы 78 больных после мастэктомии или резекции молочной железы при разных стадиях рака. В ходе исследования в периферической лимфе были определены концентрации следующих показателей: общий белок, альбумин, глобулин, фибриноген, билирубин, холестерин, мочевины, креатинин, глюкоза, натрий, калий, аланин- и аспартат-аминотрансферазы, щелочная фосфатаза. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у онкологических больных возникают значительные изменения в периферической лимфе, что указывает на необходимость своевременной диагностики и коррекции.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, биохимический состав периферической лимфы, зависимость биохимического состава лимфы от стадии рака

### Time course of changes in the biochemical composition of peripheral lymph in breast cancer

Sh.Kh. Gantsev<sup>1,2</sup>, A.V. Sultanbayev<sup>1</sup>, R.Sh. Ishmuratova<sup>1</sup>, V.Yu. Frolova<sup>2</sup>, Sh.R. Kzyrgalin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University;

<sup>2</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Republic of Bashkortostan

Many studies show that there are blood composition changes in the development of malignances. Nonetheless, to study changes in the biochemical composition of peripheral lymph is also an urgent problem. This paper presents the results of studying the biochemical composition of peripheral lymph in 78 patients after mastectomy or breast resection in different breast stages. The study estimated the peripheral lymph concentrations of the following indicators: total protein, albumin, globulin, fibrinogen, bilirubin, cholesterol, urea, creatinine, glucose, sodium, potassium, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, and alkaline phosphatase. The findings suggest that considerable peripheral lymph changes occur in cancer patients, which shows the need for timely diagnosis and correction.

**Key words:** breast cancer, biochemical composition of peripheral lymph, relationship of the biochemical composition of lymph to the stage of cancer

### Введение

Лимфатическая система в организме человека имеет ключевое значение в обмене и транспорте веществ. Током лимфы выводятся продукты жизнедеятельности органа. О состоянии органа можно судить по составу оттекающей от него лимфы.

При развитии злокачественных новообразований могут возникать значительные изменения в системе микроциркуляции [1]. В свою очередь, биохимический состав лимфы реагирует на изменения проницаемости клеточных мембран, степень и глубину клеточных повреждений [2]. Таким образом, при развитии злокачественных новообразований наблюдается нарушение обмена веществ на микроциркуляторном уровне, что влияет на состав биологических жидкостей. Многие авторы отмечают, что при развитии злокачественных новообразований в результате неоангиогенеза повышается проницаемость сосудов в лимфе [3–5], влияющая на концентрацию токсинов, метаболитов и продуктов

распада тканей в опухоли, вследствие чего происходит нарушение функций лимфатической системы.

Профилактические мероприятия, направленные на восстановление состава лимфы и нарушенных функций лимфатической системы, способствуют повышению резистентности организма к воздействию неблагоприятных факторов [6], в том числе к эндотоксикозу, вызванному жизнедеятельностью опухолевых клеток.

**Цель исследования** — изучение биохимического состава периферической лимфы при различных стадиях рака молочной железы (РМЖ).

### Материалы и методы

В группу наблюдения вошли 78 пациенток, перенесших операцию по поводу РМЖ. Возраст больных колебался от 43 до 78 лет. До операции специального лечения по поводу злокачественного новообразования пациентки не получали. Периферическую лимфу для

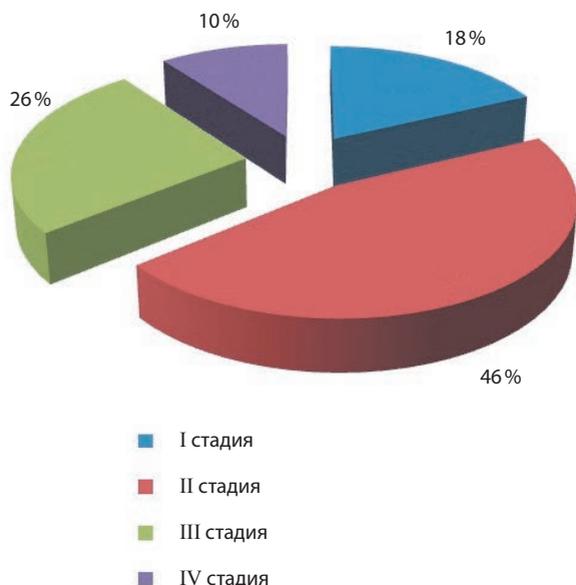


Рис. 1. Распределение больных РМЖ по стадиям

исследования собирали на 3–5-е сутки после операции, когда, по данным ряда авторов, наблюдается лимфоистечение из раны [7–9]. Лимфу, поступающую по дренажу, собирали в течение 1–3 ч. Светлую жидкость, выделяющуюся из послеоперационной раны, исследовали на содержание лимфоцитов, что позволяло определять происхождение биологической жидкости. Исследование биохимического состава лимфы проводили на автоматизированном анализаторе CO RMAU MULTI. В периферической лимфе определяли содержание следующих показателей: общий белок, альбумин, глобулин, фибриноген, креатинин, мочевины, холестерин, общий билирубин, глюкоза, натрий, калий, аланин-(АЛТ) и аспартат-(АСТ) аминотрансферазы, щелочная фосфатаза (ЩФ). В зависимости от стадии заболевания больные распределились следующим образом: I стадия — 14 (18%), II — 36 (46%), III — 20 (26%) и IV — 8 (10%) пациенток (рис. 1).

Полученный материал был подвергнут статистической обработке. На основании полученных данных были вычислены средние величины ( $M$ ) и средние ошибки ( $m$ ). Для определения зависимости концентрации компонентов биохимического состава лимфы от стадии РМЖ проводили корреляционный анализ ( $r$ ), характеризующий связь между изучавшимися явлениями в их цифровом выражении. Достоверность коэффициента корреляции оценивали по критерию Стьюдента ( $t$ ) и средней ошибке коэффициента корреляции ( $m_r$ ).

### Результаты и обсуждение

Исзуемая лимфа представляла прозрачную жидкость, биохимический состав которой соответствовал данным литературы [2, 10]. В наших исследованиях наличие в жидкости, полученной по дренажу,  $> 90\%$  лимфоцитов являлось подтверждением ее лимфатического происхождения [10].

По результатам исследования биохимического состава периферической лимфы при разных стадиях РМЖ были выявлены существенные различия в содержании белка. Основные белковые фракции периферической лимфы приведены в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, с увеличением стадии РМЖ в лимфе возрастают уровни глобулина и фибриногена и уменьшается содержание альбумина (рис. 2).

Связь между стадией РМЖ и уровнями белковых фракций определяли методом корреляционного анализа, который показал, что между стадией РМЖ и содержанием альбумина лимфы существует умеренная отрицательная корреляционная зависимость ( $r = -0,504$ ) с вероятностью безошибочного прогноза  $p > 99,9\%$  ( $t = 5,09$ ;  $m_r = 0,099$ ). Между стадией заболевания и уровнем глобулина лимфы отмечается умеренная положительная связь ( $r = 0,449$ ) с вероятностью безошибочного прогноза  $p > 99,9\%$  ( $t = 4,401$ ;  $m_r = 0,102$ ). Результаты корреляционного анализа между стадией РМЖ и концентрацией фибриногена лимфы продемонстрировали наличие умеренной по-

Таблица 1. Содержание общего белка, альбумина, глобулина и фибриногена в периферической лимфе и венозной крови при различных стадиях РМЖ ( $M \pm m$ )

Стадия	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Глобулин, г/л	Фибриноген, г/л
I	$32,93 \pm 0,61$	$15,45 \pm 0,33$	$17,35 \pm 0,34$	$0,87 \pm 0,02$
II	$32,55 \pm 0,39$	$14,71 \pm 0,38$	$17,76 \pm 0,36$	$0,99 \pm 0,02$
III	$32,83 \pm 0,57$	$12,8 \pm 0,31$	$20,03 \pm 0,69$	$1,14 \pm 0,02$
IV	$32,58 \pm 0,74$	$11,5 \pm 0,46$	$21,08 \pm 1,05$	$1,22 \pm 0,03$

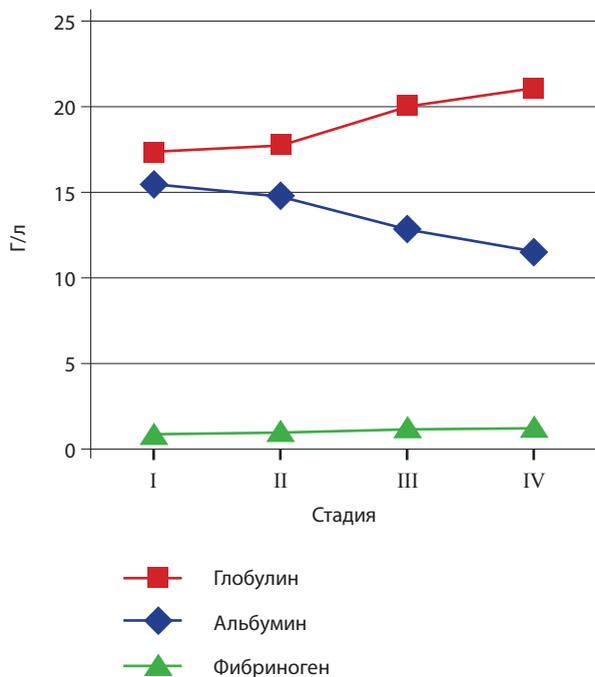


Рис. 2. Содержание белковых фракций лимфы при различных стадиях РМЖ

ложительной связи ( $r = 0,676$ ) с вероятностью безошибочного прогноза  $p > 99,9\%$  ( $t = 997$ ;  $m_r = 0,0845$ ).

Следовательно, материалы приведенного исследования позволяют утверждать существование корреляционной связи между стадией РМЖ и содержанием белковых фракций лимфы.

Дополнительно в лимфе также определяли содержание общего билирубина, холестерина, мочевины, креатинина, глюкозы, натрия и калия (табл. 2).

В соответствии с данными, представленными в табл. 2, с увеличением стадии РМЖ зарегистрировано достоверное повышение содержания мочевины и креатинина и уменьшение концентрации глюкозы в лимфе. Уровни мочевины, глюкозы, холестерина, калия и натрия в периферической лимфе представлены на рис. 3.

Содержание билирубина и мочевины представлено на рис. 4.

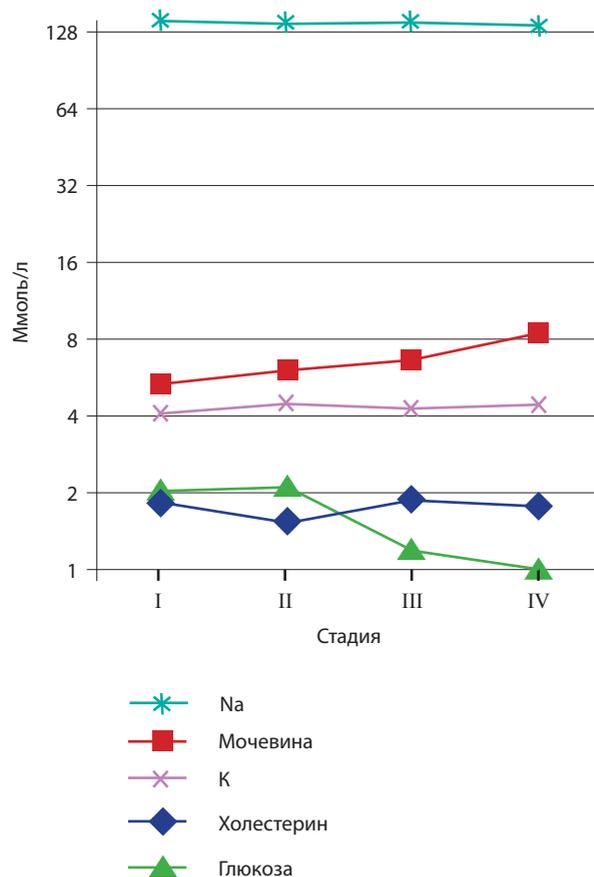


Рис. 3. Уровни мочевины, глюкозы, холестерина, калия и натрия в лимфе при различных стадиях РМЖ

В ходе корреляционного анализа было установлено, что между стадией заболевания и содержанием мочевины существует умеренная положительная корреляционная зависимость ( $r = 0,483$ ) с вероятностью безошибочного прогноза  $p > 99,9\%$  ( $t = 4,83$ ;  $m_r = 0,1$ ). Между стадией заболевания и уровнем креатинина отмечалась слабая положительная связь ( $r = 0,281$ ) с вероятностью безошибочного прогноза  $p > 95\%$  ( $t = 2,55$ ;  $m_r = 0,11$ ). Коэффициент корреляции между концентрацией глюкозы и стадией заболевания опре-

Таблица 2. Содержание общего билирубина, холестерина, мочевины, креатинина, глюкозы, натрия и калия в лимфе при различных стадиях РМЖ ( $M \pm m$ )

Стадия	Общий билирубин, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Na, ммоль/л	K, ммоль/л
I	9,19 ± 0,18	1,83 ± 0,07	5,34 ± 0,13	91,71 ± 1,36	2,0 ± 0,25	141 ± 5,5	4,1 ± 0,11
II	9,28 ± 0,15	1,53 ± 0,13	6,04 ± 0,24	99,1 ± 3,54	2,1 ± 0,2	138,3 ± 1,53	4,47 ± 0,52
III	9,27 ± 0,22	1,88 ± 0,21	6,67 ± 0,39	102,21 ± 3,6	1,19 ± 0,07	139,4 ± 2,5	4,26 ± 0,17
IV	8,5 ± 0,28	1,76 ± 0,1	8,44 ± 0,29	113 ± 5,38	1,0 ± 0,08	135,0 ± 2,0	4,4 ± 0,1

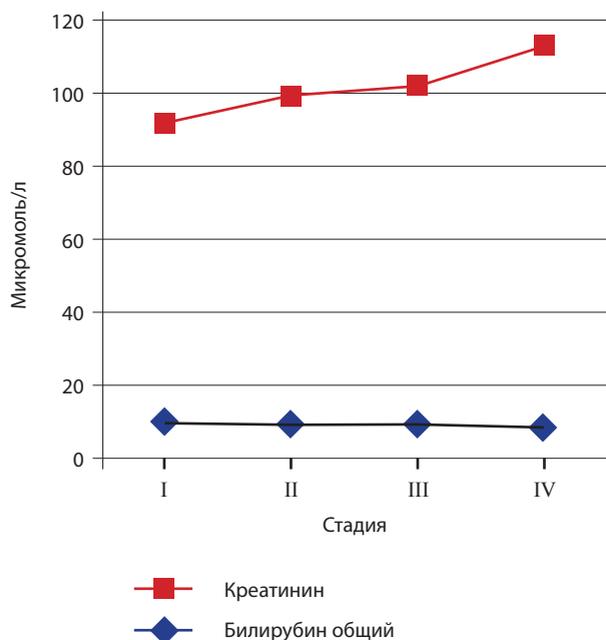


Рис. 4. Уровни билирубина и мочевины в периферической лимфе при различных стадиях РМЖ

делялся как умеренная отрицательная ( $r = -0,309$ ) с вероятностью безошибочного прогноза  $p > 95\%$  ( $t = 2,83$ ;  $m_r = 0,109$ ). Коэффициент корреляции между количественным содержанием натрия и стадией РМЖ представлял слабую отрицательную ( $r = -0,2$ ) с вероятностью безошибочного прогноза  $p < 95\%$  ( $t = 1,77$ ;  $m_r = 0,112$ ).

Связи между количественным содержанием холестерина, калия, билирубина и стадией РМЖ не выявлено.

Результаты определения ферментов в периферической лимфе представлены в табл. 3.

Таким образом, установлено, что с увеличением стадии РМЖ происходит достоверное увеличение содержания АЛТ и АСТ, что графически отражено на рис. 5.

Анализ полученных результатов показал наличие между стадией РМЖ и уровнем АЛТ умеренной положительной связи ( $r = 0,554$ ) с вероятностью безошибочного прогноза  $p > 99,9\%$  ( $t = 5,8$ ;  $m_r = 0,095$ ).

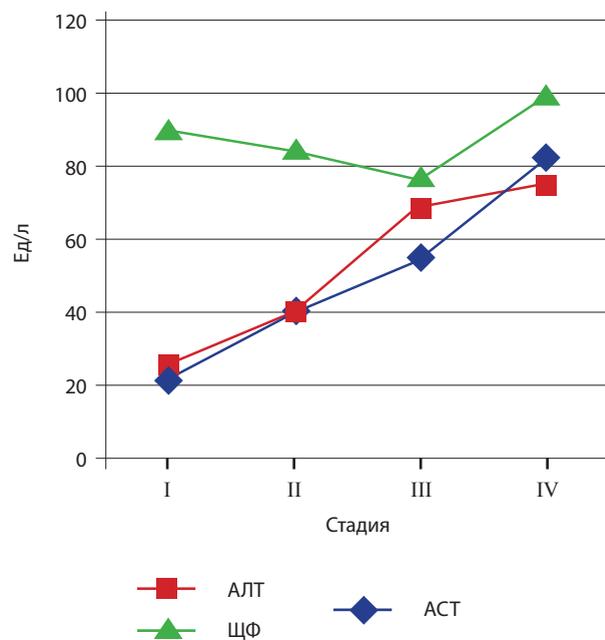


Рис. 5. Уровни АЛТ, АСТ и ЩФ в лимфе при различных стадиях РМЖ

Коэффициент корреляции между содержанием АСТ и стадией заболевания был равен  $0,613$  с вероятностью безошибочного прогноза  $p > 99,9\%$  ( $t = 6,76$ ;  $m_r = 0,09$ ).

Связи между концентрацией ЩФ и стадией РМЖ не прослеживается. Согласно полученным данным, уровень ЩФ в лимфе не зависит от стадии РМЖ.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что состав и свойства лимфы меняются с возрастанием стадии РМЖ и, как следствие, с увеличением опухолевой массы. С возрастанием стадии опухоли в периферической лимфе также отмечено повышение уровней фибриногена, глобулина, креатинина, мочевины, АЛТ и АСТ и уменьшения содержания альбумина, глюкозы и натрия.

С учетом полученных данных можно утверждать, что изменение состава лимфы с увеличением стадии заболевания имеет токсический, нейрогенный, сосудистый, т. е. комплексный генез. В свою очередь, состав лимфы

Таблица 3. Содержание АСТ, АЛТ и ЩФ в лимфе при различных стадиях РМЖ ( $M \pm m$ )

Стадия	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	ЩФ, Ед/л
I	21,64 ± 6,69	25,85 ± 6,36	90,51 ± 6,05
II	39,79 ± 9,57	40,04 ± 8,86	84,81 ± 5,89
III	54,64 ± 7,3	69,57 ± 4,53	76,80 ± 4,59
IV	82,50 ± 9,31	75,50 ± 3,43	99,75 ± 0,24

определяет характер лимфогенного метастазирования РМЖ. В связи с этим изменения показателей лимфы требуют своевременной диагностики и адекватной коррекции.

### Выводы

В ходе исследования установлено, что в зависимости от стадии РМЖ происходит изменение биохимического состава лимфы. С возрастанием стадии забо-

левания в периферической лимфе с вероятностью статистически значимого прогнозирования наблюдаются следующие изменения: уменьшение содержания глюкозы и альбумина, повышение уровней глобулина, фибриногена, креатинина, мочевины, АЛТ и АСТ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у онкологических больных необходимо своевременно определять изменение состава лимфы, что позволит осуществить его адекватную коррекцию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ганцев Ш.Х., Тимербулатов В.М., Огий И.И. и др. Диагностика и коррекция гемореологических расстройств у онкологических больных. М., 2008.
2. Бородин Ю.И., Сапин М.Р., Этинген Л.Е. и др. Общая анатомия лимфатической системы. Новосибирск: Наука, 1990; с. 224–41.
3. Dias S., Shmelkov S.V., Lam G., Rafii S. VEGF (165) promotes survival of leukemic cells by Hsp 90-mediated induction of Bcl-2 expression and apoptosis inhibition. Blood 2002;99:2532–40.
4. Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumour angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. J Clin Oncol 2002;20:4368–80.
5. Kabbinavar F., Hurwitz H.I., Fehrenbacher L. et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:60–5.
6. Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Зонова Е.В. Клеточная, сосудистая и экстрацеллюлярная составляющие лимфатической системы. Бюл СО РАМН 2008;133(5):7–13.
7. Абалмасов К.Г., Малинина А.А., Морозов К.М. и др. Повреждение регионарных лимфатических коллекторов в сосудистой хирургии. Грудн сердечно-сосуд хирург 1997;(2):129.
8. Спиридонов А.А., Абалмасов К.Г., Тутов Е.Г. и др. Лечение лимфатических осложнений после реконструктивных операций на магистральных сосудах. Анн хирург 1997;(1):33–7.
9. Фокин А.А., Кузнецов А.Г., Орехова Л.А. и др. Лучевое лечение лимфореи в паховой области после артериальной реконструкции. Ангиол сосуд хирург 2001; 7(1): 96–8.
10. Van Sonnenberg E., Wittich G.R., Casola G. et al. Lymphocoeles: imaging characteristics and percutaneous management. Radiology 1986;161:593–6.

## Внутрипротоковые папилломы молочных желез. Вопросы патогенеза, лечения и профилактики внутрипротокового рака

Г.Х. Ханафиев, С.А. Берзин, У.Ю. Мальцева, А.Е. Мазур

Екатеринбургская ГКБ № 40; кафедра онкологии Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург

Контакты: Гелюс Харисович Ханафиев hanafievgh@mail.ru

Обобщены результаты наблюдений за 624 пациентками, прооперированными по поводу клиничко-рентгено-цитологически установленных внутрипротоковых папиллом (ВПП) молочных желез. При морфологическом исследовании удаленного во время операций материала у 91,4% пациенток выявлено наличие папиллом, у 3,9% — очаги пролиферации эпителия без дисплазии, у 2,3% — фиброз, гиалиноз, у 0,6% — лимфоидные пролифераты в стенках протоков. В ходе иммуногистохимического исследования перидуктальных тканей в 44% случаев установлено наличие в клетках рецепторов к эстрогенам и прогестерону. Антиэстрогеновое лечение в отличие от наблюдения без лечения после проведенных операций способствовало снижению частоты развития рецидивов ВПП (с 7,9 до 2,7%) и профилактике внутрипротокового рака (3,2–0%). Это свидетельствует о важной роли эстрогенов в патогенезе обоих процессов в случаях, когда клетки перидуктальных тканей содержат рецепторы к половым гормонам. При отсутствии в них рецепторов резорбция патологического секрета приводит к развитию аутоиммунного воспаления, гиалиноза, фиброза стенок протоков, обструкции их просвета и вследствие этого — к формированию дуктоэктазий и кист в молочных железах.

**Ключевые слова:** молочная железа, внутрипротоковая папиллома, патогенез, лечение, профилактика

### Intraductal papillomas of the breast. The problems of the pathogenesis, treatment, and prevention of intraductal carcinoma

G.Kh. Khanafiyev, S.A. Berzin, U. Yu. Maltseva, A.E. Mazur

Yekaterinburg City Clinical Hospital Forty; Department of Oncology, Ural State Medical Academy, Yekaterinburg

The paper summarizes the results of follow-ups of 624 patients operated on for clinically, radiologically, and cytologically verified intraductal papillomas (IDP) of the breast. Morphological study of the intraoperatively removed material revealed papillomas in 91.4% of the patients, epithelial proliferation foci without dysplasia in 3.9%, fibrosis and hyalinosis in 2.3%, and lymphoid proliferations in the duct walls in 0.6%. Immunohistochemical study of periductal tissues identified cell receptors to estrogens and progesterone in 44% of cases. Antiestrogen treatment versus no treatment postoperatively contributed to a reduction in the rate of recurrent IDP (from 7.9 to 2.7%) and to the prevention of intraductal carcinoma (3.2-0%). This suggests that estrogens play an important role in the pathogenesis of both processes when the periductal tissue cells contain sex hormone receptors. If they lack the receptors, resorption of pathological secretion gives rise to autoimmune inflammation, hyalinosis, fibrosis of the walls of ducts, their luminal obstruction and as a consequence to duct ectasias and breast cysts.

**Key words:** breast, intraductal papilloma, pathogenesis, treatment, prevention

#### Введение

Внутрипротоковые папилломы (ВПП) молочных желез (МЖ) считаются предраковым состоянием, в то время как по данным литературы нет достоверных сведений о перерождении ВПП в рак, как это прослеживается при очаговой форме фиброаденоматоза. В клинической практике кровянистые выделения из сосков часто ассоциируются с раком МЖ (РМЖ), и невыясненные истинные причины их возникновения нередко порождают сомнения по поводу тактики лечения при этих состояниях, особенно при отсутствии прямых показаний (цитологическое или дуктографическое подтверждение ВПП) к оперативному лечению. Часть исследователей считают, что происходящие в МЖ пролиферативные процессы с образованием ВПП захватывают все протоки, и, следовательно, если выбирать хирургический вариант лечения, то целесообразнее всего остановиться на мастэктомии [1]. По данным других авторов, следует удалять лишь клиничко-рентгенологически установленные очаги в выводных про-

токах, а в последующем — ограничиваться только динамическим наблюдением [1]. Третьи рекомендуют рассматривать папилломатозный процесс в протоках как один из вариантов мастопатии — фиброзно-кистозную болезнь (ФКБ), требующую, помимо оперативного, еще и медикаментозного лечения [2]. По их мнению, единичные папилломы представляют такой же риск развития РМЖ, как и пролиферативные формы ФКБ, а множественность папиллом в сочетании с пролиферативной формой ФКБ повышает риск развития РМЖ настолько, что делает это состояние облигатно предраковым [2, 3].

**Цель исследования** — на основе морфологического изучения состояния протоков и перидуктальных тканей МЖ и пробного антигормонального лечения, проведенного после оперативного удаления пораженных папилломами протоков, во-первых, оценить результаты такого лечения, а во-вторых, составить представление о патогенезе самих ВПП и других дисгормональных заболеваний протоков — дуктоэктазий и кист МЖ.

## Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные 624 пациенток в возрасте 35–70 лет, прооперированных по поводу ВПП МЖ в Маммологическом центре Екатеринбургской городской клинической больницы № 40 в период с 1997 по 2007 г.

У всех больных диагноз ВПП был установлен клинически (кровянистые и сукровичные выделения из сосков), маммографически (дуктография), с помощью ультразвукового исследования и верифицирован цитологически по мазкам выделений. Всем пациенткам было проведено иссечение патологических участков МЖ трансареолярным доступом с интраоперационным окрашиванием протоков. Морфологически диагноз ВПП устанавливали только при наличии метаплазии эпителия в очагах его пролиферации. Кроме протоков, гистологически исследовали и перидуктальный фон на предмет наличия пролиферативного или непролиферативного фибroadеноматоза или хронического воспаления. Также у 50 пациенток было проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование перидуктальных тканей на предмет наличия или отсутствия в клетках рецепторов к эстрогенам и прогестерону.

Двадцать две больные с положительным рецепторным статусом и 14 — с выраженными явлениями пролиферации эпителия перидуктальных тканей после хирургического этапа получали антигормональное лечение: в доклимактерическом периоде — бусерелином в дозе

900 мкг/сут интраназально в течение 3 мес, в климактерическом периоде — тамоксифеном — 20 мг/сут перорально на протяжении 6 мес. Отдаленные результаты этого лечения были сопоставлены с результатами динамического наблюдения после оперативного этапа у 63 пациенток.

## Результаты

По данным гистологических исследований удаленных тканей МЖ при клинико-рентгено-цитологически установленных ВПП, наличие их в протоках было подтверждено не во всех случаях. Часть находок трактовались как пролифераты протокового эпителия без дисплазии, перидуктальная лимфоидная инфильтрация, гиалиноз стенок протоков и внутрипротоковый рак (табл. 1).

Морфологические исследования удаленных тканей МЖ в период с 1997 по 2002 г. осуществляли в обычном светооптическом режиме, а с 2003 г. материал подвергался еще и ИГХ-исследованиям. Как видно из данных, представленных в табл. 1, ИГХ-исследования, проведенные в период с 2003 по 2006 г., обеспечили более частые подтверждения клинико-рентгено-цитологических дооперационных заключений ВПП — 91,4% против 75%. Реже чем ранее устанавливали пролиферацию протокового эпителия, перидуктальную лимфоидную инфильтрацию, фиброз или гиалиноз стенки и в 3 раза реже диагностировали внутрипротоковый рак.

При ВПП обычно происходит поражение одной МЖ (табл. 2). Исследования состояния перидукталь-

Таблица 1. Результаты гистологических и ИГХ-заключений по субареолярной ткани МЖ, удаленной по поводу ВПП

Период работы, годы	Число пациенток										
	общее	ВПП		пролиферация протокового эпителия		перидуктальная лимфоидная инфильтрация		фиброз, гиалиноз стенки протока		протоковый РМЖ	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Весь	624	518	83,0	54	8,6	11	1,8	19	3,0	22	3,5
1997–2002	320	240	75,0	42	13,1	9	2,8	12	3,7	17	5,3
2003–2006	304	278	91,4	12	3,9	2	0,6	7	2,3	5	1,6

Таблица 2. Гистологические заключения по перидуктальным тканям МЖ при наличии ВПП

Локализация процесса	Число случаев									
	общее		пролиферативный фибroadеноматоз		отсутствие пролиферации		хроническое воспаление			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
В одной МЖ	486	94,0	335	68,9	111	22,8	40	8,2		
В двух МЖ	32	6,0	18	56,2	6	18,5	8	25,0		
Всего	518	100	353	68,4	117	22,6	48	9,3		

Таблица 3. Находки патологии в МЖ после оперативного лечения ВПП

Срок, годы	Число находок патологии													
	общее		внутрипротоковый рак		рецидив ВПП		филлоидная фиброаденома		очаговый фиброаденоматоз		поликистоз, дуктоэктазия		липогранулема	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
≤ 3	11	17,4	0	0	4	6,4	1	1,6	2	3,2	3	4,8	1	1,6
4–10	6	9,5	2	3,2	1	1,6	0	0	0	0	3	4,8	0	0
Всего	17	27,0	2	3,2	5	7,9	1	1,6	2	3,2	6	9,6	1	1,6

Таблица 4. Отдаленные результаты оперативного лечения ВПП МЖ в сочетании с антиэстрогенной терапией

Срок, годы	Число находок патологии													
	общее		внутрипротоковый рак		рецидив ВПП		филлоидная фиброаденома		очаговый фиброаденоматоз		поликистоз, дуктоэктазия		липогранулема	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
≤ 3	3	8,3	0	0	0	0	1	2,7	0	0	1	2,7	1	2,7
4–10	6	10,6	0	0	1	2,7	0	0	1	2,7	3	8,3	1	2,7
Всего	9	25,0	0	0	1	2,7	1	2,7	1	2,7	4	11,1	2	5,4

ных тканей при наличии ВПП продемонстрировали, что в большинстве (> 2/3) случаев фоном, на котором развились папилломы, как в одной, так и в обеих МЖ был пролиферативный фиброаденоматоз. Почти в 1/4 наблюдений пролиферативные изменения отсутствовали, и в 9 % случаев фоном служили проявления хронического воспаления. Воспаление было существенно более частым фоном при двустороннем поражении желез ВПП, однако это различие, вероятно, связано с малым числом больных, имевших билатеральный процесс.

При исследовании перидуктальных тканей МЖ оперированных пациенток на предмет наличия в них рецепторов эстрогенов и прогестерона выделены следующие особенности:

- наличие рецепторов эстрогенов и прогестерона 2–4-го уровней установлено у 10 (20 %) больных;
- наличие рецепторов только к эстрогенам 1–3-го уровней выявлено в 4 (8 %) случаях;
- наличие рецепторов только к прогестерону 3-го уровня обнаружено у 8 (16 %) пациенток;
- отсутствие рецепторов и к эстрогенам и к прогестерону зарегистрировано в 28 (56 %) наблюдениях.

Следовательно, положительным рецепторный статус к половым гормонам оказался в перидуктальных тканях суммарно у 44 % пациенток с ВПП МЖ.

Далее мы изучили и сравнили результаты находок патологии в МЖ среди 63 пациенток, подвергнутых после операций только динамическому наблюдению

(табл. 3), и среди 36 больных, получивших еще и антигормональное лечение (табл. 4).

Как видно из данных, приведенных в табл. 3, после только хирургического удаления ВПП риск развития внутрипротокового рака в отдаленном периоде остается достаточно высоким — 3,2 %, что в расчете на 1 год (период от 4 до 10 лет) составляет 0,46 % случаев. В общей популяции среди взрослого населения Екатеринбурга этот показатель равен 0,17 %. Вероятность развития рака, очевидно, остается высокой потому, что в 7,9 % наблюдений субстрат малигнизации, т. е. ВПП, рецидивирует, причем преимущественно в первые 3 года.

Появление в МЖ у прооперированных пациенток таких дисгормонально-пролиферативных процессов, как филоидные фиброаденомы и очаговый фиброаденоматоз, позволило предположить наличие патологического эстрогенного влияния на них. В связи с этим после оперативного удаления ретроареолярных тканей с ВПП мы назначали больным антиэстрогенное лечение. Как уже было указано, в доклимактерическом периоде пациентки получали бусерелин, а в постклимактерическом — тамоксифен в течение 3 и 6 мес соответственно. В табл. 4 представлены отдаленные результаты лечения больных с ВПП МЖ, дополненного проведением антиэстрогенной терапии.

Как видно из табл. 4, проведение антиэстрогенного лечения способствовало снижению частоты развития рецидивов ВПП в 3 раза и служило профилактикой внутрипротокового рака. Ни одного случая

возникновения внутрипротокового рака у этого контингента больных не зарегистрировано. Что же касается единичных случаев развития филоидных фиброаденом и очагового фиброаденоматоза, то они встречались в обеих группах, т. е. и среди пациенток, получавших лечение антиэстрогенами, и среди больных, не получавших его. Уменьшения частоты обнаружения поликистоза и дуктоэктазий не отмечено, а случаев возникновения липогранулем стало даже чуть больше.

### Обсуждение

Схожесть клинических проявлений (кровянистые и сукровичные выделения из сосков МЖ) и рентгенологических и цитологических признаков морфологически различных процессов в протоках (рак, ВПП, пролифераты эпителия без дисплазии, гиалиноз стенок, перидуктальная лимфоидная пролиферация) позволяет предполагать наличие общего элемента в их патогенезе. Таковым, вероятнее всего, является патологическая секреция, запущенная пока не установленной конкретной дисгормональной комбинацией. В ответе на эту комбинацию важная роль принадлежит эстрогенам — гормонам, тропным к эпителию протоков. Больные, имевшие положительный рецепторный статус к ним, составили в исследованном контингенте 44 % (по оценкам многих исследователей, положительного статуса только по прогестероновым рецепторам не бывает, он указывает на наличие и эстрогеновых рецепторов, не найденных использованными методами). Однако и этот показатель низок для того, чтобы связать находки у 91,4 % пациенток с клинико-рентгено-цитологически установленными ВПП только с эстрогеновым эффектом. Тем не менее уменьшение числа рецидивов ВПП у больных, получавших после операции антиэстрогеновое лечение, свидетельствует о том, что роль эстрогенов в их патогенезе значительна. Еще больше возрастает она в развитии из папиллом рака. По этой причине назначение антиэстрогенового лечения пациенткам после оперативного удаления ВПП может являться по отношению к внутрипротоковому раку профилактическим.

По единичным случаям выявления в перидуктальных тканях МЖ таких признанных дисгормонально-

пролиферативных процессов, как филоидные фиброаденомы и очаговый Ф АМ, как у пациенток, лечившихся после операций по поводу ВПП, так и у не получавших лечение антиэстрогенами больных, патогенез их определить трудно, хотя складывается впечатление, что преимущественная роль в нем принадлежит не эстрогенам.

Что касается дуктоэктазий и кист, то их развитие прямой связи с эстрогенами, очевидно, не имеет. Находки у больных с подозрением на наличие ВПП перидуктальных лимфоидных инфильтраций, фиброза и гиалиноза стенок наводят на мысль об аутоиммунном ответе стенок протоков на присутствие в них патологического секрета. Следует отметить, что изначально секрет может быть и не кровянистым. Таковым он, по нашему мнению, обычно становится при неполноценном, пролиферирующем эпителии в железах с положительным гормональным статусом. При отрицательном же гормональном статусе пролифераты эпителия в протоках не развиваются. Ответом на реабсорбцию секрета в этих случаях являются аутоиммунные процессы, приводящие через фиброз и гиалиноз стенок к обструкции протоков и образованию кист. Накопление в содержимом кист большого количества маммотропных гормонов (факт, установленный нами ранее [4]) объясняется доставкой их протоковым секретом в полости, клетки которых не акцептируют эти гормоны, так как не имеют рецепторов к ним.

### Выводы

1. Наиболее точная морфологическая верификация оперативно удаленных ВПП обеспечивается при проведении ИГХ-исследования.
2. Положительные результаты антигормональной терапии прооперированных по поводу ВПП МЖ пациенток в плане развития рецидивов ВПП и внутрипротокового рака указывают на патогенетическую связь обоих процессов с гиперэстрогемией в случаях, когда ткани МЖ содержат рецепторы к половым гормонам.
3. При отсутствии в клетках МЖ рецепторов к половым гормонам патологический секрет, резорбируясь, вызывает аутоиммунное воспаление стенок протоков с исходом в гиалиноз, фиброз, обструкцию просвета с образованием дуктоэктазий и кист.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Дружков Б.К., Закиров Р.Ф., Красильников Д.М. Кровяные и гнойные выделения из молочных желез. Казань, 2006  
2. Lewis J.T., Hartmann L.C., Vierkant R.A. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol* 2006;30(6):665–72.  
3. Франк Г.А. Предрак, дисплазия и рак. Избранные лекции по клинической онко-

логии. М., 2000; с. 52–63.  
4. Ханафиев Г.Х., Берзин С.А., Демидов С.М., Бушуева Т.В. Кистозная болезнь молочных желез. Екатеринбург, 2002.  
5. Берзин С.А., Лисьева С.Д., Демидов С.М. Возможности УЗИ в выявлении предопухолевых и опухолевых заболеваний протоков молочной железы. *Рос Онкол Журн* 1997; (3):54–6.

6. Возный Э.К. Эндокринная терапия рака молочной железы. М.: Финтрекс, 1999.  
7. Ханафиев Г.Х., Берзин С.А., Коновалов В.И. и др. Диагностический алгоритм выяснения состояния молочных желез у женщин. Тезисы материалов XVII Областной конференции онкологов, посвященной 70-летию онкологической службы Свердловской области. Екатеринбург, 2000., с. 58.

## Лекарственное лечение метастатического рака молочной железы

**Е. В. Артамонова**

ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

**Контакты:** Елена Владимировна Артамонова [artamonova@mail.ru](mailto:artamonova@mail.ru)

*В статье представлены основные принципы лекарственной терапии метастатического рака молочной железы, рассмотрены варианты лечения этого заболевания. Проанализированы и подробно описаны режимы гормоно- и химиотерапии, дана оценка эффективности препаратов, применяемых в этих режимах, и различных их комбинаций.*

**Ключевые слова:** метастатический рак молочной железы, лекарственное лечение, гормональная терапия, химиотерапия

### Drug treatment for metastatic breast cancer

**E. V. Artamonova**

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The paper describes the basic principles of drug therapy for metastatic breast cancer and considers treatment options for this disease. It also analyzes and details hormonal therapy and chemotherapy regimens and evaluates the efficacy of drugs used in these regimens and their different combinations.*

**Key words:** metastatic breast cancer, drug treatment, hormone therapy, chemotherapy

#### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин в России. Из 260 000 новых случаев, выявляемых ежегодно, на его долю приходится 20 %, иначе говоря, этот диагноз ставится каждой 5-й пациентке. Около 35–40 % больных исходно имеют III–IV стадии заболевания, кроме того, в половине случаев «раннего» РМЖ возникают отдаленные метастазы в различные сроки после окончания первичного лечения. Таким образом, контингент больных, нуждающихся в проведении современной и адекватной системной терапии, очень велик.

К сожалению, метастатический РМЖ (мРМЖ) продолжает оставаться неизлечимым заболеванием и в настоящее время рассматривается как хронический процесс, требующий длительного лечения с периодической заменой одних видов терапии на другие. По данным метаанализа 75 рандомизированных клинических исследований III фазы, опубликованных в 1998–2007 гг., медиана общей выживаемости больных мРМЖ от начала химиотерапии (ХТ) 1-й линии составляет 20,7 мес, от начала гормонотерапии (ГТ) 1-й линии — 31,1 мес [1], а в общей популяции только около 20 % пациенток живут более 5 лет [2]. Кроме увеличения продолжительности жизни, важнейшей целью лечения мРМЖ является улучшение ее качества.

Благодаря молекулярно-биологическим исследованиям последнего десятилетия сформировалась концепция восприятия РМЖ как гетерогенного заболевания, состоящего из нескольких, различных по своему про-

гнозу, клиническому течению и чувствительности к проводимой терапии, подвариантов. В настоящее время в зависимости от наличия/отсутствия на опухолевых клетках рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП) или Her-2/neu выделяют следующие подтипы РМЖ (см. рисунок): люминальный А (РЭ+ и/или РП+; Her-2/neu–; низкий Ki-67), люминальный В (РЭ+ и/или РП+; Her-2/neu– и высокий Ki-67 или РЭ+ и/или РП+; Her-2/neu+); Her-2/neu-позитивный (РЭ– РП–; Her-2/neu+); подтип с нормальной экспрессией генов РМЖ и базальноподобный (РЭ– РП–; Her-2/neu–); кроме того, недавно выделен так называемый claudin low подтип [3, 4]. Для клинических нужд по-прежнему целесообразно разделять РМЖ на 3 группы: РЭ-позитивный (высока вероятность ответа на ГТ), Her-2-позитивный (требует проведения анти-Her-2-терапии в комбинации с ХТ или реже — с ГТ) и тройной негативный (в связи с отсутствием мишеней для гормоно- или анти-Her-2-терапии возможно проведение только ХТ).

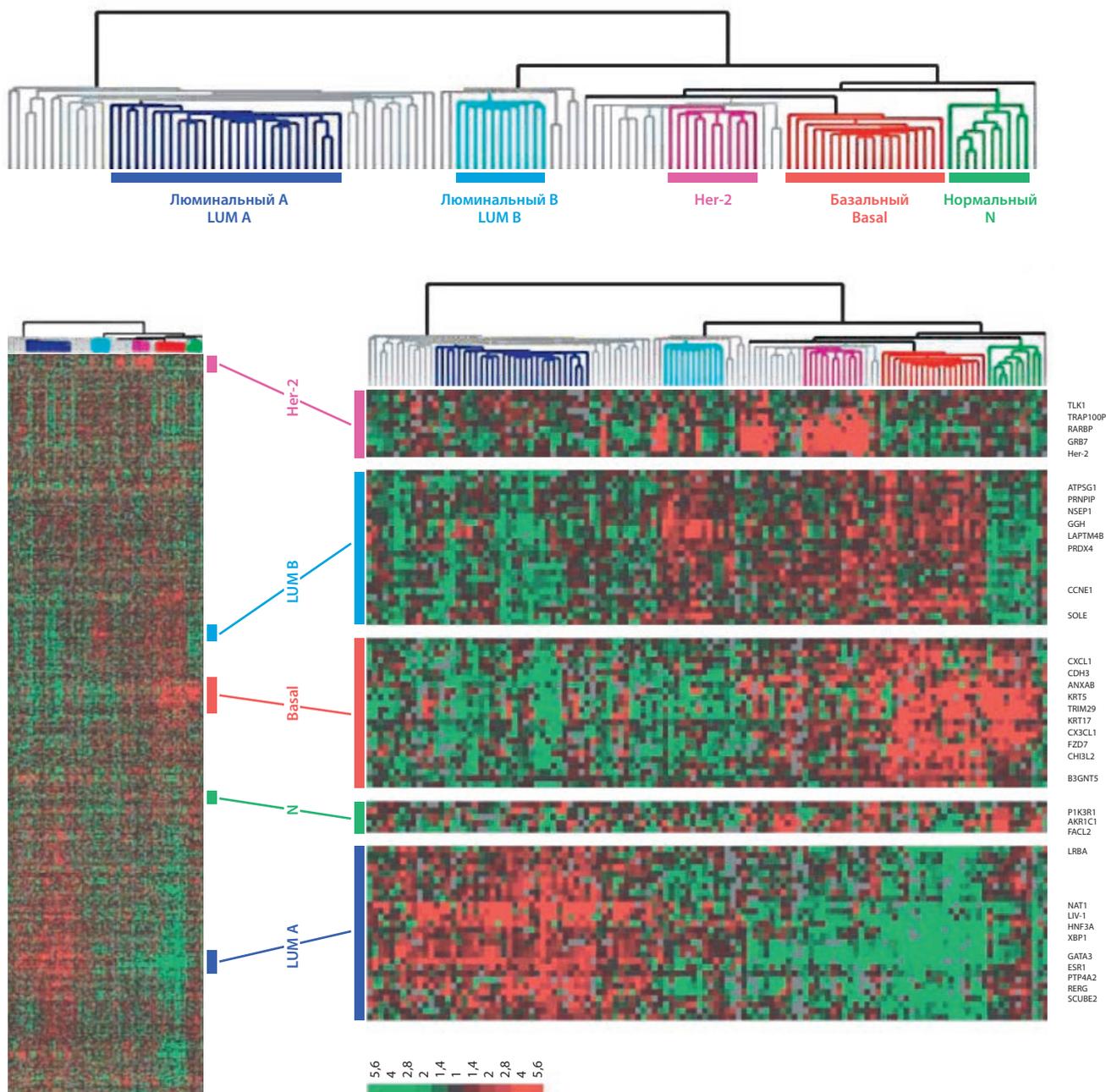
Основные принципы лекарственной терапии диссеминированного РМЖ заключаются в следующем:

- при наличии 2 методов с одинаковой предполагаемой эффективностью предпочтителен менее токсичный из них;
- при отсутствии убедительных признаков прогрессирования не следует менять терапию за исключением случаев неприемлемой токсичности;
- при планировании терапии следует учитывать результаты предшествующего лечения, а также последующие мероприятия;
- оценку эффекта следует проводить одними и теми же методами, выбранными в начале лечения.

Возможность получения ответа на лечение определяется рядом факторов, включающих длительность интервала между первичным лечением и появлением метастазов — чем он больше, тем лучше прогноз (различают группы с продолжительностью интервала < 1 года, 1–5 лет и > 5 лет), число и локализацию метастазов (только в кости или только локорегионарные — относительно благоприятный прогноз, в кости + локорегионарные или в легкие — менее благоприятный, поражение > 2 органов, лимфангоит кожи либо легких или метастазы в печень — неблагоприятный), общее

состояние больной, возраст и менструальный статус с (прогноз лучше в менопаузе), уровни РЭ, РП, экспрессии Her-2, ответ на предшествующую ХТ или ГТ.

При выборе метода лекарственного лечения прежде всего решается вопрос о перспективности ГТ, которая характеризуется меньшей токсичностью и зависит от содержания РЭ и РП в опухоли. Ответ на ГТ более вероятен при длительном (> 5 лет) периоде до возникновения метастазов, пожилом возрасте, метастазах в кости, локорегионарных метастазах или минимальных метастазах в легкие, I или II степени злока-



Молекулярно-генетическая классификация рака молочной железы

чественности, эффективности предшествующей ГТ и длительной ремиссии после ее проведения. Менее вероятен ответ на ГТ при коротком (< 1 года) периоде без метастазирования, возрасте до 35 лет, быстром метастазировании, метастазах в печень, головной мозг, лимфангоите легких, высокой степени злокачественности, неэффективности предшествующей ГТ либо короткой ремиссии после ее проведения.

Одновременное назначение ХТ и ГТ не рекомендуется. Для Her-2-позитивной группы целесообразно добавление трастузумаба.

## ГТ мРМЖ

Проводится при положительных или неизвестных гормональных рецепторах и высокой вероятности получения ответа. В качестве терапии 1-й линии является вариантом выбора, если адъювантная ГТ не проводилась или после ее завершения прошло более 12 мес. Минимальная продолжительность лечения до оценки эффекта — 2 мес (действие проявляется медленнее, чем при ХТ). При отсутствии эффекта необходима смена гормонального препарата или переход на ХТ. В случае осуществления успешной ГТ 1-й линии ответ на ГТ 2-й линии отмечается у 30–50 % больных.

## Виды ГТ

### 1. Выключение функции яичников

- Овариэктомия/лучевая кастрация.
- Агонисты ЛГРГ (лютеинизирующий гормон рилизинг-гормона):

- гозерелин (золадекс) — 3,6 мг подкожно (п/к) каждые 4 нед или 10,8 мг п/к каждые 12 нед;
- лейпрорелин (люкрин депо) — 3,75 мг внутримышечно (в/м) каждые 4 нед;
- бусерелин (супрефакт) — по 0,5 мг п/к 3 раза в день в течение 7 дней, затем по 4 мг 3 раза в день интраназально длительно.

### 2. Ингибиторы ароматазы (ИА) III поколения

- Нестероидные (обратимые) ИА:
  - анастрозол (аримидекс) — 1 мг в день внутрь ежедневно;
  - летрозол (фемара) — 2,5 мг в день внутрь ежедневно.
- Стероидные (необратимые) инактиваторы:
  - экземестан (аромазин) — 25 мг в день внутрь ежедневно.

### 3. Антиэстрогены

- Селективные модуляторы РЭ:
  - тамоксифен — 20 мг в день внутрь ежедневно;
  - торемифен (фарестон) — 60 мг в день внутрь ежедневно.

- Антагонисты РЭ:

- фулвестрант (фазлодекс) — 250 мг в/м каждые 4 нед (в настоящее время планируется переход на разовую дозу 500 мг).

### 4. Прогестины:

- мегестрола ацетат (мегейс) — 160 мг в день внутрь ежедневно;
- медроксипрогестерона ацетат (фарлутал, провера) — 200–800 мг внутрь ежедневно или депо-провера — в/м по 500–1000 мг/нед.

### 5. Андрогены:

- тетрастерон (сустанон, омнадрен) — по 1 мл в/м 2–3 раза в месяц.

Выбор варианта и последовательность проведения режимов ГТ зависят от менструального статуса больной.

### Пременопауза

1. Антиэстрогены + выключение функции яичников.
2. ИА только после выключения функции яичников.

### Постменопауза

1. ИА превосходят тамоксифен в 1-й линии терапии по частоте достижения объективных эффектов и времени до прогрессирования [5–8]. Более высокая разовая доза фулвестранта (500 мг в/м каждые 4 нед) имеет преимущества перед стандартной разовой дозой 250 мг и превосходит анастрозол в 1-й линии ГТ мРМЖ по времени до прогрессирования и частоте возникновения побочных явлений [9]. Тамоксифен в ряде случаев остается приемлемым вариантом ГТ 1-й линии.

2. Если в 1-й линии терапии применяли ИА — во 2-й переходят на антиэстрогены, и наоборот, при прогрессировании на ГТ тамоксифеном во 2-й линии терапии могут использоваться ИА или фулвестрант, который не обладает перекрестной резистентностью с тамоксифеном и не менее эффективен, чем анастрозол, при большей продолжительности эффекта [10, 11]. При сравнении высокой разовой дозы фулвестранта (500 мг) с экземестаном во 2-й линии ГТ мРМЖ при прогрессировании на нестероидных ИА у становлена равная их эффективность [12].

3. Стероидные и нестероидные ИА не обладают перекрестной устойчивостью. В 3-й линии лечения возможно успешное применение экземестана после неэффективности тамоксифена и анастрозола или летрозола [13–15].

4. После проведения ГТ антиэстрогенами и ИА используют прогестины, при метастазах в кости возможно применение андрогенов.

## ХТ диссеминированного РМЖ

ХТ диссеминированного РМЖ показана больным с исходной IV стадией и инфиль тративно-отечной формой первичной опухоли, висцеральными метастазами, большим числом метастатических опухолевых очагов, отрицательными РЭ/РП-рецепторами, короткими ремиссиями после радикального хирургического лечения или предшествующей терапии, отсутствием эффекта от ГТ.

Поли-ХТ (ПХТ) превосходит моно-ХТ по частоте полных и частичных регрессий [16–19], однако сопровождается увеличением токсичности и ухудшением качества жизни. Комбинированные режимы целесообразно выбирать при наличии висцеральных метастазов или если требуется достижение быстрого контроля симптомов заболевания. Кроме того, применение ПХТ предпочтительнее при длительном безрецидивном периоде и ограниченном поражении, когда высока вероятность достижения полной ремиссии. Данных о существенных преимуществах какого-либо одного из режимов нет.

Оценка эффекта ХТ проводится каждые 2–3 курса. Маркер СА-153 может быть дополнительным, но не решающим фактором при принятии решения о смене лечения.

Оптимальная продолжительность терапии у больных с объективными регрессиями или стабилизацией до сих пор не определена. Ранее считалось, что пролонгированная («поддерживающая») терапия может улучшить качество жизни и увеличить время до прогрессирования, однако не влияет на выживаемость [20], однако опубликованный в 2011 г. метаанализ, в котором сравнивали стандартную и пролонгированную ХТ 1-й линии, опроверг данную точку зрения. В отобранных для анализа 11 рандомизированных исследованиях после проведения определенного числа циклов ПХТ в контрольной группе лечение прекращали, а в экспериментальной — в зависимости от исследования либо продолжали ту же самую ПХТ, либо переводили больных на «поддерживающую» монотерапию. Впервые было показано, что пролонгированная ХТ 1-й линии ассоциируется с достоверным увеличением выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости больных мРМЖ [21]. Кроме того, влияние пролонгированной терапии может зависеть от самого препарата (некоторые лекарства, такие как капецитабин, могут применяться в течение значительно большего периода времени, чем антрациклины или таксаны). Тем не менее продолжение лечения до прогрессирования или неприемлемой токсичности не является обязательной рекомендацией для рутинной практики. У больных со стабилизацией процесса прерывистая ХТ может быть вариантом выбора [22]. При положительных гормональных рецепторах после прекращения ХТ без прогрессирования болезни рекомен-

довано сразу начать ГТ соответствующей линии, которая будет выступать в качестве «поддерживающего» лечения.

Высокодозная ХТ не увеличивает безрецидивную и общую выживаемость [23].

Наиболее активными при РМЖ цитостатиками являются антрациклины и таксаны, которые целесообразно включать в 1-ю линию терапии. Капецитабин, гемцитабин и винорельбин чаще используют во 2-й и последующих линиях в комбинациях или последовательно в виде монорежимов. В схемы ПХТ РМЖ включаются также циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил, винкристин, производные платины, митомицин. В режимы ХТ опухолей с тройным негативным фенотипом, который характеризуется отсутствием РЭ, РП и Her-2/neu, целесообразно включать ДНК-повреждающие препараты, к которым относятся производные платины (цисплатин и карбоплатин) [24, 25].

Назначение антрациклинов ограничивается кумулятивной кардиотоксичностью: суммарная доза доксорубина не должна превышать 550 мг/м<sup>2</sup>, эпирубина — 1000 мг/м<sup>2</sup> [26, 27]. Значение имеет локализация первичной опухоли (при раке левой молочной железы и лучевой терапии на левую половину грудной клетки в анамнезе вероятность кардиотоксичности увеличивается). Применяются также менее кардиотоксичный митоксантрон и липосомальный доксорубин (келикс).

Комбинации с антрациклинами превосходят схему CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил) как по эффективности, так и по времени до прогрессирования и продолжительности жизни [28]. В 1-й линии лечения капецитабин (кселода) в монотерапии не уступает режиму CMF по частоте полных и частичных регрессий при достоверном увеличении общей выживаемости больных [29–31].

По данным метаанализа, использование комбинаций таксанов с антрациклинами значительно увеличивает как общую эффективность лечения, так и время до прогрессирования по сравнению с антрациклинсодержащими схемами без таксанов, но не влияет на продолжительность жизни. В монорежиме таксаны не превосходят антрациклины по эффективности и продолжительности жизни и даже уступают им по времени до прогрессирования [32].

Прямое сравнение 2 таксанов показало, что при стандартном введении 1 раз в 3 нед паклитаксел уступает доцетакселу по общей эффективности, времени до прогрессирования и общей выживаемости больных мРМЖ, однако имеет преимущества в отношении токсичности, в том числе более низкую частоту развития фебрильной нейтропении и любых негематологических побочных явлений [33]. Разработан еженедельный режим введения паклитаксела, который превосходит стандарт-

ный (1 раз в 3 нед) по общей эффективности, времени до прогрессирования и продолжительности жизни [34].

Выбор 2-й и 3-й линий терапии зависит от 1-й: при прогрессировании после антрациклинов используются таксаны, которые более эффективны в комбинациях с капецитабином, гемцитабином и винорельбином [17, 18, 35, 36].

### Таргетная терапия мРМЖ

#### Her-2-позитивный мРМЖ

Больные с Her-2-позитивным мРМЖ должны получать трастузумаб (герцептин) в сочетании с безантрациклиновой ХТ (в первую очередь с таксанами, эффективны также комбинации с винорельбином, гемцитабином, капецитабином) [35, 37, 38]. До терапии трастузумабом и в процессе ее проведения необходим контроль за сократительной способностью миокарда; кардиотоксичность трастузумаба, в отличие от антрациклинов, является обратимой [39, 40].

Преимущество триплетных комбинаций (2 химиопрепарата + герцептин) над дуплетными (1 химиопрепарат + герцептин) на сегодняшний день четко не доказано: добавление карбоплатина не улучшает результаты режима доцетаксел/трастузумаб, но повышает эффективность комбинации паклитаксел/трастузумаб; добавление капецитабина к доцетакселу с трастузумабом приводит к увеличению времени до прогрессирования, но не влияет на частоту ответов и общую выживаемость [41–43]. Возможно назначение трастузумаба в комбинации с ГТ ИА при гормоночувствительном мРМЖ [44].

В целом считается доказанным, что оптимальный алгоритм применения трастузумаба — назначение его в 1-й линии ХТ, а в случае достижения эффекта или стабилизации и прекращения введения цитостатиков — продолжение «поддерживающей» терапии одним трастузумабом до прогрессирования.

При прогрессировании болезни на ХТ с трастузумабом вариантами выбора являются следующие:

- продолжение использования трастузумаба наряду со сменой цитостатика (установлено, что может быть получен положительный эффект от смены ХТ-режима в сочетании с продолжением терапии трастузумабом) [45–49];
- «двойная» блокада Her-2-рецептора — продолжение терапии трастузумабом + лапатиниб [50];
- переход на комбинацию лапатиниб + капецитабин (показано, что лапатиниб в сочетании с капецитабином может быть вариантом выбора у больных, ранее получавших антрациклины и таксаны в сочетании с трастузумабом [51].

Кроме того, в настоящее время широко исследуются новые препараты: пертузумаб (ингибитор димеризации Her-2), трастузумаб-DM1 (конъюгат антитела и цитостатика) и др.

### Антиангиогенная терапия

Применение бевацизумаба (авастин) в комбинации с таксанами или капецитабином достоверно увеличивает эффективность лечения и время до прогрессирования, однако существенно не влияет на общую выживаемость больных мРМЖ [52–55].

### Лечение метастазов в кости

Бисфосфонаты широко используются в комплексной терапии больных с метастазами в кости как ингибиторы патологической резорбции костей и являются препаратами выбора при гиперкальциемии [56]. Оптимальное время начала и продолжительность лечения на сегодняшний день четко не определены.

Деносумаб — полностью человеческое моноклональное антитело к RANK-лиганду — ингибирует активность остеокластов и прерывает патологический цикл костной деструкции при их метастатическом поражении. При сравнении с золедроновой кислотой деносумаб достоверно увеличивал время до возникновения первого нежелательного костного явления, снижая его риск на 18% [57].

### Режимы ХТ

- **CMF (курс — каждые 4 нед):**
    - циклофосфан — 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни;
    - метотрексат — 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно (в/в) в 1-й и 8-й дни;
    - 5-фторурацил — 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни.
  - **АС (курс — каждые 3 нед):**
    - доксорубин — 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
    - 5-фторурацил — 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.
  - **ЕС (курс — 3 нед):**
    - эпирубинин — 60,75 или 90 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
    - 5-фторурацил — 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.
  - **FAC (курс — каждые 3 нед):**
    - 5-фторурацил — 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
    - доксорубин — 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
    - циклофосфан — 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.
  - **FEC 75 или 100 (курс — каждые 3 нед):**
    - 5-фторурацил — 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
    - эпирубинин — 75 или 100 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
    - циклофосфан — 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.
  - **CEF-120 (курс — каждые 4 нед):**
    - циклофосфан — 75 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни;
    - эпирубинин — 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни;
    - 5-фторурацил — 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни.
- Целесообразно профилактическое назначение антибиотиков.
- **SAF (курс — каждые 4 нед):**
    - циклофосфан — 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–14-й дни;
    - доксорубин — 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни;
    - 5-фторурацил — 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни.

- **ТАС (курс — каждые 3 нед):**

- доцетаксел — 75 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 1 ч в 1-й день с пре- и постмедикацией;
- доксорубицин — 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
- циклофосфан — 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.

Целесообразна поддержка препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

- **АТ (курс — каждые 3 нед):**

- доксорубицин — 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
- доцетаксел (таксотер) — 75 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 1 ч в 1-й день с пре- и постмедикацией.

- **Р**

- паклитаксел — 175 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 3 ч с премедикацией в 1-й день каждые 3 нед *или*
- паклитаксел — 80 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 1,5 ч с премедикацией еженедельно на протяжении 12 нед.

- **Д**

- доцетаксел — 100 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в 1-й день каждые 3 нед с пре- и постмедикацией *или*
- доцетаксел — 36 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия еженедельно.

- **РА (курс — каждые 3 нед):**

- доксорубицин — 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, затем паклитаксел — 175 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 3 ч с премедикацией (не ранее чем через 4 ч после применения доксорубицина).

- **Паклитаксел/гемцитабин (курс — каждые 3 нед):**

- паклитаксел — 175 (или 150) мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 3 ч с премедикацией перед использованием гемцитабина в 1-й день;
- гемцитабин — 1000 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 30 мин в 1-й и 8-й дни.

- **Паклитаксел (или доцетаксел)/цисплатин (курс — каждые 3 нед):**

- паклитаксел — 135 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 3 ч с премедикацией в 1-й день (или доцетаксел — 75 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 1 ч с пре- и постмедикацией в 1-й);
- цисплатин — 75 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия с гипергидратацией после применения таксана в 1-й день.

- **Паклитаксел/карбоплатин (еженедельно):**

- паклитаксел — 80 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 1,5 ч с премедикацией — еженедельно на протяжении 4–6 нед;
- карбоплатин АУС-2 в/в инфузия в течение 40–60 мин — еженедельно на протяжении 4–6 нед.

Повтор курса — через 2 нед.

- **Винорельбин/паклитаксел (или доцетаксел):**

- винорельбин — 20–25 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в 1-й и 8-й дни;
- паклитаксел — 135 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 3 ч с премедикацией после использования винорельбина в 1-й день (или доцетаксел — 75 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 1 ч с пре-

медикацией после применения винорельбина в 1-й день).

Повтор курса — каждые 3 нед.

- **Винорельбин/ доксорубицин (курс — каждые 3 нед):**

- винорельбин — 20–25 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в 1-й и 8-й дни;
- доксорубицин — 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.

- **Винорельбин/цисплатин (курс — каждые 4 нед):**

- винорельбин — 20–25 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в 1-й и 15-й дни;
- цисплатин — 80 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в 1-й день.

- **Винорельбин/5-фторурацил (курс — каждые 3 нед):**

- винорельбин — 30 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в 1-й и 15-й (или 1-й и 8-й) дни;
- 5-фторурацил — 750 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1–5-й (или 1-й и 8-й) дни.

- **Капецитабин/винорельбин (или доцетаксел, или митомицин):**

- капецитабин — по 2 г/м<sup>2</sup> в день внутрь (дозу делить на 2 приема) с 1-го по 14-й дни;
- винорельбин — 20–25 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в 1-й и 8-й дни (или доцетаксел — 75 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия с пре- и постмедикацией в 1-й день или митомицин — 5 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день).

Повтор курса — каждые 3 нед.

- **Капецитабин/доцетаксел/цисплатин:**

- капецитабин — по 1800 мг/м<sup>2</sup> в день внутрь (дозу делить на 2 приема) с 1-го по 14-й дни;
- доцетаксел — 60 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия с премедикацией в 1-й день;
- цисплатин — 50 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в 1-й день.

Повтор курса — каждые 3 нед.

- **САР (курс — каждые 3 нед):**

- цисплатин — 75 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1-й день;
- доксорубицин — 40–50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
- циклофосфамид — 500 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.

- **МММ (курс — каждые 4 нед):**

- митомицин — 8 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
- митоксантрон — 8 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день;
- метотрексат — 30 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.

- **Трастузумаб/паклитаксел (или доцетаксел, или гемцитабин, или винорельбин, или капецитабин):**

- трастузумаб — 8 мг/кг — первое введение, затем 6 мг/кг — 1 раз в 3 нед;
- паклитаксел — 175 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 3 ч каждые 3 нед (или доцетаксел — 100 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 1 ч каждые 3 нед, или гемцитабин — 1250 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в течение 30 мин в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед, или винорельбин — 30 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед, или капецитабин — по 2,5 г/м<sup>2</sup> в день внутрь (дозу делить на 2 приема) с 1-го по 14-й дни 3-недельного цикла).

- **Лапатиниб/капецитабин:**
  - лапатиниб — по 1250 мг ежедневно внутрь длительно;
  - капецитабин — по 2000 мг/м<sup>2</sup> в день внутрь (дозу делить на 2 приема) с 1-го по 14-й дни 3-недельного цикла.
- **Бевацизумаб/паклитаксел:**
  - бевацизумаб — 10 мг/кг в/в капельно каждые 2 нед;
  - паклитаксел — 90 мг/м<sup>2</sup> в/в инфузия с премедикацией в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.
- **Бисфосфонаты:**
  - золедронат (зомета) — 4 мг в/в инфузия, не менее 15 мин 1 раз в 3–4 нед;
  - памидронат (помегара) — 90 мг в/в инфузия, не менее 2 ч 1 раз в 3–4 нед;
  - ибандронат (бондронат) — 6 мг в/в инфузия, не менее 15 мин 1 раз в 4 нед;
  - клодронат (бонефос) — при гиперкальциемии — 2400–3200 мг/сут (дозу делить на 3–4 приема), при нормальном содержании кальция — 1600–2400 мг/сут (дозу делить на 2–3 приема) ежедневно длительно.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Saad E., Katz A., Machado K., Buysse M. Post-progression survival (PPS) and overall survival (OS) according to treatment type in contemporary phase III trials in advanced breast cancer (ABC). SABCS 2009; abstr 5116.
2. Dawood S., Broglio K., Gonzalez-Angulo A.M. et al. Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4891–8.
3. DeVita V., Lawrence T., Rosenberg S. et al. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia: J.B. Lippincott, 2008; p. 1634.
4. Perou C.M. Molecular stratification of triple-negative breast cancer. *Oncologist* 2011;16(Suppl 1):61–70.
5. Mauri D., Pavlidis N., Polysos N.P., Ioannidis J.P.I. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(18):1285–91.
6. Bonnetterre J. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748–57.
7. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y. et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2596–606.
8. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y. et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003;21(16):2101–9.
9. Robertson J.F.R., Lindemann J.P.O., Llombart-Cussac A. et al. A comparison of fulvestrant 500 mg with anastrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: follow-up analysis from the «FIRST» study. Presented at: 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; Dec 8–12, 2010; San Antonio, TX; abstr 1–3.
10. Osborne C.K., Pippen J., Jones S.E. et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American Trial. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3386–95.
11. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J. et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *Clin Oncol* 2002;20(16):3396–403.
12. Chia S., Gradishar W., Mauriac L. et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1664–70.
13. Steele N., Zekri J., Coleman R. et al. Exemestane in metastatic breast cancer: effective therapy after third-generation nonsteroidal aromatase inhibitor failure. *Breast* 2006;15:430–6.
14. Carlini P., Michelotti A., Ferretti G. et al. Clinical evaluation of the use of exemestane as further hormonal therapy after nonsteroidal aromatase inhibitors in postmenopausal metastatic breast cancer patients. *Cancer Invest* 2007;25:102–5.
15. Lonning P.E., Bajetta E., Murray R. et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2234–44.
16. Fossati R., Confalonieri C., Torri V. et al. Cytotoxic and hormonal treatment of metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998;16:3439–60.
17. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;15:2812–23.
18. Albain K.S., Nag S., Calderillo-Ruiz G. et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): first report of overall survival. *Proc. ASCO* 2004;23:5; abstr 510.
19. Martin M., Ruiz A., Munoz M. et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007;8(3):219–25.
20. Falkson G., Gelman R.S., Pandya K.J. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol* 1998;16:1669–76.
21. Gennari A. et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29:2144–9.
22. Beslija S., Bonnetterre J., Burstein H.J. et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1771–85.
23. Stadtmayer E.A., O'Neill A., Goldstein L.J. et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2000;342:1069–76.
24. Kennedy R.D., Quinn J.E., Mullan P.B. et al. The role of BRCA1 in the cellular

- response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1659–68.
25. Rakha E.A., Reis-Filho J.S., Ellis I.O. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 2008;26:2568–581.
  26. Von Hoff D.D. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710–7.
  27. Praga C., Trave F., Petroccione A. et al. Anthracycline- induced cardiotoxicity and its relevance in cancer treatment. Clinical measurement in drug evaluation. London: Wolfe Publishing, 1991; p. 132–42.
  28. Trudeau M. First-line treatment of metastatic breast cancer. *Anti-cancer Drugs* 1996;7(Suppl 2):9–12.
  29. Stockler M.R., Soutzina T., Grimison P. et al. A randomized trial of capecitabine (C), given intermittently (IC) rather than continuously (CC) compared to classical CMF as first-line chemotherapy for advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18):39; abstr 1031.
  30. Zielinski C., Gralow J., Martin M. Optimising the dose of capecitabine in metastatic breast cancer: confused, clarified or confirmed? *Ann Oncol* 2010;21(11):2145–52.
  31. O'Shaughnessy J.A., Blum J., Moiseyenko V. et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/ metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12(9):1247–54.
  32. Piccart-Gebhart M.J., Burzykowski T., Buyse M. et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008 ;26:1980–6.
  33. Jones S.E., Overmoyer B. et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(24):5542–51.
  34. Seidman A., Berry D., Cirincione C. et al. CALGB 9840: phase III study of weekly (w) paclitaxel via 1-hour (h) infusion versus standard (S) 3 h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER-2 positive metastatic breast cancer and randomized for T in HER-2 normal MBC. *Proc ASCO* 2004 (*J Clin Oncol* 2004);22:6; abstr 512.
  35. Cortazar P., Johnson J.R., Justice R., Pazdur R. Metastatic breast cancer (MBC): FDA approval overview. *Proc ASCO* 2008 (*J Clin Oncol* 2008);26(Suppl 15); abstr 1013.
  36. Mansutti M., Cavazzini G., Lorusso V. et al. Randomized, multicenter, phase III trial of docetaxel plus epirubicin (ET) with or without capecitabine (X) as first-line therapy for stage IV breast cancer (BC). *Proc ASCO* 2008 (*J Clin Oncol* 2008);26(Suppl 15):1034.
  37. Peacock N.W., Infante J.R., Yardley D.A. et al. Phase II trial of weekly docetaxel, vinorelbine and trastuzumab in the first-line treatment of patients (pts) with HER-2-positive metastatic breast cancer (MBC). *Proc ASCO* 2008 (*J Clin Oncol* 2008); 26(Suppl 49); abstr 1032.
  38. Kash J., Barlow W.E., Albain K.S. et al. Phase II Southwest Oncology Group study of docetaxel and vinorelbine plus filgrastim with weekly trastuzumab for HER-2-positive stage IV breast cancer. *Proc ASCO* 2008 (*J Clin Oncol* 2008);26(Suppl 49); abstr 1033.
  39. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1215–21.
  40. Keefe D.L. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002;95:1592–600.
  41. Robert N., Leyland-Jones B., Asmar L. et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786–92.
  42. Pegram M., Forbes J., Pienkowski T. et al. BCIRG 007: first overall survival analysis of randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin as first line therapy in HER2 amplified metastatic breast cancer (MBC). *Proc ASCO* 2007; 1(25):18; abstr LBA100.
  43. Wardley A., Anton-Torres A., Pivot X. et al. Trastuzumab plus docetaxel with or without capecitabine in patients with HER2-positive advanced/metastatic breast cancer: first efficacy results from the phase II MO16419 (CHAT) study. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Suppl 1):101.
  44. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R. et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5529–37.
  45. Bartsch R., Wenzel K., Altorjai G. et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853–8.
  46. Von Minckwitz G., Vogel P., Schmidt M. et al. Trastuzumab treatment beyond progression in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer: the TBP study (GBG 26/BIG 3-05). *Breast Cancer Res Treat* 2007;106:185–4056.
  47. Von Minckwitz G., Zielinski C., Maarteense E. et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: the TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). *Proc ASCO* 2008; abstr 1025.
  48. Von Minckwitz G., du Bois A., Schmidt M. et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009; 27:1999–2006.
  49. Extra J.M., Antoine E.C., Vincent-Salomon A. et al. Favourable effect of trastuzumab (Herceptin) treatment in metastatic breast cancer patients: results from the French Hermine cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Suppl 1):102.
  50. O'Shaughnessy J., Blackwell L., Burstein H. et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *Proc ASCO* 2008;abstr 1015.
  51. Geyer C.E. et al.; EGF100151. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2733–43.
  52. Wagner L., Wang M., Miller K. et al. Health-related quality of life among patients with metastatic breast cancer receiving paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E2100. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Suppl 1):239 (abstr).
  53. Miles D., Chan A., Romieu G. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients AVADO. *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl): abstr LBA1011.
  54. Miller K.D., Chap L.I., Holmes F.A. et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:792–9.
  55. Miller K., Wang M., Gralow J. et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666–76.
  56. Diel I.J. Effectiveness of bisphosphonates on bone pain and quality of life in breast cancer patients with metastatic bone disease: a review. *Support Care Cancer* 2007; 15:1243–9.
  57. Stopeck A.T., Lipton A., Body J.J. et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5132–9.

## XV Онкологический конгресс

15–17 ноября 2011 г. состоялся очередной (XV) Онкологический конгресс. Это один из наиболее авторитетных онкологических форумов, проводимый Российским онкологическим научным центром (РОНЦ) им. Н.Н. Блохина и собравший около 2 тыс. участников из разных регионов России и стран СНГ. Программа мероприятия включала различные аспекты современной фундаментальной и клинической онкологии.

Открытие форума было связано с лекциями, посвященными памяти основоположника российской онкологии, первого директора РОНЦ им. Н.Н. Блохина, основателя детской онкологии и первого директора Института детской онкологии и гематологии Л.А. Дурнова. Лекцию «Эволюция методов хирургического лечения рака молочной железы», характеризующую вклад Н.Н. Блохина в онкомамологию, представил заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отделения опухолей молочных желез РОНЦ В.П. Летагин. С докладом «Вклад академика РАМН профессора Л.А. Дурнова в становление и развитие детской онкологии» выступил член-корреспондент РАМН, профессор В.Г. Поляков.

В процессе проведения тематических секций, пленарных заседаний и сателлитных симпозиумов были отмечены успехи, достигнутые в фундаментальных и клинических разделах современной онкологической науки. Помимо этого, был очерчен круг наиболее значимых и дискуссионных вопросов, требующих проведения дальнейших исследований, основные направления которых также были определены.

Следует с удовлетворением констатировать, что в лечении больных раком молочной железы в последние годы достигнут определенный успех. Прежде всего это касается все более широкого внедрения «консервативной хирургии», а также онкопластических и реконструктивно-пластических вариантов хирургических вмешательств, способствующих значительному улучшению качества жизни и повышающих возможности реабилитационных программ. Использование молекулярных маркеров все чаще приводит к применению лечебной тактики, которую условно можно назвать «правильное лечение — правильному больному». Расширение возможностей терапии молекулярно-направленного действия, совершенствование режимов и способов цитостатического лечения в комбинированной и комплексной терапии позволяет добиваться весьма обнадеживающих результатов.

15 ноября в рамках форума состоялась открытая дискуссия на тему «Рак молочной железы в России. Что дальше?». Участники дискуссии, в числе которых были ведущие специалисты, представители общественных организаций и Совета Федерации, констатировали, что

проблема рака молочной железы носит уже не только медицинский, но и социальный аспект. В своем выступлении член-корреспондент РАМН, профессор, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству РМАПО Минздравсоцразвития России, заведующая кафедрой онкологии И.В. Поддубная, в частности, отметила следующее: «Во многих странах мира продемонстрирована четкая зависимость между внедрением продуманных и обоснованных стандартов лечения и увеличением выживаемости больных раком молочной железы. Безусловно, российские стандарты диагностики и лечения этого заболевания, которые необходимо принять в кратчайшие сроки, должны учитывать передовой зарубежный опыт и включать те лекарственные средства, клиническая эффективность которых бесспорно доказана. Кроме того, важно понимать, что именно стандарты лечения должны определять финансирование. Проведенный нами опрос показал, что более 70 % врачей считают именно так».

Валентина Петренко, председатель Комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению, особо отметила, что решение проблемы рака молочной железы лежит в области консолидации усилий всего российского общества: «Принятый недавно Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» гарантирует получение качественной медицинской помощи, а также устанавливает ответственность врача за назначение неэффективных схем лечения. Если у онкологов есть понимание, как повысить выживаемость российских женщин — больных раком молочной железы до 90%, как в США, то это бесспорно заслуживает пристального внимания. Я жду от Российского онкологического сообщества конкретных предложений». Со своей стороны Валентина Петренко определила одним из приоритетных направлений выстраивание общероссийской системы скрининга для выявления заболевания на самых ранних стадиях. Не менее важно, по ее мнению, «незамедлительно обозначать необходимые шаги по созданию рациональной, экономически обоснованной и высокоэффективной системы лечения этого заболевания». Подобная конструктивная позиция участников, бесспорно, должна в недалеком будущем принести позитивные результаты в решении такой значимой проблемы, как рак молочной железы.

## Сравнительная характеристика оксидативного стресса при раке шейки матки на разных клинических стадиях заболевания

И.И. Антонеева, Т.П. Генинг, Д.Р. Арсланова, Е.Г. Сидоренко  
Ульяновский государственный университет

Контакты: Инна Ивановна Антонеева Naum-53@yandex.ru

В опухолевой ткани, плазме крови и эритроцитах больных раком шейки матки (РШМ) на различных клинических стадиях заболевания оценивали параметры оксидативного стресса по уровню малонового диальдегида (МДА), активности глутатион-редуктазы, глутатион-трансферазы, супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. В динамике опухолевой прогрессии установлено, что в опухолевой ткани происходит возрастание МДА и глутатионзависимых ферментов при одновременном снижении СОД и каталазы, что может свидетельствовать о развитии оксидативного стресса. Полученные данные позволяют предполагать нарастание выраженности оксидативного стресса в эритроцитах и опухолевой ткани при РШМ в динамике опухолевой прогрессии.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, оксидативный стресс, малоновый диальдегид, глутатион-редуктаза, глутатион-трансфераза, супероксиддисмутазы, каталаза

### Comparative characterization of oxidative stress in cervical cancer at different clinical stages of disease

I.I. Antoneeva, T.P. Gening, D.R. Arslanova, E.G. Sidorenko  
Ulyanovsk State University

Parameters of oxidative stress on the level of malondialdehyde (MDA), activity of glutathione-reductase, glutathione-transferase, superoxide-dismutase (SOD) and catalase in tumor tissue, plasma and red blood cells of patients with cervical cancer (CC) was evaluated at various clinical stages of the disease. It is revealed that an increase in tumor tissue MDA and glutathione enzymes while reducing SOD and catalase, which may indicate the development of oxidative stress in the dynamics of tumor progression. The data obtained suggest the increase of expression of oxidative stress in red blood cells and tumor tissue in CC in the dynamics of tumor progression.

**Key words:** cervical cancer, oxidative stress, malondialdehyde, glutathione-reductase, glutathione-transferase, superoxide-dismutase, catalase

#### Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает 2-е место среди злокачественных новообразований женских репродуктивных органов [1] и продолжает оставаться важнейшей проблемой онкологии. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируют 371 тыс. новых случаев РШМ и ежегодно от него умирает 190 тыс. женщин [2]. При этом заболеваемость РШМ значительно варьирует не только в разных странах, но и внутри одной страны [3]. В течение 20 лет в России в соответствии с общей тенденцией развитых индустриальных стран отмечалось постепенное снижение заболеваемости РШМ (стандартизированный показатель — 10,8) наряду с ростом заболеваемости среди молодых женщин в возрастной группе до 40 лет [4]. Сегодня нет единого мнения о биологической роли окислительных процессов с участием активных форм кислорода (АФК). Большинство исследователей считают АФК важными регуляторами клеточных процессов и ключевым элементом изменения программ пролиферации, апоптоза и дифференцировки, а течение многих патологических процессов определяется балансом про-

оксидантов и антиоксидантов (АО) [5]. В то же время существует мнение, что АФК являются функциональной составляющей метаболизма человека и невозможно изменить окислительные процессы с их участием простыми экзогенными воздействиями [6], а неоднозначность эффектов при воздействии АО может быть связана с механизмами защиты клеток от окислительного стресса [7].

**Цель исследования** — оценка состояния системы перекисное окисление липидов (ПОЛ) — АО в крови и опухолевой ткани в динамике РШМ.

#### Материалы и методы

В исследование были включены 29 первичных больных РШМ, находившихся на I–IV стадиях заболевания (по FIGO) и проходивших лечение в Ульяновском областном клиническом диспансере. Материалом для исследования служили послеоперационные образцы опухолевой ткани, плазма и эритроциты. Диагноз у всех больных был подтвержден морфологически. В качестве группы госпитального контроля (с целью получения для исследования ткани внешне

нормальной шейки матки) к обследованию были привлечены 20 пациенток, подвергнувшихся в том же отделении операции по поводу миомы матки (группа сравнения). Образцом при исследовании плазмы и эритроцитов служила донорская кровь. В 1-ю группу ( $n = 10$ ) вошли пациентки с начальными стадиями РШМ (Ia1, Ia2 по FIGO), во 2-ю ( $n = 12$ ) — с ограниченным опухолевым процессом (Ib–IIa стадии) и в 3-ю ( $n = 11$ ) — с распространенным процессом (IIb–IV). Интенсивность ПОЛ в гомогенатах, плазме и эритроцитах оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) в тесте с тиобарбитуровой кислотой [8]. Ферментативный компонент АО-системы (АОС) оценивали по уровням активности каталазы, глутатион-редуктазы (ГР), глутатион-трансферазы (ГТ) [9] и супероксиддисмутазы (СОД) [10] и пересчитывали на 1 мг белка для ткани. Белок определяли по Брэдфорду [11].

Статистический анализ был проведен с использованием программы Statistica 6.0 с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни.

### Результаты

В ходе проведенных исследований на всех стадиях заболевания было установлено значимое увеличение уровня МДА в опухолевой ткани по сравнению с таковым в ткани внешне не измененной шейки матки (рис. 1).

При изучении ферментативного звена АО-защиты в опухолевой ткани при РШМ была отмечена зависимость уровня активности от стадии заболевания. Так, активность СОД, значимо повышенная по отношению к группе сравнения, у пациенток с начальными стадиями РШМ ( $3,21 \pm 1,301$  у.е./мг белка против  $0,71 \pm 0,169$  у.е./мг белка в контроле) снижается на стадии с ограниченным опухолевым процессом (Ib–IIa) и продолжает снижаться на стадии с распространенным (IIb–IV) процессом ( $1,91 \pm 0,082$  и  $1,52 \pm 0,329$  у.е./мг белка соответственно). Данные представлены на рис. 2. Сходная динамика активности имела место и для ка-

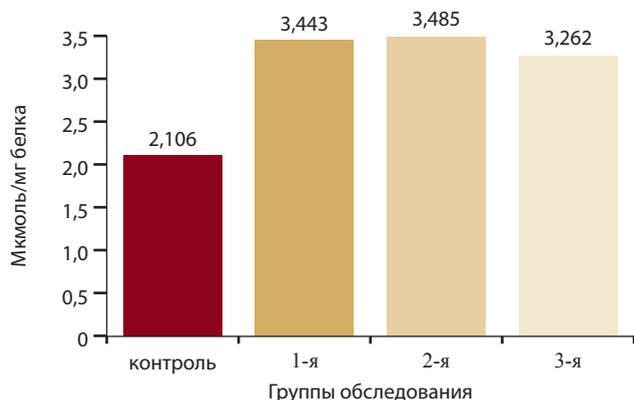


Рис. 1. Уровень МДА в опухолевой ткани больных в динамике РШМ

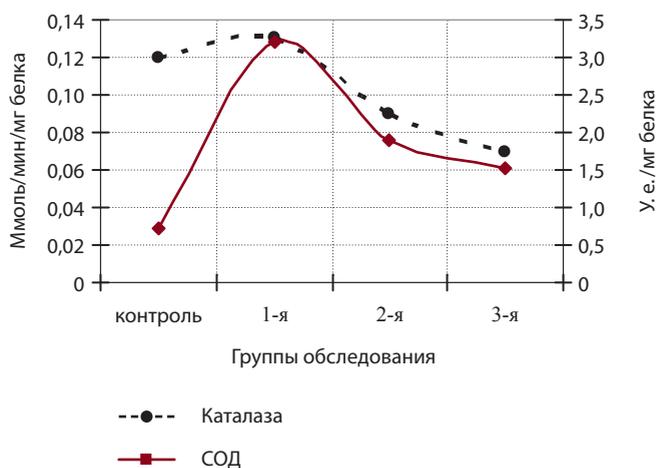


Рис. 2. Активность каталазы и СОД в опухолевой ткани больных РШМ на разных клинических стадиях заболевания

талазы опухолевой ткани. Незначительно повышенная на начальной стадии заболевания ( $0,13 \pm 0,043$  ммоль/мин/мг белка против  $0,12 \pm 0,012$  ммоль/мин/мг белка в контроле) активность каталазы последовательно и значительно снижалась на последующих стадиях заболевания ( $0,09 \pm 0,018$  и  $0,07 \pm 0,016$  ммоль/мин/мг белка соответственно), см. рис. 2.

В то же время динамика ГР и ГТ — ферментов глутатионовой группы эндогенных АО — несколько иная. Нами было зарегистрировано существенное и значимое возрастание активности этих ферментов при прогрессировании РШМ (рис. 3).

Таким образом, при снижении активности СОД и каталазы имело место увеличение активности глутатионзависимых ферментов ГР и ГТ. На снижение каталазной активности опухолевой ткани при РШМ указывают также и другие авторы [8]. Существует мнение, что подобная динамика ферментативного звена АОС в злокачественных клетках свидетельствует о ведущей роли ГР и ГТ в инактивации пероксидов [7].

Кроме того, снижение активности СОД и каталазы может быть связано со снижением генерации  $H_2O_2$ ,

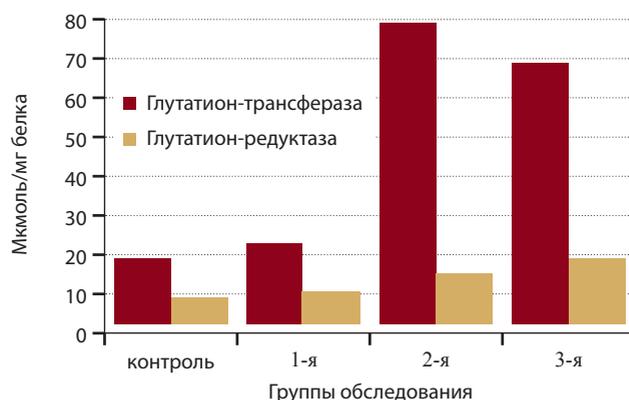


Рис. 3. Уровни ГР и ГТ в ткани опухоли РШМ в динамике заболевания

Таблица 1. Система ПОЛ — АО в плазме больных РШМ на разных клинических стадиях

Показатель	Группа			
	контроль (n = 10)	1-я (n = 10)	2-я (n = 12)	3-я (n = 11)
МДА, мкмоль/л	7,995 ± 0,544	5,403 ± 0,734 (p = 0,019)	4,228 ± 0,461 (p = 0,001)	3,672 ± 0,406 (p = 0,001)
ГР, мкмоль/мин/л	0,018 ± 0,008	0,082 ± 0,014 (p = 0,001)	0,023 ± 0,004 (p = 0,062; p <sub>1</sub> = 0,002)	0,025 ± 0,004 (p = 0,059; p <sub>1</sub> = 0,002)
ГТ, мкмоль/мин/л	0,031 ± 0,008	0,051 ± 0,010 (p = 0,042)	0,059 ± 0,013 (p = 0,038)	0,045 ± 0,005 (p = 0,082; p <sub>1</sub> = 0,066)
Каталаза, ммоль/мин/л	0,231 ± 0,046	0,127 ± 0,053 (p = 0,005)	0,043 ± 0,012 (p = 0,002; p <sub>1</sub> = 0,006)	0,026 ± 0,005 (p = 0,002; p <sub>1</sub> = 0,056)

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: p — относительно соответствующего показателя в группе контроля; p<sub>1</sub> — относительно соответствующего показателя на предыдущей стадии.

Таблица 2. Система ПОЛ — АО в эритроцитах больных РШМ на разных клинических стадиях

Показатель	Группа			
	контроль (n = 10)	1-я (n = 10)	2-я (n = 12)	3-я (n = 11)
МДА, мкмоль/л	305,43 ± 10,36	417,62 ± 42,23 (p = 0,032)	485,6 ± 32,15 (p = 0,016)	437,57 ± 30,99 (p = 0,010)
ГР, мкмоль/мин/л	0,073 ± 0,006	0,057 ± 0,006 (p = 0,063)	0,076 ± 0,010 (p <sub>1</sub> = 0,141)	0,086 ± 0,008 (p <sub>2</sub> = 0,012)
ГТ, мкмоль/мин/л	0,204 ± 0,025	0,311 ± 0,034 (p = 0,025)	0,377 ± 0,034 (p = 0,009)	0,321 ± 0,027 (p = 0,012)
Каталаза, ммоль/мин/л	41,83 ± 2,80	10,70 ± 5,49 (p = 0,005)	14,56 ± 2,16 (p = 0,020)	27,75 ± 4,62 (p = 0,032)
СОД, у.е./л	0,827 ± 0,193	0,703 ± 0,142 (p = 0,168)	0,773 ± 0,096 (p = 0,160)	0,769 ± 0,147 (p = 0,095)

**Примечание.** p<sub>2</sub> — относительно соответствующего показателя на предыдущей стадии.

ингибирующей размножение клеток, в динамике прогрессии РШМ. Повышенное содержание ГТ и ГР при одновременном снижении активности каталазы и СОД приводит к усилению диспропорции образования O<sub>2</sub><sup>-</sup> и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

При изучении параметров системы ПОЛ — АО в плазме больных РШМ выявлено, что уровень МДА, существенно сниженный по сравнению с таковым в группе контроля уже на начальной стадии заболевания, при прогрессировании опухоли продолжает уменьшаться (табл. 1). В группе с ограниченным опухолевым процессом концентрация МДА составляет 2,59 ± 0,316, во 2-й — 2,81 ± 0,241, в 3-й — 2,09 ± 0,163 мкмоль/л против 7,994 ± 0,543 мкмоль/л в группе контроля. Данные об активности каталазы и ГР в плазме крови у больных РШМ представлены в табл. 1. Стадия Ia характеризуется

достоверным повышением активности ГР относительно таковой в группе контроля, на стадиях Ib—IIab наблюдается значительное падение активности ГР как относительно предыдущей стадии, так и по отношению к контрольным значениям. На стадиях с распространенным опухолевым процессом (3-я группа) активность фермента близка к показаниям, полученным в группе контроля. Активность данного фермента в эритроцитах больных РШМ меняется в зависимости от стадии, при этом зафиксировано достоверное его падение. Активность каталазы в плазме и эритроцитах подчиняется той же динамике (табл. 1, 2). СОД также снижается, причем особенно на стадии Ia (см. табл. 2).

В эритроцитах больных РШМ уровень МДА был выше показателей в группе контроля на всех стадиях опухолевого процесса.

### Выводы

Таким образом, опухолевая трансформация сопровождается изменениями внутриклеточного метаболизма, в том числе образованием и утилизацией АФК. Снижение активности СОД — фермента, катализирующего в митохондриях реакцию дисмутации  $O_2^-$  с образованием  $H_2O_2$ , а также повышение активности глутатионзависимых ферментов, ГТ и ГР, участвующих в разложении

перекисей, может свидетельствовать о том, что количество супероксидного анион-радикала, усиливающего пролиферацию, возрастает, а количество  $H_2O_2$ , ингибирующей клеточную пролиферацию, значительно снижено. Полученные результаты позволяют предположить возникновение на фоне оксидативного стресса в динамике опухолевой прогрессии РШМ популяции клеток со сниженным содержанием  $H_2O_2$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бебнева Т.Н., Прилепская В.К. Папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. *Практ гинекол* 2001; 3(3):77–82.
2. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74–108.
3. Писарева Л.Ф., Бояркова А.П., Коюкова Е.В., Коюкова Т.В. Особенности заболеваемости раком шейки матки населения Читинской области. *Сиб онкол журн* 2010; 6(42):42–7.
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2002 г. (заболеваемость и смертность). М., 2004.
5. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008.
6. Linnane A.W., Kios M., Vitetta L. Healthy aging: regulation of the metabolome by cellular redox modulation and prooxidant signaling systems: the essential roles of superoxide anion and hydrogen peroxide. *Biogerontology* 2007;8(5):445–67.
7. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б. Активная защита при окислительном стрессе. *Антиоксидант — респонсивный элемент. Биохимия* 2006;71(9):1183–97.
8. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лаб дело* 1988;(11):41–3.
9. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика. Справочник в 2 т. СПб.: Интермедика, 1999. Т.2; с. 27–30.
10. Nishikimi M., Appa N., Yagi K. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenacine methosulfate and molecular oxygen. *Biochem Biophys Res Commun* 1972;46:849–54.
11. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976;72:248–54.

## Гиперплазия и предрак эндометрия

О.А. Горных<sup>1</sup>, В.В. Самойленко<sup>1</sup>, А.Х. Биштави<sup>1</sup>, А.А. Каниболоцкий<sup>1</sup>, И.Б. Манухин<sup>1</sup>, Ю.Ю. Табакман<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии МГМСУ;

<sup>2</sup>Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы

Контакты: Алла Халед Биштави [haled72@mail.ru](mailto:haled72@mail.ru)

Расширение понятия «предрак эндометрия» с включением в него, помимо атипической гиперплазии эндометрия, также и других патологических изменений эндометрия (железисто-кистозная гиперплазия, полипоз), возникающих на фоне выраженных эндокринно-обменных нарушений, представляет определенный научный интерес. Однако такое расширение представления о предраке эндометрия не может быть эквивалентом нозологического диагноза, который предполагает четко определенный морфологический субстрат патологического процесса и конкретную лечебную тактику.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, диагностика, лечение

### Hyperplasia and endometrial precancer

O.A. Gornikh<sup>1</sup>, V.V. Samoilenko<sup>1</sup>, A.K. Bishtavi<sup>1</sup>, A.A. Kanibolotsky<sup>1</sup>, I.B. Manukhin<sup>1</sup>, U.U. Tabakman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology MGMSU; <sup>2</sup>Cancer Clinic № 1 Department of Health in Moscow

Hyperplastic process is nothing but excessive proliferation determining by histological or cytological method. Extending of the "endometrial precancer" conception including not only atypical endometrial hyperplasia but also other pathological changes of the endometrium (glandular-cystic hyperplasia, polyposis), with the marked endocrine and metabolic disorders background is of some scientific interest and encourages a search for a wide range of hypothetical pathogenetic mechanisms and ways to prevent precancer and endometrial cancer. However, such an extension of the view on the endometrial precancer is not an equivalent of the nosological diagnosis which involves an exact morphologic substrate of the pathological process and a specific treatment policy.

**Key words:** endometrial hyperplasia, diagnostic, treatment

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — это патологическая неинвазивная пролиферация эндометрия, которая характеризуется образованием желез с выраженной неоднородностью их формы и размеров и неравномерным (нефизиологическим) распределением стромы между ними. Различают 2 формы гиперплазии: атипическую (АГЭ), имеющую по ряду параметров близкое сходство с аденокарциномой, и неатипическую, т. е. без признаков атипии эндометриального эпителия. Строгая классификация ГЭ и возможность точно идентифицировать конкретное наблюдение в соответствии с принятой классификацией определяют выбор лечения, которое может существенно различаться в зависимости от типа гиперплазии.

В 1994 г. ВОЗ была принята классификация ГЭ, которая до настоящего времени является международным стандартом и включает 4 категории: простая ГЭ (ПГЭ) без атипии, сложная ГЭ (СГЭ) без атипии, простая (ПАГЭ) и сложная (САГЭ) АГЭ. В комментариях к данной классификации указывается, что термин «аденоматозная» следует исключить из употребления, так как в ранних публикациях им обозначали более широкий и неопределенный круг изменений. Те изменения, которые ранее обозначались как «карцинома *in situ*», в настоящей классификации отнесены к АГЭ, поэтому названный термин также следует исключить из употребления.

Из морфологических признаков для всех форм ГЭ характерны увеличение соотношения между площадью желез и стромы в пользу желез, что обозначается коэффициентом «железы/строма», выраженная неоднородность формы желез и вариабельность их размеров.

Изменения архитектоники эндометрия заключаются в различной степени скученности желез и количестве разделяющей их стромы, что позволяет различать простую и сложную ГЭ независимо от наличия или отсутствия атипии эпителия желез. ПГЭ, как правило, является диффузным процессом, захватывающим всю слизистую оболочку полости матки. Однако может встречаться и локализованная форма ГЭ, особенно атипической. Возможно, это связано с неравномерным распределением рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии или с другими, неизвестными причинами.

ПГЭ без атипии представлена железами различных размеров и формы, кистозно-расширенными или извитыми, при этом отмечаются выпячивания как вовнутрь, так и вне просвета желез. Разделяющая железы строма обильная, клеточная. Эпителий желез схож с эпителием в пролиферативную фазу менструального цикла. Клетки имеют цилиндрическую форму, базофильную цитоплазму, псевдомногослойное расположение ядер, которые сохраняют ориентацию к под-

лежащей базальной мембране. Ядра имеют овальную форму, ровные контуры, неравномерное распределение хроматина, мелкие ядрышки. Часто видны реснички. Четким определяющим признаком ПГЭ является обильная строма. ПГЭ уникальна тем, что охватывает диффузно оба компонента эндометрия с митозами в строме и железах [1–4]. Очаговая гиперплазия функционального и базального слоев эндометрия может возникать как на фоне неизмененного эндометрия, так и на фоне диффузной железистой гиперплазии. По-видимому, ее возникновение связано не с гормональными нарушениями, а с изменением эпителиально-мезенхимальных взаимоотношений внутри структурной единицы эндометрия, представляющей маточную железу с окружающей ее стромой и прилежащими сосудами.

В отличие от ПГЭ СГЭ, ранее обозначавшаяся термином «аденоматозная гиперплазия», характеризуется плотным расположением, скученностью желез, которые имеют более сложную конфигурацию, с многочисленными выпячиваниями в просвет и наружу. Часто отмечается картина «спина к спине», хотя и при этом прослеживается тонкая прослойка стромы, разделяющей железы. Во многих полях зрения соотношение площади желез и стромы превышает коэффициент 2:1. Эпителий желез подобен таковому при ПГЭ. СГЭ от ПГЭ отличает не только степень скученности желез, но и очаговость изменений. Так же как и при ПГЭ, при СГЭ могут встречаться отдельные кистозно-расширенные железы.

АГЭ может возникнуть как на фоне сложной, железисто-кистозной гиперплазии, так и на фоне атрофических изменений эндометрия. Единственным критерием, позволяющим поставить диагноз АГЭ, является наличие признаков атипичии эндометриального эпителия. По сути, эти клетки уже не отличаются от клеток высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия, что свидетельствует о начале злокачественного процесса или уже завершённой фазе малигнизации, так как у 25–40% больных с дооперационным диагнозом АГЭ при исследовании операционного материала обнаруживается рак эндометрия (РЭ) [5, 6]. В связи с этим лечебная тактика при АГЭ должна быть такой же, как и при РЭ, но с необходимостью применения особого, индивидуального подхода по отношению к пациенткам, имеющим повышенный риск радикального оперативного вмешательства, и к женщинам, стремящимся во что бы то ни стало осуществить детородную функцию [7].

Нередко в заключении патоморфолога по материалу, полученному при диагностическом выскабливании, имеются указания о наличии отдельных расширенных желез на фоне атрофического эндометрия, что часто отмечается в период менопаузы. При этом расширенные железы обычно называют гиперплазированными, хотя они выстланы однородным эпителием без признаков

пролиферации. В итоге в клиническом диагнозе появляется термин «железисто-кистозная гиперплазия». Далее применяют прогестинотерапию, проводят контрольные выскабливания, что совершенно не оправдано, поскольку эти действия приводят к развитию деструктивно-воспалительных изменений, появлению повторных кровянистых выделений, череде вынужденных многократных выскабливаний и нередко — к оперативному вмешательству.

АГЭ является предшественницей большинства аденокарцином эндометриального типа, в частности, относящихся к так называемому I типу, который (гипотетически) развивается на фоне эстрогенной стимуляции. Другие формы РЭ, относящиеся ко II типу (низкодифференцированный, серозный, светлоклеточный), возникают преимущественно на фоне гипоестрогении. Ранние изменения, обнаруживаемые в прилежащих к развившейся опухоли участках эндометрия и расценивающиеся как предшественники РЭ II типа, обозначают термином «эндометриальная интраэпителиальная карцинома» (ЭИК), который никак не ассоциируется с ГЭ [8, 9].

При АГЭ предлагается выделять легкую, умеренную и тяжелую степень аденоматозных изменений. В результате в практической работе морфологические диагнозы АГЭ или «аденоматоз» независимо от степени их выраженности отождествляют с клиническим диагнозом «предрак эндометрия», что нередко приводит к неоправданному расширению показаний для хирургического лечения. С другой стороны, в случае проведения гормонотерапии или только динамического контроля оценка результатов оказывается заведомо искаженной ввиду неоднородности групп больных. Все случаи успешного излечения АГЭ с помощью гормонотерапии относятся к легким и умеренным аденоматозным изменениям, в то время как возникновение РЭ после проведенного гормонального лечения наблюдается у больных с тяжелой формой аденоматоза, т. е. с истинной АГЭ.

АГЭ по архитектонике может соответствовать как простой, так и сложной форме, чаще последней. Наблюдается выраженное разнообразие формы и размеров желез. Папиллярные выпячивания в просвет желез содержат уменьшенное количество фиброваскулярных элементов.

Несмотря на резко выраженную скученность, расположение «спина к спине», при САГЭ у каждой железы сохраняется базальная мембрана с тонкой прослойкой стромы, разделяющей прилежащие железы. При ПАГЭ железы расположены более отдаленно одна от другой. Наряду с железами, выстланными атипическим эпителием, могут встречаться железы без признаков атипичии эпителия.

Диагноз АГЭ базируется в основном на специфических изменениях ядер клеток эпителия. Множество

ядер увеличены, форма их становится округлой в отличие от исходно овальной. Отмечаются нарушения структуры ядерной мембраны, истинное многослойное расположение клеток (в 2–4 слоя) с нарушением их полярности по отношению к базальной мембране. Хроматин распределен неравномерно, образует глыбки под ядерной мембраной. Могут быть отчетливо видны ядрышки. Отличительным признаком АГЭ является образование везикул в ядрах. Цитоплазма атипичных клеток железистого эпителия часто бывает обильной и эозинофильной в отличие от уплотненной базофильной цитоплазмы, обычно наблюдаемой при ГЭ без атипии. Эозинофилия служит вспомогательным признаком АГЭ, но не специфическим. Если клетки располагаются в несколько рядов, эозинофилия выражена неотчетливо. При АГЭ отмечаются и другие изменения клеток железистого эпителия: встречаются реснитчатые клетки, секреторные. Плоскоклеточная метаплазия может наблюдаться в виде небольших островков или обширных полей, которые оттесняют железы, в результате чего их скученность становится еще более наглядной.

Наличие артефактов в гистологических препаратах, а также вариабельность доброкачественных и злокачественных изменений эндометрия нередко приводят к ошибочному диагнозу ГЭ. Так, в процессе кюретажа или аспирационной биопсии механические причины могут вызвать фрагментацию желез, а кровотечение — спадение (collapse) стромы, что нарушает пространственные соотношения между стромой и железами. В результате железы могут выглядеть скученными, иметь неправильную форму. По мнению многих опытных специалистов (морфологов), сами по себе артефакты, возникающие в процессе биопсии, фиксации материала, приготовления гистологических препаратов, так же как и их неправильная интерпретация, обуславливают большее число ошибочных диагнозов ГЭ, чем другие патологические или физиологические процессы, происходящие в эндометрии.

Нередко ошибочный диагноз ГЭ ставится при незначительных нарушениях в структуре эндометрия в пролиферативной фазе менструального цикла [3, 4]. Так, при ановуляторном цикле в ответ на эстрогенную стимуляцию могут возникать фокальные изменения архитектоники желез. Это не должно быть основанием для установления диагноза ГЭ. Диагноз ПГЭ можно считать обоснованным только в том случае, если изменения структуры желез имеют диффузный характер.

Часто ошибки при диагностике ГЭ возникают по причине наличия полипов. В их структуре могут определяться фокусы гиперплазированных желез, встречаются реснитчатые клетки, участки плоскоклеточной метаплазии. Однако эти изменения не связаны с эстрогенным влиянием. Полип — это локальное патологическое образование, окруженное нормальным

эндометрием. Уплотненная строма, толстостенные кровеносные сосуды помогают в установлении правильного диагноза. Ошибки возникают чаще всего из-за недостаточного количества ткани, полученной при выполнении биопсии. Во всех сомнительных случаях следует провести повторную биопсию, выскабливание под контролем гистероскопии и установить точный диагноз [2].

АГЭ следует дифференцировать и с ЭИК. Высокой специфичностью при диагностике ЭИК, так же как и при диагностике серозного РЭ, является иммуногистохимическое определение протеина p53 [9].

ГЭ без атипии (как ПГЭ, так и СГЭ) чаще всего представляет ограниченный по времени процесс, отклонение от физиологического состояния и может самостоятельно подвергнуться обратному развитию, т. е. восстановиться в нормальную структуру. АГЭ отличается выраженной тенденцией развиваться в ВАКЭ. Длительное наблюдение за пациентками с ГЭ позволило установить, что у 80 % больных ПГЭ и СГЭ (суммарно) подвергаются обратному развитию, а у 1 % пациенток с ПГЭ и 3 % — с СГЭ отмечено прогрессирование процесса вплоть до развития ВАКЭ.

При АГЭ также возможно обратное развитие у 60 % больных, однако при этом всегда остается неясным, имеет ли место истинная регрессия АГЭ или при предшествовавшем выскабливании (или аспирационной биопсии) очаг АГЭ был полностью удален, а новый очаг еще не успел сформироваться. Тем не менее необходимо осознавать, что те причины, которые привели к возникновению АГЭ, в результате выскабливания не были устранены и процесс может возобновиться. Риск прогрессирования АГЭ в ВАКЭ значительно выше, чем при ГЭ без атипии. По данным R. Kurman и H. Norris [5], из 170 наблюдений без лечения (но с регулярными контрольными выскабливаниями) прогрессирование в рак зарегистрировано у 2 % больных при ГЭ без атипии и у 23% — с атипией.

### Диагностика

Единственным убедительным доказательством наличия ГЭ служит гистологическое исследование. Для точной диагностики ГЭ и дифференциальной диагностики между ГЭ и РЭ важным условием является получение достаточного количества ткани, что осуществимо с помощью диагностического выскабливания или аспирационной биопсии эндометрия. Однако и неинвазивные методы (ультразвуковое — УЗИ и цитологическое исследования), и малоинвазивные (амбулаторная гистероскопия) широко обсуждаются для оценки их роли в практической работе.

Для диагностики патологических изменений эндометрия широкое применение имеет трансвагинальное УЗИ (ТВУЗИ). На приборах с серой шкалой удается четко определять размеры так называемого М-эха,

отображающего эндометрий. Однако ни увеличение М-эха, ни признаки неоднородности его структуры не позволяют достоверно определить характер патологических изменений эндометрия в пременопаузальном периоде, так как физиологические изменения эндометрия в течение менструального цикла довольно значительные. По данным М. Emoto et al. [10], средняя толщина М-эха в норме равнялась 16,2 мм, а при ГЭ — 18,7 мм. Как видно, эта разница несущественна, тогда как в постменопаузе эндометрий в норме тонкий, и всякое его увеличение в сочетании с кровянистыми выделениями или без таковых должно явиться поводом для проведения морфологического исследования. Последнее утверждение было подвергнуто сомнениям в результате метаанализа, выполненного W. Wolfman et al. [11]. Авторы изучили материалы публикаций, вышедших в период с 1970 по 2009 г., о результатах обследования женщин в постменопаузе без аномальных маточных кровотечений, у которых при УЗИ было обнаружено утолщение эндометрия (М-эха). Были оценены полезность (выявление патологии), вредность (беспокойство, болезненность, возможность развития осложнений) и стоимость для системы здравоохранения диагностического выскабливания (биопсии). Авторы пришли к выводу о том, что применение инвазивных методов исследования только на основании увеличения М-эха является излишней (неоправданной) процедурой.

Негативные данные УЗИ в отношении ГЭ и РЭ, т. е. когда М-эхо имеет линейную форму, однородную структуру и толщину не более 4–5 мм, позволяют с высокой достоверностью исключить ГЭ и РЭ и не выполнять биопсию эндометрия при отсутствии и факторов риска [6, 8, 9]. Обнадешивающие результаты в аспекте дифференциальной диагностики между ГЭ и РЭ дает использование цветового и спектрального доплеровского исследования [12–14].

При цитологическом исследовании материала, полученного непосредственно из полости матки, точность выявления РЭ и доброкачественных гиперпластических изменений значительно повышается по сравнению с таковой при материале, взятом из влажных мазков [15]. Более чем 30-летний опыт применения аспирационного цитологического исследования как первого метода диагностики при аномальных маточных кровотечениях (> 20 тыс. больных) свидетельствует о том, что у 65 % больных РЭ результаты такого исследования являются абсолютно специфичными для данного вида рака, а у 20 % — подозрительными на него. Пациентки, у которых РЭ был установлен цитологически, подлежат госпитализации в онкологический стационар для лечения. Несмотря на то что получение аспирата из полости матки является инвазивным методом, травматизация тканей при этом минимальна, что отвечает принципам абластики. Для стандартизации заключений по цитоло-

гическим препаратам рекомендована классификация патологических изменений эндометрия ВОЗ, включающая 4 категории: атрофичный эндометрий, гиперплазия без атипии, гиперплазия с атипией, аденокарцинома. Однако точный диагноз ГЭ может быть поставлен только на основании гистологического исследования. Диагностическое выскабливание или биопсия эндометрия должны быть проведены до назначения гормонотерапии, так как после гормонотерапии или на фоне ее проведения в эндометрии могут возникнуть изменения, затрудняющие правильную диагностику. С позиции материальных затрат амбулаторная биопсия эндометрия имеет преимущества перед традиционным диагностическим выскабливанием. Однако следует учитывать, что наиболее распространенный метод биопсии с помощью Pipelle характеризуется неодинаковой надежностью при различных патологических изменениях эндометрия. Так, при РЭ убедительный диагноз устанавливается в 97–99 % случаев, в то время как при ГЭ — в 67–82 % [16, 17]. В тех случаях, когда при аспирационной биопсии с помощью Pipelle получено недостаточное количество материала или интерпретация данных гистологического исследования вызывает сомнения, следует выполнять диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии (ГС).

В последние годы, наряду с УЗИ, активно внедряется в практику амбулаторная ГС для визуальной оценки состояния полости матки. При этом исследовании ГЭ характеризуется множеством признаков: неравномерная регенерация, избыточная васкуляризация, кровоточащие, некротические участки, неравномерное утолщение слизистой, полиповидные структуры [16]. Несмотря на важность дополнительных данных о состоянии эндометрия, полученных с помощью амбулаторной ГС, пока еще рано уверенно рекомендовать использование этого метода в схеме обследования больных. Можно лишь утверждать, что полезность ГС несомненна при полипах эндометрия, но для дифференциальной диагностики РЭ и ГЭ этот метод малоэффективен. Даже при выполнении биопсии эндометрия под контролем ГС нельзя полностью исключить РЭ. В связи с возможностью диссеминации РЭ при проведении ГС при обследовании больных с подозрением на РЭ или ГЭ вначале целесообразнее использовать аспирационную биопсию эндометрия, которую выполняют в условиях пониженного давления в полости матки, и только при ее отрицательных данных — осуществлять ГС с прицельной биопсией. При этом в ходе проведения исследования важно не создавать высокого давления жидкости в полости матки.

### Лечебная тактика при ГЭ

Диагноз железистой (железисто-кистозной) ГЭ устанавливается, как правило, при диагностическом выскабливании матки, выполненном по поводу аномальных кровянистых выделений (от скудных мажу-

щихся выделений до кровотечения) либо нарушения менструального цикла у женщин, которые обследуются в связи с бесплодием. Лечебная тактика при ГЭ у пациенток детородного возраста заключается прежде всего в профилактике ациклических кровотечений. Методика лечения подробно описана в соответствующих руководствах. Цель терапии — лечение не ГЭ как таковой, а тех клинических проявлений, которые ей сопутствуют. Сам по себе морфологический субстрат ГЭ, особенно ее очаговых форм, чаще всего представляет транзиторный процесс. Выскабливание полости матки, особенно под контролем гистероскопии, является эффективным лечебным мероприятием.

У женщин в климактерическом периоде и в постменопаузе на фоне эндометрия переходного типа с выраженными признаками атрофии могут быть обнаружены отдельные фокусы гиперплазированных, а чаще — просто кистозно-расширенных и выстланных низким кубическим эпителием желез без признаков пролиферации. К сожалению, на практике такие находки нередко служат основанием для постановки клинического диагноза «железистая ГЭ» со всеми вытекающими отсюда последствиями: длительная прогестинотерапия и повторные диагностические выскабливания.

Очаги СГЭ у большинства пациенток могут редуцироваться или не возникать вновь, в случае если они были удалены в процессе выскабливания матки. Обнаружение очагов СГЭ при контрольном выскабливании через 4–6 мес, как это рекомендуется, означает

либо рост оставшихся после выскабливания очагов, либо их повторное возникновение. Это же утверждение вполне уместно и по отношению к тем больным, которым было проведено гормональное лечение, а именно: отсутствие СГЭ при контрольном выскабливании не доказывает эффективность проведенной гормонотерапии. Однако у части пациенток существует риск рецидивирования и прогрессирования очагов СГЭ в направлении малигнизации. В связи с этим независимо от клинической симптоматики больным при этих изменениях следует проводить плановые контрольные исследования эндометрия.

При АГЭ показано хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками, так как имеется риск нераспознанного РЭ. По данным E. Suh-Burgmann et al. [18], РЭ после операции был выявлен у 30 % больных с дооперационным диагнозом АГЭ, установленным при диагностическом выскабливании биопсии эндометрия, и у 45 % — при выполнении амбулаторной биопсии эндометрия. По-видимому, есть смысл обсудить вопрос о целесообразности повторного исследования эндометрия (диагностическое выскабливание под контролем ГС) до операции, по крайней мере, у части больных. При подтвержденном диагнозе АГЭ или ее отсутствии вопрос о применении ГС может быть пересмотрен в зависимости от возраста и общесоматического состояния больной. При выявлении РЭ могут потребоваться дополнительные исследования для определения степени распространенности опухоли.

### ЛИТЕРАТУРА

- Sivridios E., Giatromanolaki A. The endometrial hyperplasias revisited. *Virch Arch* 2008;453:223–31.
- Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия. *Практ онкол* 2004;5(1):9–15.
- Перельмутер В.М. Морфологические изменения эндометрия при гиперплазии и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии. *Сиб онкол журн* 2008; 5(29):5–10.
- Кондриков Н.И., Силакова А.В. Гиперпластические изменения и предраковые состояния эндометрия: вопросы терминологии и классификации. *Арх патол* 2010;72(1):60–2.
- Kurman R.J., Norris H.J. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer* 1982;49:2547–57.
- Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J. The behavior of endometrial hyperplasia: A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403–12.
- Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Лечение атипической гиперплазии эндометрия. *Практ онкол* 2004;5(1):52–9.
- Wheeler D., Bell K., Kurman R.J., Sherman M. Minimal uteri serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 2000;24:797–806.
- Zheng W., Khurana R., Farahmand S. et al. p53 immunostaining as a significant adjunct diagnostic method for uterine surface carcinoma: precursor of uterine papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1463–73.
- Emoto M., Tamura R., Shiota K. et al. Clinical usefulness of color Doppler ultrasound in patients with endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer* 2002;94(3):700–6.
- Wolfman W., Leviant N., Heywood M. et al. Asymptomatic endometrial thickening. *J Obstet Gynaecol Cancer* 2009;32(10):990–9.
- Fleischner A., Wheeler J., Lindsay I. et al. An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial disease in postmenopausal women without symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(2):70–5.
- Ампилогова Э.Р. Оптимизация неинвазивной диагностики гиперпластических процессов и рака эндометрия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
- Wilailak S., Jurapinyo M., Theppisai U. Transvaginal Doppler sonography: is there a role this modality in evaluation of women with postmenopausal bleeding? *Maturitas* 2005;50(2):111–6.
- Табакман Ю.Ю. Рак эндометрия. М., 2009; с. 32–46.
- Arslan S., Gokmen O., Yuncay O. The office hysteroscopic evaluation of postmenopausal patients. *Arh Gynecol Obstet* 2004;270(1):31–3.
- Eslandabese D., Greenwood P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. *J Obstet Gynaecol* 2005;25(1):32–4.
- Suh-Burgmann E., Hung Y., Armstrong M. Complex atypical endometrial hyperplasia. The risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilatation and curettage. *Obstet Gynaecol* 2009;114:523–9.

## Активность протеасом и их субъединичный состав при гиперпластических процессах и раке эндометрия

Л.В. Спирина<sup>1</sup>, И.В. Кондакова<sup>1</sup>, Л.А. Коломиец<sup>1</sup>, А.Л. Чернышова<sup>1</sup>,  
 О.Н. Асадчикова<sup>1</sup>, Н.П. Шарова<sup>2</sup>, В.Д. Коваль<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН;

<sup>2</sup>Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва

Контакты: Людмила Викторовна Спирина [SpirinaLV@oncology.tomsk.ru](mailto:SpirinaLV@oncology.tomsk.ru)

При гиперпластических процессах эндометрия изменения тотальной активности протеасом не зарегистрировано, однако происходит увеличение активности пула 26S протеасом по сравнению с таковой при нормальном эпителии. Развитие рака эндометрия связано с повышением тотальной активности протеасом и активности пулов 26S и 20S протеасом. Изменение активности протеасом связано со снижением экспрессии  $\alpha 1\alpha 2\alpha 3\alpha 5\alpha 6\alpha 7$ -субъединиц протеасом и увеличением содержания LMP2, LMP7 и PA28 $\beta$ -субъединиц протеасом по сравнению с этими показателями при неизменной ткани эндометрия. Наблюдалось снижение содержания субъединиц протеасом  $\alpha 1\alpha 2\alpha 3\alpha 5\alpha 6\alpha 7$  при II стадии злокачественного процесса по сравнению с их количеством при I стадии.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, гиперпластические процессы эндометрия, активность протеасом, субъединичный состав

### Proteasome activity and subunit composition in endometrial hyperplasia and cancer

L.V. Spirina<sup>1</sup>, I.V. Kondakova<sup>1</sup>, L.A. Kolomiets<sup>1</sup>, A.L. Chernysova<sup>1</sup>,  
 O.N. Asadchikova<sup>1</sup>, N.P. Sharova<sup>2</sup>, V.D. Koval<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Centre, SB RAMS;

<sup>2</sup>N.K. Koltzov Institute of Developmental Biology RAS, Moscow

In endometrial hyperplasia the total proteasome activity was not changed however the 26S proteasome activity was increased in comparison with the normal tissues. In endometrial cancer the high total proteasome activity and activities of 26S and 20S proteasomes were revealed. The changes in proteasome activities were correlated with the decreased content of  $\alpha 1\alpha 2\alpha 3\alpha 5\alpha 6\alpha 7$  proteasome subunits and increased contents of LMP2, LMP7 and PA28 $\beta$  proteasome subunits compared to that in nonaltered tissues. Low content of  $\alpha 1\alpha 2\alpha 3\alpha 5\alpha 6\alpha 7$  proteasome subunits was revealed at the second stage of cancer patients in comparison with that at the first stage.

**Key words:** endometrial hyperplasia, endometrial cancer, proteasome activity, proteasome subunit

#### Введение

Гиперплазию эндометрия рассматривают в качестве одного из факторов риска развития рака эндометрия (РЭ) [1, 2]. В возникновении этих патологических процессов большое значение имеют как системные нарушения гормонального обмена в организме в целом, так и местные изменения тканевого метаболизма органа-мишени. На локальном уровне одним из основных механизмов регуляции опухолевого роста является комплекс протеаз, их ингибиторов, активаторов и рецепторов, принимающих участие в метастазировании и инвазивном росте злокачественных клеток [3, 4].

Ферменты внутриклеточной деградации белков — протеасомы — играют значительную роль в онкогенезе. Они представлены 2 пулами: 26S и 20S. Пул 26S протеасом осуществляет специфическую деградацию белков и пептидов в клетке. Протеасомы 20S разрушают аномальные и короткоживущие пептиды [5, 6]. Субъединичный состав протеасом также имеет большое значение. Выявлено, что в процессе канцерогене-

за происходит замена конститутивных субъединиц протеасом на иммунные (LMP2, LMP7, PA28 $\beta$ ) с изменением активности мультикаталитического ферментативного комплекса [7, 8].

При развитии РЭ зарегистрировано изменение тотальной активности протеасом [9]. Кроме того, в экспериментальных условиях показана апоптотическая гибель раковых клеток эндометрия при применении ингибитора протеасом бортезомиба [10]. Однако данных об активности протеасом, пулов 26S и 20S протеасом и их субъединичном составе при гиперпластических процессах и РЭ недостаточно.

**Цель исследования** — сравнительное изучение активности протеасом и их субъединичного состава в нормальной, гиперплазированной и злокачественной тканях эндометрия.

#### Материалы и методы

В соответствии с Международной классификацией морфологического состояния эндометрия, основанного на структурных и цитологических изменениях

(ВОЗ, 1994) и Международной классификацией РЭ FIGO (ВОЗ, 1992) и TNM (ВОЗ, 1998) были сформированы 3 клинические группы. Первую группу составили 33 пациентки с морфологически верифицированным диагнозом РЭ I–II стадии (средний возраст  $57,6 \pm 2,0$  года). У 26 пациенток была верифицирована I стадия заболевания и у 7 — II. Объемы диагностики и лечения больных РЭ соответствовали рекомендуемым алгоритмам объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований, утвержденных Министерством здравоохранения и социального развития РФ. Во 2-ю группу вошли 16 пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия (средний возраст  $52,6 \pm 9,6$  года). Все больные с гиперпластическими процессами в эндометрии получали либо гормональное, либо хирургическое органосохраняющее лечение. Третья группа была представлена 6 пациентками, не имевшими патологии эндометрия (средний возраст  $50,0 \pm 1,2$  года). Материал исследования составили послеоперационные образцы ткани эндометрия. В случае РЭ материалом исследования были опухолевая и гистологически неизменная ткани, находящиеся на расстоянии  $\geq 1$  см от границы опухолей. После взятия образцы ткани замораживали и хранили при температуре  $-80^\circ\text{C}$ .

**Получение осветленных гомогенатов.** Замороженную ткань (100 мг) гомогенизировали в жидком азоте, затем ресуспендировали в 300 мкл 50 мМ трис-НСI-буфера (рН = 7,5), содержащего 2 мМ АТФ, 5 мМ хлорида магния, 1 мМ дитиотреитола, 1 мМ ЭДТА и 100 мМ хлорида натрия. Гомогенат центрифугировали 60 мин при 10 000 г и температуре  $4^\circ\text{C}$ .

**Фракционирование протеасом.** Все процедуры проводили при температуре  $4^\circ\text{C}$ . Белки осветленных гомогенатов фракционировали с помощью сульфата аммония в 2 этапа. Фракцию, обогащенную 26S-протеасомами, получали добавлением сульфата аммония до 40 % насыщения, фракцию 20S-протеасом — добавлением сульфата аммония до 70 % насыщения [11].

**Определение активности протеасом.** Активность тотального пула протеасом, содержащего формы 26S и 20S, определяли в осветленных гомогенатах опухолевых и неизменных тканей по гидролизу флуорогенного олигопептида Suc-LLVY-AMC, утилизирующегося химотрипсиноподобными центрами протеасом [12]. Реакционная смесь для определения активности тотального пула протеасом и пула 26S протеасом содержала 20 мМ Tris-НСI (рН 7,5), 1 мМ дитиотреитола, 30 мкМ Suc-LLVY-AMC, 5 мМ  $\text{MgCl}_2$  и 1 мМ АТФ. Реакционная смесь для определения активности пула 20S протеасом имела такой же состав за исключением  $\text{MgCl}_2$  и АТФ. Реакцию проводили при температуре  $37^\circ\text{C}$  в течение 20 мин. Образовавшийся продукт регистрировали на флуориметре Hitachi-850 (Япония) при длине волны возбуждения 380 нм

и эмиссии 440 нм. За единицу активности протеасом принимали количество фермента, при котором гидролизуется 1 нмоль Suc-LLVY-AMC в течение 1 мин. Удельную активность протеасом выражали в единицах активности на 1 мг белка. Содержание белка устанавливали по методу Лоури.

**Электрофорез.** Электрофорез проводили по Laemmli в 13 % полиакриламидном геле. Пробы наносили в буфере, содержащем 0,0625 М трис-НСI (рН 6,8), 2 % SDS, 5 % 2-меркаптоэтанол, 10 % глицерин, 0,01 % бромфеноловый синий.

**Вестерн-блоттинг.** После электрофореза белков осветленных гомогенатов в 13 % полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия осуществляли перенос полипептидов на нитроцеллюлозную мембрану Hybond ECL (Amersham, США). Мембрану инкубировали в течение 2 ч при температуре  $20^\circ\text{C}$  в буфере TNT, содержащем 10 мМ Tris-НСI (рН 7,5), 150 мМ NaCl, 0,1 % Tween-20. Затем мембрану инкубировали в том же буфере, содержащем 5 % обезжиренное молоко и моноклональные антитела к субъединицам  $\alpha 1\alpha 2\alpha 3\alpha 5\alpha 6\alpha 7$ , LMP7, Rpt6 и поликлональные антитела к субъединицам LMP2 и P A28 $\beta$  протеасом в разведении 1:2500, отмывали несколько раз буфером TNT и инкубировали в течение 1 ч в буфере TNT с 5 % обезжиренным молоком и антителами к IgG мыши, конъюгированными с пероксидазой, в разведении 1:10 000. После отмывки мембрану подвергали стандартной обработке системой хемилюминесцентной детекции белков (Amersham, США). Плотность полос была определена с помощью стандартной компьютерной программы Image J. Результаты выражали в процентах от содержания субъединиц протеасом в неизменной ткани, где за 100 % брали содержание субъединиц протеасом в неизменной ткани.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета статистических программ Statistica 6.0. Значимость различий исследовали при помощи непараметрического критерия Манна—Уитни. В таблицах все результаты были представлены как  $m \pm M$ , где  $m$  — среднее выборочное,  $M$  — ошибка среднего.

## Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования было выявлено, что химотрипсиноподобная тотальная активность протеасом связана с прогрессией патологии эндометрия (табл. 1). При развитии гиперплазии эндометрия происходит увеличение активности 26S протеасом в 1,8 раза по сравнению с таковой при нормальном эндометрии без атипии. В ткани РЭ наблюдалось увеличение тотальной активности протеасом в 4,4, активности пула 26S протеасом — в 2,9 и пула 20S протеасом — в 3,2 раза в сравнении с этими показателями в нормальной ткани. Вероятно, при увеличенной про-

Таблица 1. Активность протеасом в нормальной, гиперплазированной и злокачественной тканях эндометрия

Ткань	Число больных	Тотальная активность протеасом, $\times 10^3$ Ед/мг белка	Активность пула 26S, $\times 10^3$ Ед/мг белка	Активность пула 20S, $\times 10^3$ Ед/мг белка
Нормальный эндометрий	6	34,7 $\pm$ 4,4	12,2 $\pm$ 2,1	28,7 $\pm$ 2,0
Гиперплазия эндометрия	15	44,2 $\pm$ 7,0	29,4 $\pm$ 3,5*	42,1 $\pm$ 4,6
Неизменная ткань больных РЭ	31	50,2 $\pm$ 5,3	22,2 $\pm$ 2,2*	43,0 $\pm$ 4,7
Опухолевая ткань больных РЭ	33	151,5 $\pm$ 29,6*, **,***	36,2 $\pm$ 6,0*, ***,***	93,8 $\pm$ 5,4*, **,***

\* Значимость различий по сравнению с нормальной тканью эндометрия ( $p < 0,05$ );

\*\* значимость различий по сравнению с гиперплазией эндометрия ( $p < 0,05$ );

\*\*\* значимость различий по сравнению с неизменной тканью больных РЭ ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2. Субъединичный состав протеасом в ткани больных РЭ

Показатель	Число больных	Процентное содержание по сравнению с неизменной тканью
$\alpha 1\alpha 2\alpha 3\alpha 4\alpha 5\alpha 6\alpha 7$	27	79,9 $\pm$ 5,1*
LMP7	27	149,0 $\pm$ 12,3*
LMP2	27	191,6 $\pm$ 22,5*
PA28B	27	133,7 $\pm$ 11,5*
Rpt6	27	124,6 $\pm$ 13,0

\* Значимость различий по сравнению с неизменной тканью больных РЭ ( $p < 0,05$ ).

лиферации в гиперплазированном и малигнизированном эпителии эндометрия происходит активация и накопление метаболически активных веществ и ростовых факторов, что приводит, в свою очередь, к усилению процессов их деградации.

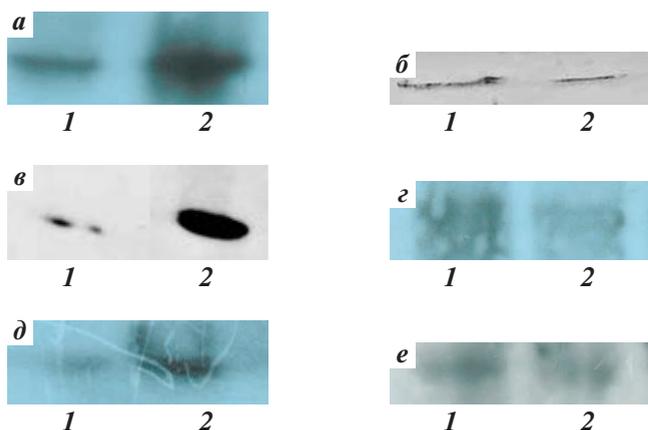
Окружающая неизменная ткань больных РЭ также претерпевает изменения. В ней отмечается увеличение химотрипсиноподобной активности 26S-протеасом в 2,2 раза по сравнению с таковой в группе пациенток, не имевших патологии эндометрия. Известно, что в процессе канцерогенеза нормальная окружающая ткань начинает приобретать молекулярно-генетические свойства, способствующие прогрессии и росту опухоли [13, 14]. Вероятно, увеличение активности 26S-протеасом является важным показателем, характеризующим функциональную активность ткани.

Таким образом, при РЭ наблюдалось изменение тотальной активности протеасом и активности пула 20S протеасом по сравнению с данными показателями при гиперплазии. Установлено, что тотальная активность

и активность пула 20S увеличивались в 3,4 и 2,2 раза соответственно по сравнению с активностью ферментов при гиперплазии. Полученные данные еще раз подтверждают факт усиления протеолиза при малигнизации эндометрия.

Известно, что изменения в активности протеасомной системы внутриклеточной деградации белков связаны с ее субъединичным составом [15]. Содержание субъединиц  $\alpha 1\alpha 2\alpha 3\alpha 5\alpha 6\alpha 7$ , Rpt6, PA28B и иммунных субъединиц LMP2, LMP7 исследовали с помощью вестерн-блоттинга с применением специфических антител (см. рисунок). При изучении субъединичного состава протеасом в ткани РЭ обнаружено снижение содержания  $\alpha 1\alpha 2\alpha 3\alpha 5\alpha 6\alpha 7$ -субъединиц протеасом в ткани опухоли на 20,1 % и увеличение содержания PA28B на 33,7 % по сравнению с неизменной тканью, в то время как содержание АТФ-зависимой субъединицы протеасом Rpt6 достоверно не изменялось (табл. 2). Содержание иммунных субъединиц протеасом LMP7 увеличивалось на 49 %, LMP2 — на 91 % в опухолевой ткани по сравнению с их концентрацией в неизменной окружающей ткани. Установлено, что появление в составе протеасом иммунных субъединиц приводит к увеличению активности ферментов [7]. Вероятно, увеличение содержания в составе протеасом исследованных нами иммунных субъединиц связано с повышением активности протеасом и их пулов.

При изучении показателей внутриклеточного протеолиза в группах больных в зависимости от стадии заболевания выявлено снижение экспрессии  $\alpha 1\alpha 2\alpha 3\alpha 5\alpha 6\alpha 7$ -субъединиц протеасом в ткани опухоли пациенток со II стадией заболевания на 18,7 % по сравнению с таковым у больных I стадии (63,0  $\pm$  8,8 %). Обнаруженная связь содержания конститутивных протеасом со стадией заболевания имеет важное практическое значение и требует проведения дальнейших исследований.



Экспрессия субъединиц протеасом в опухоли (1) и неизменной (2) ткани при РЭ: а – экспрессия  $\alpha 1\alpha 2\alpha 3\alpha 5\alpha 6\alpha 7$ ; б – LMP7; в – LMP2; г – PA28 $\beta$ ; д – Rpt6; е –  $\beta$ -актина

Таким образом, активность протеасом ассоциирована с патологическими изменениями в ткани РЭ. При наличии гиперплазии эндометрия происходит увеличение активности пула 26S протеасом, осуществляющего энергозависимый специфический гидролиз белков, что свидетельствует о формировании дисба-

ланса внутриклеточного протеолиза. Развитие РЭ связано с повышением тотальной активности протеасом, пулов 26S и 20S протеасом. Возрастание роли пула 20S протеасом при злокачественных процессах, характеризующихся высокой интенсивностью метаболических и пролиферативных процессов, вероятно, обусловлено необходимостью расщепления таких короткоживущих молекул, как регуляторы клеточного цикла, апоптоза и др. Изменение активности протеасом связано со снижением экспрессии  $\alpha 1\alpha 2\alpha 3\alpha 5\alpha 6\alpha 7$ -субъединиц и увеличением содержания LMP2, LMP7 и PA28 $\beta$ -субъединиц протеасом.

### Выводы

Полученные данные свидетельствуют об особенностях функционирования протеасом в гиперплазированном и малигнизированном эндометрии с наибольшей степенью выраженности изменений в ткани злокачественных опухолей. Таким образом, протеасомы играют важную роль в патогенезе гиперпластических процессов и РЭ, и в дальнейшем их можно рассматривать в качестве возможных молекулярных маркеров злокачественного процесса и мишеней для таргетной терапии опухолей данной локализации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия. *Практ онкол* 2004;5(1):9–15.
2. Lacey J.V.Jr., Sherman M.E., Ronnet B.M. et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010; 28(5):788–92.
3. Спирина Л.В., Кондакова И.В. Роль внутриклеточного специфического протеолиза в онкогенезе. *Вопр онкол* 2008; (6):690–4.
4. Sharova N., Zakharova L. Multiple forms of proteasomes and their role in tumor fate. *Recent patents on endocrine. Metabol Immun Drug Discov* 2008;2(3):152–61.
5. Ротанова Т.В., Мельников Э.Э. АТФ-зависимые протеиназы и протеолитические комплексы внутриклеточной деградации белков. *Биомед химия* 2008;54(5):512–30.
6. Emmerich N.P.N., Nussbaum A.K., Stevanovic S. et al. The human 26S and 20S proteasomes generate overlapping but different sets of peptide fragments from a model protein substrate. *J Biol Chem* 2000;275:21140–8.
7. Almond J.B., Cohen G.M. The proteasome; a novel target for cancer chemotherapy. *Leukemia* 2002;16:433–43.
8. Fuchs D., Berges C., Opelz G. et al. Increased expression and altered subunit composition of proteasomes induced by continuous proteasome inhibition establish apoptosis resistance and hyperproliferation of Burkitt lymphoma cells. *J Cell Biochem* 2008;103(1):270–83.
9. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. и др. Активности протеасом в тканях злокачественных опухолей различных локализаций. *Сиб онкол журн* 2009;(5):49–52.
10. Dolcet X., Llobet D., Encinas M. et al. Proteasome inhibitors induce death but activate NF- $\kappa$ B on endometrial carcinoma cell lines and primary culture explants. *J Biol Chemistry* 2006;281:22118–30.
11. Абрамова Е.Б., Астахова Т.М., Ерохов П.А., Шарова Н.П. Множественность форм протеасомы и некоторые подходы к их разделению. *Изв РАН Сер биол* 2006;(2):150–6.
12. Ben-Shahar S., Komlos A., Nadav E. et al. 26S proteasome-mediated production of an authentic major histocompatibility class I-restricted epitope from an intact protein substrate. *J Biol Chem* 1999;274(31):21963–72.
13. Ghersi G. Roles of molecules involved in epithelial/mesenchymal transition during angiogenesis. *Front Biosci* 2008;1(13):2335–55.
14. Heaphy C.M., Griffith J.K., Bisoffi M. Mammary field cancerization: molecular evidence and clinical importance. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118(2):229–39.
15. Arlt A., Bauer I., Schafmayer C. et al. Increased proteasome subunit protein expression and proteasome activity in colon cancer relate to an enhanced activation of nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2). *Oncogene* 2009;28:3983–96.

## Клинико-морфологические особенности стероидно-клеточных опухолей яичников

Е.В. Черепанова, К.П. Лактионов, О.А. Анурова, А.И. Зотиков

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Екатерина Викторовна Черепанова katerinotchka-k@rambler.ru

Стероидно-клеточные опухоли яичников — редкие, необычные новообразования. Единой тактики ведения пациенток с данной патологией в настоящее время не существует. В статье представлен обзор литературы, касающийся клинико-морфологических характеристик, прогностических факторов, диагностики и особенностей лечения больных со стероидно-клеточными опухолями яичников.

**Ключевые слова:** стероидно-клеточные опухоли яичников, вирилизация, гормонопродуцирующие опухоли

### The clinical and morphological features of ovarian steroid cell tumors

E.V. Cherepanova, K.P. Laktionov, O.A. Anurova, A.I. Zotikov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Ovarian steroid cell tumors are rare, unusual neoplasms. There is now no unified management tactics for patients with this pathology. The paper reviews the literature on the clinical and morphological characteristics, prognostic factors, diagnosis, and treatment in patients with ovarian steroid cell tumors.

**Key words:** ovarian steroid cell tumors, virilization, hormone-producing tumors

Стероидно-клеточные опухоли яичников — это редкие новообразования стромы и/или полового тяжа, составляющие 0,1% всех опухолей яичников [1]. Они состоят всецело или преимущественно (>90%) из клеток, похожих на клетки, секретирующие стероидные гормоны [2]. Впервые гистопатологический термин «стероидно-клеточная опухоль яичника» был предложен в 1979 г. М.С. Hayes и R.E. Scully. До этого данные опухоли назывались липидно-клеточными или липоидно-клеточными, так как полагали, что в опухолевых клетках содержится большое количество липидов. Однако в 25% случаев отмечается незначительное содержание липидов либо их полное отсутствие. В связи с этим Всемирной организацией здравоохранения был принят термин «стероидно-клеточная опухоль», который отражает как морфологические признаки неопластических клеток, так и их способность к синтезу стероидных гормонов [1–5].

В литературе можно встретить и другие синонимы этих опухолей — аденоподобная опухоль, маскулиновобластома, лютеома, гипернефроидная опухоль и опухоль добавочного надпочечника, которые отражают возможный источник происхождения из зачатков надпочечников, мигрировавших в малый таз вместе с яичниками. Эти выводы были сделаны на основании наличия в опухолевой ткани мРНК P450c21 и P450c11, характерных для тканей надпочечникового происхождения. Существует и другая теория, согласно которой стероидно-клеточные опухоли возникают из стромы яичника. Однако как надпочечниковые, так и яичнико-

вые стероиднопродуцирующие клетки образуются из клеток примитивной мезенхимы, и когда клетки становятся неопластическими, описанные гены становятся функциональными в результате последовательной активации ферментных систем. Таким образом, опухоли яичников могут обладать свойствами, характерными для опухолей коры надпочечников [6–8].

Стероидно-клеточные опухоли яичников чаще встречаются у пациенток репродуктивного возраста, главным образом в III–IV декадах жизни, и крайне редко — у женщин в постменопаузе и детей [9]. Клиническая картина в основном обусловлена гормональной активностью данных новообразований. В 75–90% случаев отмечают симптомы вирилизации, которые связаны с избыточным уровнем андрогенов: огрубление голоса, атрофия молочных желез, гирсутизм, увеличение мышечной массы, бесплодие и клитеромегалия. Признаки эстрогенной манифестации в виде менометроррагий, гиперплазии эндометрия или изо-сексуального преждевременного полового созревания наблюдаются в 6–23%, а клиника синдрома Кушинга — в 5–10% случаев. В редких случаях стероидно-клеточные опухоли проявляются вздутием живота или дискомфортом и болью в этой области. В литературе описаны также случаи ренинсекретирующих опухолей, сопровождающихся вторичной полицитемией. Имеются данные и о редких сочетаниях вирилизации с гипотиреозом и вторичной гиперлипидемией или эритроцитозом, гиперкальциемией, асцитом и секрецией альдостерона, а S.A. Mastrolia et al. [10] описыва-

ют случай стероидно-клеточной опухоли, сопровождающейся повышенным уровнем СА-125 [3, 10–15].

Стероидно-клеточные опухоли подразделяют на 3 подтипа в зависимости от клеточного источника: стромальная лютеома, опухоль из клеток Лейдига и стероидно-клеточная опухоль без определенной специфики. Последний вариант — самый распространенный и составляет 60 % случаев. Стромальная лютеома — это, как правило, небольшое образование, ограниченное стромой яичника и не содержащее кристаллов Рейнке, которые представляют округлые эозинофильные образования. Основной контингент пациенток с данной патологией — женщины в постменопаузе. Для стромальных лютеом более характерна секреция эстрогенов. Опухоль из клеток Лейдига состоит из клеток Лейдига с наличием кристаллов Рейнке. Средний возраст пациенток с данной патологией составляет 58 лет, однако эти опухоли могут развиваться и у молодых женщин и детей. В зависимости от локализации данные новообразования подразделяют на хилюсно-клеточные и нехилюсные. Так, опухоли из клеток Лейдига хилюсно-клеточного типа возникают в области ворот яичника, а нехилюсные исходят из его стромы. Стероидно-клеточные опухоли без определенной специфики включают случаи крупных стромальных лютеом или опухолей из клеток Лейдига, в которых не выявляются кристаллы Рейнке. Стромальная лютеома и опухоль из клеток Лейдига — это доброкачественные новообразования, в то время как 25–43 % стероидно-клеточных опухолей без определенной специфики являются клинически злокачественными [5, 9, 16].

Макроскопически стероидно-клеточные опухоли обычно солидные, иногда дольчатые, хорошо отграниченные, односторонние (двусторонние — в 5–6 % наблюдений) образования желтого, красноватого или коричневого цвета, участки некроза и кровоизлияний редки, размеры варьируют от 0,5 до 45 см в диаметре. При морфологическом исследовании установлено, что стромальная лютеома состоит из лютеинизированных стромальных клеток, которые чаще всего расположены диффузно, но могут формировать гнезда или тяжи. Цитоплазма клеток бледная или эозинофильная, ядра умеренные, митозы редки. Большинство случаев связано со стромальным гипертекозом в опухолево-измененном и/или контралатеральном яичнике. Дегенеративные изменения в стромальной лютеоме могут иметь место в результате образования пространств, похожих на сосуды или железы. Не содержит кристаллы Рейнке. Хилюсно-клеточные опухоли из клеток Лейдига состоят из клеток с обильной цитоплазмой, обычно эозинофильной (но может быть и светлой), с большим количеством липидов. Характерно наличие кристаллов Рейнке, которые часто удается выявить только после тщательных исследований; в редких случаях они могут быть многочисленными. Часто встре-

чаются пигмент липофусцин и гиперплазия смежных «нечелюстных» хилюсных клеток с немиелиновыми нервными волокнами. Диагноз хилюсно-клеточной опухоли из клеток Лейдига может быть поставлен и в отсутствие кристаллов Рейнке, только лишь при наличии гиперплазии хилюсных клеток вместе с немиелиновыми нервными волокнами. Митозы редки, иногда встречается ядерная атипия. Нехилюсные опухоли из клеток Лейдига состоят из стероидных клеток без явно выраженных липидов и окружены яичниковой стромой, в которой часто имеется стромальный гипертекоз. Клетки Лейдига содержат кристаллы Рейнке и нередко — пигмент липофусцин. Стероидно-клеточные опухоли без определенной специфики обычно состоят из скоплений полигональных клеток с эозинофильной, гранулярной или вакуолизированной цитоплазмой. Могут встречаться липофусцин, участки кровоизлияний и некрозов, ядерная атипия или значительное количество фигур митоза. При специальном окрашивании в цитоплазме выявляются липиды. Редко в опухоли содержится значительное количество фиброзной стромы [2, 9, 11, 16, 17].

С учетом редкой встречаемости стероидно-клеточных опухолей яичников следует дифференцировать их от новообразований со сходной клинико-морфологической картиной, которые включают богатую липидами опухоль из клеток Сертоли, лютеому беременности и оксифильные варианты ряда других опухолей яичников, такие как струма яичника, светлоклеточная карцинома, карциноид, метастазы меланомы, гепатоцеллюлярного и почечно-клеточного рака [2, 9]. Лютеома беременности представляет собой большое красно-коричневое опухолевидное образование, состоящее из стероидных клеток, которые не содержат липиды. Почти всегда она выявляется во время III триместра беременности у повторнородящих и подвергается инволюции в послеродовом периоде. В половине наблюдений эти образования множественные и в 2/3 — двусторонние. Иногда на основании данных рутинной микроскопии бывает трудно поставить диагноз, и в таких случаях необходимо проведение иммуногистохимического исследования. Так, стромальная лютеома и стероидно-клеточная опухоль без определенной специфики окрашиваются на альфа-ингибин, виментин, цитокератины, а опухоли из клеток Лейдига, помимо этого, могут окрашиваться на актин, CD 68, десмин, эпителиальный мембранный антиген, кальретинин и белок S-100 [2, 4, 9, 18].

Диагностика стероидно-клеточных опухолей яичников основывается на клинических, биохимических и визуализирующих методах исследования. Клиническая диагностика во многом обусловлена гормональной активностью опухолей, которая, как правило, манифестируется вирилизирующими или феминизирующими симптомами. До 80 % вирилизирующих

опухолей яичников определяется при бимануальном ректовагинальном исследовании. В случае непальпируемых новообразований используется трансвагинальное ультразвуковое исследование. Demidov et al. описывают сонографические характеристики 5 случаев опухолей из клеток Лейдига. Все они были солидными, наибольший размер в диаметре не превышал 3 см, а при доплер-исследовании отмечалась умеренная или обильная васкуляризация [19–22].

При распространенном процессе в арсенал диагностических исследований включают компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографию. КТ- и МРТ-характеристики стероидно-клеточных опухолей зависят от количества липидного компонента и фиброзной стромы. Однако при МРТ наблюдается усиленная интенсивность сигнала, отражающая гиперваскуляризацию стероидно-клеточных опухолей. Гипоинтенсивные дольчатые стенки характеризуют наличие липидного компонента. Использование химического отклонения может быть полезным для определения внутриклеточных липидов [23, 24].

В литературе имеются данные о применении в диагностике стероидно-клеточных опухолей сцинтиграфии с  $^{75}\text{Se}$ -селенохолестеролом,  $^{131}\text{I}$ -альдостеролом,  $^{131}\text{I}$ -йодохолестеролом [1, 5]. Опухоли, размеры которых составляют < 2 см, как правило, не выявляются с помощью визуализирующих методов, таких как ультрасонография, КТ или МРТ. В подобных случаях прибегают к селективной венозной катетеризации. Sorensen et al. полагают, что для установления источника гиперандрогении необходима двусторонняя катетеризация яичниковых и надпочечниковых вен, но из-за анатомических сложностей возможность катетеризации всех 4 сосудов составляет только 27–45% [22, 25].

У пациенток с гормонально-активными стероидно-клеточными опухолями следует определять сывороточные уровни тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерона-сульфата, кортизола, которые используют не только с целью установления источника гиперандрогении, но и для осуществления контроля за эффективностью лечения.

Подход к лечению больных с данной патологией должен быть индивидуальным и основываться на данных о стадии заболевания, патоморфологии опухоли и необходимости сохранения фертильности. Основным методом лечения остается хирургическое вмешательство. Для молодых пациенток, заинтересованных в сохранении фертильности, оптимальный объем оперативного вмешательства включает одностороннюю аднексэктомию со срочным гистологическим исследованием (частота двустороннего поражения яичников составляет только 6%), удаление большого сальника, ретроперитонеальную лимфаденэктомию, смывы и биопсию брюшины. Однако в этих случаях после

операции необходимо тщательное наблюдение за больными. У пожилых пациенток целесообразно выполнение экстирпации матки с придатками и удаление большого сальника [1, 26].

При наличии злокачественных стероидно-клеточных опухолей после операции обычно необходимо проведение химиотерапии, которую также применяют при рецидивах и диссеминированном процессе. Среди использованных режимов химиотерапии описаны схемы, которые применяют при эпителиальных и герминогенных опухолях яичников. Однако из-за редкой встречаемости стероидно-клеточных опухолей и их ранней диагностики эффективность химио- и лучевой терапии до конца не выяснена [1, 26].

Pascale, Pugeat и Roberts полагают, что секреция андрогенов в вирилизирующих опухолях яичников не автономна, а, по-видимому, зависит от продолжительной стимуляции гонадотропинами [7]. Imai et al. описали непосредственное супрессивное действие агонистов гонадотропного релизинг-гормона на стероидогенез в яичниках. На моделях крыс Lux-Lantos et al. ясно продемонстрировали, что агонисты гонадотропного релизинг-гормона ингибируют рост опухоли, уменьшают объем уже сформировавшегося новообразования и блокируют синтез стероидов в опухолях с экспрессией рецепторов гонадотропного релизинг-гормона. Imai et al. полагают, что повышенный уровень Fas-лиганда в опухолях с экспрессией рецепторов гонадотропного релизинг-гормона может стимулировать апоптоз посредством воздействия на внутриопухолевые Fas-позитивные клетки. Этим, вероятно, и объясняется антипролиферативное действие аналогов гонадотропного релизинг-гормона, применение которых в настоящее время остается экспериментальным методом лечения и используется при рецидивах и в неоперабельных случаях. Тем не менее, в дальнейшем с учетом особенностей природы, биологии и поведения стероидно-клеточных опухолей золотым стандартом лечения пациенток с данной патологией может стать не хирургическое, а консервативное лечение [26, 27].

В большинстве случаев стероидно-клеточные опухоли — доброкачественные или низкой степени злокачественности образования. При этом морфологически доброкачественные опухоли могут быть клинически злокачественными. В 20% случаев встречаются метастазы, которые обычно локализируются в пределах брюшной полости, но в литературе описаны и отдаленные метастазы. Hayes и Scully выделили 5 признаков, ассоциированных с высокой степенью злокачественности: наличие > 2 митозов, существование участков некроза, размеры > 7 см в диаметре, наличие кровоизлияний и II или III степень ядерной атипии [26].

Таким образом, стероидно-клеточные опухоли — это редкие и необычные новообразования, имею-

щие характерные клинико-морфологические особенности. Они обладают гормональной активностью, которая может сопровождаться как андрогенной, так и эстрогенной манифестацией. В настоящее время единой тактики лечения стероидно-клеточных опухолей не существует. Место химио- и лучевой терапии остается не совсем понятным из-за редкой

встречаемости и раннего выявления этих опухолей. В ряде работ отмечено супрессивное действие аналогов гонадотропного рилизинг-гормона на стероидогенез и рост опухоли. В дальнейшем основным видом терапии пациенток с данной патологией может стать не хирургическое, а консервативное лечение.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Young T.K., Sang W.K., Bo S.Y. et al. An ovarian steroid cell tumor causing virilization and massive ascites. *Yonsei Med J* 2007;48(1):142–6.
2. Tavassoli F.A., Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARS Press, 2003; p. 152–6.
3. Sharma P.K., Joshi S. *NJOG* 2009;4(1):52–4.
4. Geisler J.P., Geisler H.E., Manahan K.J. et al. Genetics of steroid cell tumors of the ovary. *CME J Gynecol Oncol* 2003;8:167–9.
5. Shilo S., Krausz Y., Reinus C. et al. The use of <sup>75</sup>Se-Selenocholesterol SPECT in the localization of steroid-secreting tumor. *IMAJ* 2001;3:455–6.
6. Haji A.G., Sharma S., Babu M. et al. Androgen secreting steroid cell tumor of the ovary in a young lactating women with acute onset of severe hyperandrogenism: a case report and review of literature. *J Med Case Report* 2007;1:182.
7. Saleem A., Mirza J., Masood K.U. A case of virilizing ovarian tumor (lipoid cell tumor of ovary). *Pakistan J Med Res* 2002;41(2).
8. Lin C.J., Jorge A.L., Latronico A.C. et al. Origin of an ovarian steroid cell tumor causing isosexual pseudoprecocious puberty demonstrated by the expression of adrenal steroidogenic enzymes and adrenocorticotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000;85(3):1211–4.
9. Esheba G.E. Ovary, sex cord stromal tumors. [www.emedicine.medscape.com](http://www.emedicine.medscape.com)
10. Mastrolia S.A., Alvares-Arguelles H., Carballo J. et al. Steroid cell tumor (NOS) of the ovary associated to high levels of CA-125. [www.resources.metapress.com](http://www.resources.metapress.com)
11. Liu A-X., Sun J., Shao W-Q. et al. Steroid cell tumors, not otherwise specified (NOS), in an accessory ovary: a case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2005;97(1):260–2.
12. Vulink A.J.E., Vermees I., Kuijper P. et al. Steroid cell tumor not otherwise specified during pregnancy: a case report and diagnostic work-up for virilization in a pregnant patient. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;112(2):221–7.
13. Salim S., Shantha G.P.S., Patel A.D. et al. Virilizing ovarian steroid cell tumor in 40 year old South Indian female: a case report. *Cases J* 2009;2: 7521.
14. Merino M.J. VM106 Interesting ovarian tumors. College of American Pathologists, 2004.
15. Tsai H.-J., Chen S.-C., Wei H.-Y. et al. Hypothyroidism and hyperlipidemia with a virilizing ovarian steroid cell tumor, not otherwise specified. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(2):69–71.
16. Young R.L., Scully R.T. Sex cord-stromal, steroid cell, and germ cell tumors of the ovary. [www.glowm.com](http://www.glowm.com)
17. Chao D.-G., Lee W.-H., Shaw K.-P. et al. Unique case of androgen-producing hilus cell tumor of the ovary. *J Med Sci* 1998;18(5):332–8.
18. Amneus S., Malaika W., Sathima N. Pathologic quiz case: a rare tumor of the ovary — pathologic diagnosis: steroid cell tumor, not otherwise specified. [www.findarticles.com](http://www.findarticles.com)
19. Sanz O.A., Martinez P.R., Guarch R.T. et al. Bilateral Leydig cell tumour of the ovary: A rare cause of virilization in postmenopausal patient. *Maturitas* 2007;57(2):214–6.
20. Olt G., Mortel R. Hormone-producing tumors of the ovary. *Endocrine-Related Cancer* 1997;4:447–57.
21. Ali F.S.M., Stanaway S.E.R.S., Zakhour H.D. et al. A case of hirsutism due to bilateral diffuse ovarian Leydig cell hyperplasia in a post-menopausal woman. *Eur J Intern Med* 2003;14(7):432–3.
22. Ozgun M.T., Batukan C., Turkyilmaz C. et al. Selective ovarian vein sampling can be crucial to localize a Leydig cell tumor: An unusual case in a postmenopausal woman. *Maturitas* 2008;61(3):278–80.
23. Saida T., Tanaka Y., Minami M. Steroid cell tumor of ovary, not otherwise specified: CT and MR findings. [www.ajronline.org](http://www.ajronline.org)
24. Jung S.E., Rha S.E., Mun Lee J. et al. CT and MRI findings of sex cord-stromal tumor of the ovary. *AJR* 2005;185:207–15.
25. Nishiyama S., Hirota Y., Udagawa Y. et al. Efficacy of selective venous catheterization in localizing a small androgen-producing tumor in ovary. *Med Sci Monit* 2008;14(2):9–12.
26. Haji A.G., Sharma S., Babu M. et al. Androgen secreting steroid cell tumor of the ovary in a young lactating women with acute onset of severe hyperandrogenism: a case report and review of literature. *J Med Case Report* 2007;1:182.
27. Powell J.L., Dulaney D.P., Shiro B.C. Androgen-secreting steroid cell tumor of the ovary: case report. *South Med J* 2000;93(12). [www.medscape.com](http://www.medscape.com)

## Анализ экспрессии генов пролиферации и апоптоза при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях и раке шейки матки

В.К. Боженко<sup>1</sup>, Л.А. Ашрафян<sup>1</sup>, И.Б. Антонова<sup>1</sup>, Н.В. Мельникова<sup>1</sup>, О.Н. Бурменская<sup>2</sup>,  
Д.Ю. Трофимов<sup>2</sup>, Е.А. Кудинова<sup>1</sup>, Л.З. Хунова<sup>1</sup>, А.В. Слонов<sup>1</sup>, О.П. Близняков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГУ РНЦПР Минздравсоцразвития России;

<sup>2</sup>ОАО ДНК-технология, Москва

Контакты: Лилия Заудиновна Хунова khunova@mail.ru

В настоящее время не вызывает сомнений вирусная природа многих онкологических заболеваний женской половой сферы. С учетом этих данных вполне закономерной становится проблема качественной оценки характера цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН) и ее нацеленность на прогрессию в инвазивную карциному. В последние годы при исследовании ряда биологических маркеров канцерогенеза появилась возможность проспективного прогнозирования. В статье рассмотрены аспекты значимости молекулярно-биологических маркеров пролиферации и апоптоза в этиопатогенезе онкогинекологических заболеваний. Представлены результаты обследования 16 больных с гистологически подтвержденным плоскоклеточным раком шейки матки, 40 — с диагнозом ЦИН различной степени (ЦИН-1, ЦИН-2, ЦИН-3 — плоскоклеточный рак in situ) и 6 пациенток с морфологически неизменным эпителием шейки матки, у которых в материале соскобов шейки матки была проанализирована экспрессия мРНК генов CCNB1, Ki-67, BAG, BCL-2, ESRI и PRG. Показано, что полученные молекулярно-генетические данные могут являться новыми прогностическими маркерами, отражающими возможные пути развития заболевания, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения биомаркеров в целях профилактики возникновения и снижения заболеваемости злокачественными новообразованиями.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, CCNB1, Ki-67, BAG, BCL-2, ESRI, PRG, вирус папилломы человека

### Analysis of the expression of genes involved in proliferation and apoptosis in cervical intraepithelial neoplasias and cancer of the cervix uteri

V.K. Bozhenko<sup>1</sup>, L.A. Ashrafyan<sup>1</sup>, I.B. Antonova<sup>1</sup>, N.V. Melnikova<sup>1</sup>, O.N. Burmenskaya<sup>2</sup>,  
D.Yu. Trofimov<sup>2</sup>, E.A. Kudinova<sup>1</sup>, L.Z. Khunova<sup>1</sup>, A.V. Slonov<sup>1</sup>, O.P. Bliznyukov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian X-Ray Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development of Russia;

<sup>2</sup>OAO DNA-Technology, Moscow

The viral nature of many female genital cancers is now beyond question. By taking into account this fact, the problem of qualitative assessment of the nature of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and its focus on progression to invasive carcinoma becomes quite natural. Studies of a number of biological markers of carcinogenesis have recently provided a possibility for prospective prediction. The paper considers the aspects of importance of the molecular biological markers of proliferation and apoptosis in the etiopathogenesis of genital cancers. It gives the results of examinations of 16 patients with histologically verified squamous cell carcinoma of the cervix uteri, 40 patients diagnosed as having CIN of different grades (CIN-1, CIN-2, CIN-3 — squamous cell carcinoma in situ), and 6 patients with the morphologically unaltered cervical epithelium, whose cervical scrapes were analyzed for the expression of the mRNA genes CCNB1, Ki-67, BAG, BCL-2, ESRI, and PRG. It is shown that the molecular genetic findings may be new prognostic markers that reflect the possible disease developmental pathways, suggesting the need for further investigation of biomarkers in order to prevent malignancies and to reduce their morbidity.

**Key words:** cancer of the cervix uteri, CCNB1, Ki-67, BAG, BCL-2, ESRI, PRG, human papillomavirus

#### Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости женщин в возрасте 15—39 лет в Российской Федерации [1]. Детальный анализ динамики заболеваемости в 1998—2008 гг. показывает его среднегодовые темпы прироста — 1,55% [2].

В настоящее время общепризнан тот факт, что этиологическим агентом развития РШМ являются вирусы папилломы человека (ВПЧ) группы высокого риска заболевания (ВПЧ 16-го и 18-го типа и родственные им) [3]. Только у части инфицированных

женщин как результат персистенции вируса наблюдается развитие цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН) и РШМ [4]. Пристального внимания заслуживает изучение факторов, способствующих развитию РШМ у данной группы больных. В современной литературе большую роль играет разработка объективных молекулярно-генетических критериев прогнозирования течения заболеваний шейки матки [5]. Особый интерес вызывает анализ изменений генов пролиферации, апоптоза и дифференцировки в ЦИН и РШМ [6].

Ключевым регулятором апоптоза служит семейство белков BCL-2. Выключение BCL-2 приводит к массивному р53-зависимому апоптозу. В настоящее время большое внимание уделяется оценке экспрессии мРНК BCL-2 в эпителии шейки матки как потенциального маркера значимых этапов в патогенезе ЦИН [7]. Функционально связано с ними семейство BAG (1–6) — группа мультифункциональных генов, взаимодействующих с шаперонами (Hsp70) и ингибирующих их. Одна из функций — связывание с BCL-2, рецепторами стероидных гормонов, за счет чего происходит подавление апоптоза и активирование стероид-опосредованной транскрипции [8]. Универсальным маркером пролиферации считается белок, кодируемый геном *Ki-67*. Он относится к регуляторным белкам и отражает вступление клетки в митоз. По данным литературы, ЦИН характеризуются повышенной экспрессией данного белка [9]. За прохождение клетками М-фазы клеточного цикла отвечает белок, кодируемый геном *CCNB1* (циклин В1). Ряд исследователей обнаружили его гиперэкспрессию при РШМ [10].

**Цель исследования:** изучение молекулярно-биологических маркеров пролиферации, апоптоза и дифференцировки различных предраковых процессов и РШМ.

### Материалы и методы

Исследование основано на данных клинико-морфологического и молекулярно-биологического обследования 16 пациенток с гистологически подтвержденным плоскоклеточным РШМ (средний возраст  $41,1 \pm 9,6$  года) и 40 больных с гистологически подтвержденным диагнозом ЦИН различной степени (ЦИН-1, ЦИН-2, ЦИН-3 — плоскоклеточный рак *in situ*; средний возраст  $37,5 \pm 10,5$  года), находившихся на лечении в ФГУ РНЦРР в период с 2006 по 2010 г. Контрольную группу составили 6 женщин с морфологически неизменным эпителием шейки матки (средний возраст  $38 \pm 12,4$  года).

Проанализирована экспрессия мРНК генов *CCNB1*, *Ki-67*, *BAG*, *BCL-2*, *ESR1*, *PRG* в материале соскобов шейки матки. Для исследований полимеразной цепной реакции (ПЦР) забор материала соскобов цервикального канала и поражений шейки матки выполняли одноразовыми зондами до проведения комплексного обследования и начала лечения заболеваний шейки матки в пробирки со средой для стабилизации РНК. Хранение материала до начала исследования осуществляли при температуре  $-70^\circ\text{C}$ .

### Выделение РНК

Для выделения нуклеиновых кислот применяли наборы ПробанК («ДНК-Технология», Россия). Метод основан на лизисе образцов в 4М-растворе гуанидинтиоцианата, осаждении нуклеиновых кислот изопропанолом в присутствии соосадителя с последующими

отмывками в промывочных растворах. Объем полученной РНК составил 50 мкл (либо выделение на колонках).

В работе были использованы коммерческие реактивы («ДНК-Технология», Россия). Производитель гарантировал отсутствие амплификации на матрице геномной ДНК исследуемых (*CCNB1*, *Ki-67*, *BAG*, *BCL-2*, *ESR1*, *PRG*) и референсных генов. Это позволило отказаться от дополнительного этапа обработки нуклеиновых кислот ДНК-азой.

### Обратная транскрипция

Реакцию обратной транскрипции проводили в объеме 40 мкл (в реакцию брали 33 мкл образца). В качестве праймеров для реакции обратной транскрипции применяли специфические олигонуклеотиды. Реакцию осуществляли при температуре  $40^\circ\text{C}$  в течение 30 мин с последующей инактивацией обратной транскриптазы при  $95^\circ\text{C}$  на протяжении 5 мин. Для увеличения объемов образцов после обратной транскрипции кДНК разводили в 10 раз в ТЕ-буфере.

### ПЦР

Амплификацию проводили в режиме реального времени в объеме 35 мкл по следующей программе: 1 цикл —  $80^\circ\text{C}$  30 с,  $94^\circ\text{C}$  1 мин 30 с; 50 циклов —  $94^\circ\text{C}$  20 с,  $64^\circ\text{C}$  20 с;  $10^\circ\text{C}$  — хранение  $94^\circ\text{C}$  на приборе ДТ-964. ДНК-зонды, использовавшиеся для детекции продуктов амплификации исследуемых и референсных генов, были помечены FAM. Для повышения чувствительности и специфичности ПЦР был применен «горячий старт», который обеспечивался использованием парафина. Измерение уровня флуоресценции осуществлялось на каждом цикле при температуре  $64^\circ\text{C}$ . Реакция проводилась в 2 повторах для каждой точки.

Нормировку осуществляли по 5 референсным генам: *HPRT1*, *TBP*, *B2M*, *GUSB*, *ABL*. Обработку результатов выполняли с использованием программы Excel на основании данных, полученных с помощью прибора. Применяли метод сравнения индикаторных циклов ( $\Delta\Delta\text{Cq}$ ).

При статистической обработке исследуемых переменных было выявлено, что распределение значений не может быть аппроксимировано нормальной функцией распределения, поэтому для оценки достоверности различия значений в группах использовалась статистика, отличная от критерия Стьюдента. Анализ был выполнен с помощью рангового теста Краскелла–Уоллиса, медианного теста.

### Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ мРНК онкобелка BCL-2 в материале неизменной шейки матки, ЦИН и инвазивного плоскоклеточного РШМ показал снижение его экспрессии в ряду неизменного эпителия шейки матки — ЦИН — плоскоклеточный рак. Так, его экспрессия была достоверно ниже при РШМ по сравне-

нию с таковой при неизменном эпителии ( $p = 0,005$ ), что отражено на рис. 1.

При исследовании пролиферативной активности — экспрессия мРНК гена *Ki-67* — установлено увеличение его значений в ряду неизмененный эпителий шейки матки — ЦИН — плоскоклеточный рак. При этом достоверные различия получены для групп неизмененный эпителий шейки матки — ЦИН и ЦИН — плоскоклеточный рак (рис. 2).

Достоверные различия (достоверность между 0,1 и 0,05) выявлены для групп ЦИН — плоскоклеточный рак.

При сравнительном анализе экспрессии мРНК гена циклина В1 (*CCNB1*) в материале неизменной шейки матки, ЦИН и инвазивного плоскоклеточного РШМ установлено возрастание его экспрессии в ряду неизмененный эпителий шейки матки — ЦИН — инвазивный плоскоклеточный рак (рис. 3). Достоверно увеличивалась его экспрессия в ряду неизмененный эпителий шейки матки — инвазивный плоскоклеточный рак ( $p = 0,000333$ ).

Для экспрессии мРНК рецепторов эстрогена в эпителии шейки матки максимальные значения получены в случае ЦИН (рис. 4). При этом его наименьшие значения характеризовали инвазивный плоскоклеточный рак ( $p = 0,005831$ ). При сравнительном анализе экспрессии мРНК рецепторов прогестерона не достоверных различий между исследуемыми группами не обнаружено.

Сравнительный анализ мРНК онкобелка BAG в материале неизменной шейки матки, ЦИН и инвазивного плоскоклеточного РШМ выявил достоверные различия в экспрессии в группах ЦИН и плоскоклеточного рака ( $p = 0,0166$ ). Данные представлены на рис. 5.

Таким образом, при анализе соотношения пролиферации и апоптоза в неизменном эпителии шейки матки по сравнению с тканью ЦИН и РШМ зарегистрирована наименьшая пролиферативная активность (уро-

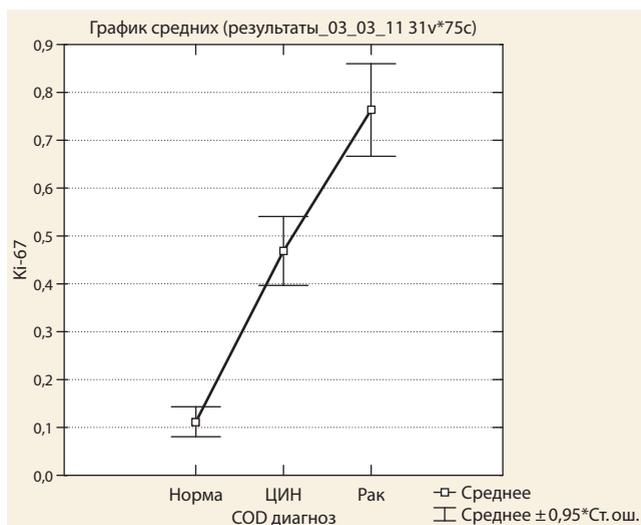


Рис. 2. Оценка экспрессии мРНК *Ki-67* при различной патологии шейки матки

вень экспрессии мРНК *Ki-67*), что подтверждает и минимальная экспрессия циклина В1. С другой стороны, установлены максимальные значения апоптоической активности (уровень экспрессии мРНК *BCL-2*).

В сравнении с неизменным эпителием достоверно выше пролиферативная активность (экспрессия мРНК *Ki-67*) в группе ЦИН, что подтверждает и увеличение значений циклина В1. При оценке апоптоической активности внутри данной группы экспрессия онкобелка BAG также была достоверна выше по сравнению с таковой в группе инвазивного плоскоклеточного рака.

Максимальный уровень пролиферативной активности характеризовал группу плоскоклеточного РШМ (уровень экспрессии мРНК *Ki-67* и циклина В1).

При анализе маркеров апоптоза установлено, что минимальным был уровень экспрессии мРНК *BCL-2*,

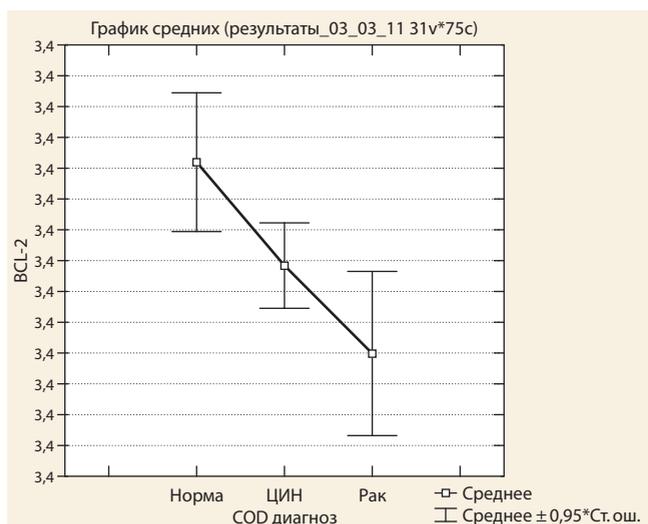
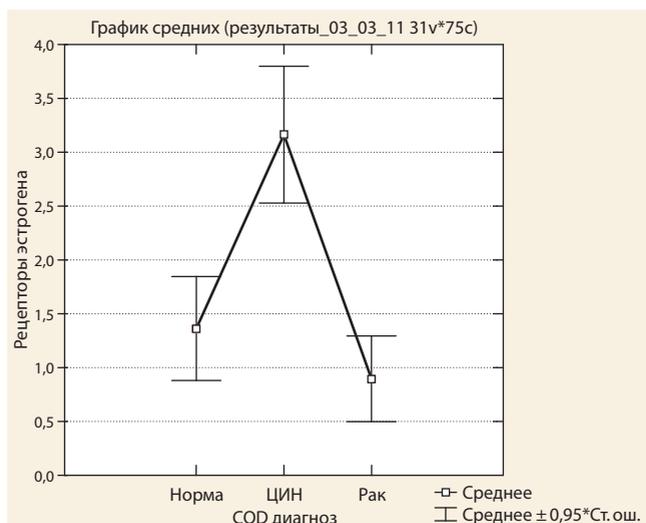


Рис. 1. Уровень экспрессии мРНК онкобелка *BCL-2* при различной патологии шейки матки



Рис. 3. Сравнение уровня экспрессии мРНК *CCNB1* в эпителии шейки матки



**Рис. 4.** Уровень экспрессии мРНК рецепторов эстрогена в эпителии шейки матки



**Рис. 5.** Уровень экспрессии мРНК онкобелка BAG при различной патологии шейки матки

что косвенно подтверждают минимальные значения экспрессии рецепторов эстрогена и онкобелка BAG.

### Выводы

1. Пролиферативная активность эпителия шейки матки возрастает в ряду неизменная ткань — ЦИН — РШМ, что подтверждается увеличением таких маркеров, как *Ki-67* и *CCNB1*.
2. Увеличение пролиферативной активности коррелирует с уменьшением экспрессии антиапоптотического

гена *BCL-2*, что должно приводить к активации апоптоза в патологических клетках.

3. Важную роль в дифференциальной диагностике предраковых процессов и РШМ играет оценка экспрессии рецепторов стероидных гормонов — оценка экспрессии мРНК рецепторов эстрогена.
4. Таким образом, анализ мРНК экспрессии *BCL-2*, *BAG*, циклина *B1*, *Ki-67* и экспрессия рецепторов эстрогена должны составить дифференциально-диагностическую панель маркеров для оценки ЦИН и РШМ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2008 г. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2010.
2. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2010. <http://www.oncology.ru/service/statistics/morbidity/2008.pdf>
3. Zur Hausen H. Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cancers. *Cancer Res* 1989;49(17):4677–81.
4. Castle P.E., Fetterman B., Poitras N. et al. Variable risk of cervical precancer and cancer after a human papillomavirus-positive test. *Obstet Gynecol* 2011;117(3):650–6.
5. Zielinski D.G., Sniijders P.J., Rozendaal L. et al. High-risk HPV testing in women with borderline and mild dyskaryosis: long-term follow-up data and clinical relevance. *J Pathol* 2001;195(3):300–6.
6. Kjaer S.K., Frederiksen K., Munk C., Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(19):1478–88.
7. Koskimaa H.M., Kurvinen K., Costa S. et al. Molecular markers implicating early malignant events in cervical carcinogenesis. *Cancer Epid Biomarker Prev* 2010;19(8):2003–12.
8. Tang S.C. BAG-1, an anti-apoptotic tumour marker. *IUBMB Life* 2002;53(2):99–105.
9. Saha B., Chaiwun B., Tsao-Wei D.D. et al. Telomerase and markers of cellular proliferation are associated with the progression of cervical intraepithelial neoplasia lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26(3):214–22.
10. Rajkumar T., Sabitha K., Vijayalakshmi N. et al. Identification and validation of genes involved in cervical tumorigenesis. *BMC Cancer* 2011;11:80.

## Идентификация протеомных маркеров метастазирования рака яичников

В.Е. Шевченко<sup>1</sup>, Д.Е. Макаров<sup>1</sup>, С.В. Ковалев<sup>1</sup>, Н.Е. Арноцкая<sup>1</sup>, Н.Р. Погосян<sup>2</sup>, К.И. Жордания<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Лаборатория онкопротеомики,

<sup>2</sup>гинекологическое отделение ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Валерий Евгеньевич Шевченко vshev@nm.ru

Проведено картирование протеома асцитной (АЖ) и плевральной (ПЖ) жидкостей больных раком яичников (РЯ). В результате в АЖ с высокой степенью достоверности были идентифицированы 240, а в ПЖ — 190 белков. Значительную часть составляли внеклеточные и мембранные белки, на долю которых приходилось 45 и 49 % для АЖ и ПЖ соответственно. Анализ протеомных карт АЖ и ПЖ показал, что 82 белка для этих биологических жидкостей являются общими, тогда как 81 — уникален для АЖ и 49 — для ПЖ. Представлен список из 46 потенциальных маркеров метастазирования РЯ и потенциальных маркеров тропного метастазирования РЯ по перитонеальной (17 белков) и плевральной (11 белков) поверхностям.

**Ключевые слова:** рак яичников, асцитная жидкость, плевральная жидкость, протеомика, масс-спектрометрия, маркеры метастазирования

### Identification of proteomic markers for metastasis of ovarian cancer

V.E. Shevchenko<sup>1</sup>, D.E. Makarov<sup>1</sup>, S.V. Kovalev<sup>1</sup>, N.E. Arnotskaya<sup>1</sup>, N.R. Pogosyan<sup>2</sup>, K.I. Zhordania<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oncoproteomics Laboratory,

<sup>2</sup>Gynecology Department N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The proteome of ascites and pleural fluids (AF and PF) was mapped in patients with ovarian cancer (OC). 240 and 190 proteins were identified with a high degree of assurance in AF and PF, respectively. The major portion was extracellular and membrane proteins, which accounted for 45 and 49% in AF and PF, respectively. Analysis of the proteomic maps of AF and PF indicated that 82 proteins were common to these biological fluids whereas 81 and 49 proteins were unique to AF and PF, respectively. A list of 46 potential markers for OC metastasis and potential markers for tropic OC metastasis over the peritoneal (17 proteins) and pleural (11 proteins) surfaces is given.

**Key words:** ovarian cancer, ascites fluid, pleural fluid, proteomics, mass spectrometry, biomarkers of metastasis

#### Введение

Молекулярные механизмы органной тропности, одной из главных особенностей метастазирования, все еще остаются неясными. Известно, что различные типы рака дают метастазы в определенные органы в зависимости от восприимчивости ткани к определенным метастатическим клеткам. Метастазы в кости часто ассоциированы со злокачественными опухолями молочной, предстательной желез или раком легкого, в то время как у больных раком толстой кишки они обнаруживаются редко [1]. Это предпочтительное развитие макromетастазов в отдаленных органах может быть объяснено кровоснабжением органов, но только отчасти. Доказано, что молекулярные взаимодействия между метастатическими клетками и стромой играют важную роль при формировании метастазов в органах-мишенях [1].

В последнее время при изучении молекулярных механизмов метастазирования особое внимание уделяют опухолевым серозитам (асцит, плеврит, перикардит). Опухолевый метастатический асцит и плеврит являются частыми осложнениями при раке яичников (РЯ), который занимает лидирующее место среди онкогинекологических заболеваний во всем мире [2, 3]. Смерть от РЯ в основном связана с распространением

метастазов по перитонеальным и/или плевральным поверхностям [4–6].

Накопление выпотов — результат ряда процессов, включающих обструкцию лимфатических сосудов, активацию нативных мезотелиальных клеток (МК) метастатическим процессом и увеличение сосудистой проницаемости, контролируемой продукцией и секрецией таких факторов, как сосудистый эндотелиальный фактор роста и интерлейкины 6 и 8 [7–11].

Злокачественные эпителиальные клетки и активированные МК — первичные компоненты опухолевых выпотов. Активация МК приводит к тому, что они могут стать фенотипически и функционально подобными злокачественным клеткам [12]. Эти оба типа клеток могут продуцировать цитокины, факторы роста и компоненты, стимулирующие и усиливающие инвазию за счет разрушения локального микроокружения [13].

Эта богатая среда способствует распространению и метастазированию злокачественных клеток, несмотря на недостаток матричного субстрата, и помогает им преодолевать апоптоз, так как клетки теряют связь с субстратом. Считается, что в злокачественных клетках и МК активированы сигнальные пути, позволяющие клеткам выжить в гипоксической, но богатой медиаторами жидкой среде.

Таким образом, опухолевые серозиты — локальная микросреда, состоящая из секретируемых и слушенных белков опухолевых клеток яичников, — перспективный объект для идентификации потенциальных биомаркеров РЯ [14]. Поскольку асцитная (АЖ) и плевральная (ПЖ) жидкости включают большое количество клеток опухолевого происхождения в дополнение к другим растворимым факторам роста, связанным с инвазией и метастазированием [15, 16], они содержат секретом клеток РЯ и другие факторы микроокружения злокачественного новообразования. С помощью современных протеомных технологий, используемых для анализа асцита и плеврита, можно обнаружить важные различия в передаче сигналов, которые способствуют метастазированию РЯ в различные ткани и органы и поддерживают выживание клеток в выпотах. Это позволит предсказывать направления метастазирования РЯ, управлять этим трудноизлечимым и плохо прогнозируемым процессом, улучшить состояние больного и эффективность лечения.

Масс-спектрометрия (МС) широко используется для идентификации протеомных маркеров в биологических жидкостях, опухолевой ткани, лизатах и секретах линий опухолевых клеток [17–23]. Для обнаружения потенциальных маркеров РЯ L. Gortzak-Uzan et al. [16] недавно исследовали протеом асцита, в том числе клеточные и жидкие его фракции, а С.Г. Gunawardana et al. [24] изучили кондиционированные среды 4 клеточных линий РЯ (НТВ75, Т OV-112D, TOV-21G и RMUG-S).

### Материалы и методы

В нашем исследовании представлены данные по МС-картированию протеома АЖ и ПЖ больных РЯ. В результате были идентифицированы белки, часть из которых уже описывали ранее [15], в том числе белки, предложенные в качестве потенциальных серологических биомаркеров РЯ. После применения нескольких критериев отбора данных к нашему списку белков мы сформировали группу протеинов, которые являются перспективными кандидатами для будущих исследований биомаркеров РЯ и, в частности, биомаркеров, предсказывающих различные направления метастазирования РЯ.

### Реактивы и растворители

При проведении всех процедур использовали дистиллированную воду, пропущенную через систему очистки и обессоливания Millipore Simplicity (Millipore Corporation, США), ацетонитрил (ACN) для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) isocratic grade (Prolabo, США), 98–100% муравьиную кислоту (FA) (Merck, США), 99,7% уксусную кислоту (Sigma-Aldrich, США), гидрокарбонат аммония  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  ultra (Fluka, США), мочевины для молекуляр-

ной биологии (Fluka, США), 99,5% 2,2,2-трифторэтанол — TFE (Sigma-Aldrich, США), дитиотреитол (ДТТ) для молекулярной биологии (Fluka, США), иодацетамид (Sigma-Aldrich, США), трипсин, метилированный по лизинам, для протеомики (Sigma-Aldrich, США).

### Сбор и предварительная обработка образцов

Образцы АЖ и ПЖ получали от больных с III стадией серозного РЯ. Далее образцы аликвотировали по 1 мл и центрифугировали при 16 000 g в течение 30 мин при температуре 4 °С 3 раза для отделения жидкости от липидных и клеточных компонентов. Супернатант отбирали и хранили при температуре 80 °С.

### Измерение концентрации белка

Измерение осуществляли на спектрофотометре NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific, Вилмингтон, DE, США) с помощью программы NanoDrop ND-1000 по методу Бредфорд, следуя инструкциям программы. Для калибровки использовали сывороточный человеческий альбумин. Суммарный белок в каждой пробе измеряли в 5 повторах.

### Удаление высокопредставленных белков и разделение на фракции

Для удаления высокопредставленных белков (ВПБ) АЖ и ПЖ применяли аффинную хроматографию на спин-картридже MARS Hu-14 (Agilent, США). За счет взаимодействия антиген–антитело удаляли 14 ВПБ: альбумин, иммуноглобулины G, A и M, трансферрин, фибриноген, гаптоглобин,  $\alpha$ 1-антитрипсин,  $\alpha$ 2-гликопротеин, аполипопротеины A1 и A2,  $\alpha$ 1-кислотный гликопротеин, компонент комплемента C3 и транстиретин. Брали по 10 мкл жидкости и пропускали ее через спин-картридж по методике производителя [25]. Процедуру повторяли 3 раза для каждого образца, фракции низкопредставленных белков (НПБ) каждой группы объединяли и упаривали до 1 мл. Добавляли по 0,48 г мочевины и 13 мкл ледяной уксусной кислоты для денатурации белков и разделяли на фракции с помощью ВЭЖХ на полупрепаративном хроматографе Agilent 1200 (Agilent, США) с макропористой обращеннофазовой колонкой mRP-C18 — 5 мкм, 4,6 мм × 50 мм (Agilent, США). Объем инжестируемой пробы составлял 900 мкл, скорость потока растворителя — 0,75 мл/мин, температура колонки — 80 °С, детекция по ультрафиолетовому поглощению осуществлялась при длине волны 280 нм. Условия хроматографирования: фаза А — 99,9% вода/0,1%FA; фаза В — 99,9% CAN/0,1%FA, скорость потока — 0,75 мл/мин. Градиент: 0–1 мин — 3% В, 1–6 мин — 3–30% В, 6–39 мин — 30–55% В, 39–49 мин — 55–100% В, 49–53 мин — 100% В, 53–58 мин — от 100 до 3% В. Время анализа — 80 мин. Собирали 24 фракции с 6-й по 54-ю минуту через равные промежутки времени. Полученные фракции упаривали

досуха при температуре 60 °С на центрифужном испарителе Eppendorf Concentrator 5301 (Eppendorf, Hauppauge, Нью-Йорк, США).

### Трипсинолиз образцов

Трипсинолиз каждой фракции проводили по методике с TFE. К высушенным фракциям белков добавляли по 25 мкл TFE, по 25 мкл 100 мМ водного раствора  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  и по 1 мкл свежеприготовленного 200 мМ водного раствора ДТТ. Реакционную смесь выдерживали 1 ч при температуре 60 °С, 40 мин при температуре 70 °С, охлаждали до 25 °С, добавляли по 4 мкл свежеприготовленного 200 мМ водного раствора иоацетамида и выдерживали 1 ч при температуре 25 °С. Далее смешивали с 1 мкл раствора ДТТ и выдерживали реакционную смесь еще 1 ч при температуре 25 °С, после чего добавляли по 100 мкл 100 мМ раствора  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 300 мкл воды и 3 мкл раствора трипсина в 1 мМ соляной кислоте (концентрация трипсина — 100 нг/мкл) и выдерживали 18 ч при температуре 37 °С. По окончании реакции содержимое пробирок упаривали досуха при температуре 60 °С на центрифужном испарителе, растворяли продукты трипсинолиза каждой фракции в 25 мкл мобильной фазы А (98 % вода / 2 % АСN/0, 1 % FA), центрифугировали 15 мин при 13 400 об/мин, отбирали по 20 мкл супернатанта и переносили в чистые вials на 250 мкл (Agilent, США).

### Хроматографическое разделение триптических пептидов

Хроматографическое разделение триптических пептидов осуществляли на нанопроточном хроматографе UltiMate 3000 (Dionex), оснащенном обращеннофазовой колонкой NAN75-15-03-C18 PerMap 100 (75 мкм × 15 см). Объем инжестируемой пробы составлял 2 мкл. Образцы загружали на предколонку мобильной фазой, состоящей из 99 % воды / 1 % АСN / 0,1 % FA, в течение 3 мин при скорости потока 20 мкл/мин. Затем образец элюировали с предколонки в градиенте при скорости потока 0,3 мкл/мин. Состав мобильных фаз: фаза А — 98 % воды, 2 % АСN, 0,1 % FA; фаза В — 20 % воды, 80 % АСN, 0,08 % FA. Градиент: с 0 по 120 мин от 0 до 50 % фазы В, со 120 по 150 мин от 50 до 100 % фазы В, 150–160 мин — 100 % В, 150–155 мин — от 100 до 0 % В, 155–180 мин — 0 % В. Общее время анализа — 180 мин.

### МС-анализ

Анализ триптических пептидов каждой фракции проводили на нанопроточном хроматографе UltiMate 3000 (Dionex), соединенном с источником ионов NanoESI масс-спектрометра высокого разрешения LTQ Orbitrap XL (Thermo Scientific) [26]. Параметры источника ионов: температура капилляра — 200 °С, напряжение на капилляре — 42,9 В, напряжение на

Tube Lens — 165 В. Для внутренней калибровки шкалы масс ионов использовались пики полидиметилсилоксанов. Регистрация масс-спектров осуществлялась в режиме FTMS с разрешением 60 000, диапазон масс 300–2000 Да, 1 микроскан, Max Inject Time 100 мс, AGC Scan Target  $2 \times 10^5$ . Для фрагментации MSMS брали 10 самых интенсивных ионов-предшественников, каждый ион фрагментировали 3 раза, после чего включали в список динамического исключения на 3 мин. Параметры MSMS: режим FTMS с разрешением 30 000, 1 микроскан, Max Inject Time — 100 мс, AGC Scan Target  $1 \times 10^5$ , фрагментация путем активации, индуцированной соударениями (CID), нормализованная энергия столкновений — 35 %.

### Обработка данных и идентификация белков

Полученные данные анализировали с помощью программы Thermo Proteome Discoverer 1.0 Build 43 (Thermo Scientific). Критерии отбора масс-спектров для поиска: время выхода — с 0 до 180 мин, m/z иона-предшественника — от 300 до 5000 Да, минимальное соотношение сигнал / шум для пика — 3, минимальная интенсивность — 0, минимальное количество спектров — 1; пики с одинаковым m/z в пределах 20 ppm по массе и с разницей времени выхода до 5 мин группировались в 1 спектр. Для идентификации белков применяли поисковую программу Mascot Server 2.2.06 (Matrix Science) с базой NCBI nr release 20100121. Параметры поиска: вид — Homo Sapiens, энзим — трипсин, missed cleavages — 2, фиксированная модификация — карбамидометилирование, переменные модификации — ацетилирование N-конца белка, деаминация глутамина и аспарагина, пироглутаминовая кислота и пироглутамин. Точность масс MS — 10 ppm, точность масс MSMS — 0,05 Да. Критерием идентификации белка считали Mascot Score > 24.

### Сравнение уровней белков

Количественное сравнение уровней белков выполняли с использованием метода label-free. С помощью программы Qual Browser 2.0.7 SP1 (Thermo Scientific) вычисляли отношение площадей пиков ионов пептидов на хроматограммах. Для белков, идентифицированных более чем по 3 пептидам, сравнивали интенсивности 3 пептидов с максимальным скором, после чего результаты усредняли. Для белков, идентифицированных по 3 пептидам и менее, рассчитывали отношение площадей для всех пептидов.

### Результаты и обсуждение

Сложные биологические жидкости, такие как АЖ и ПЖ, содержат тысячи белков, уровни которых могут отличаться на 9 порядков величины. После удаления 14 ВПБ, дополнительного фракционирования на mRP C18, трипсинолиза высушенные 24 фракции растворяли

в мобильной фазе А и инжестрировали в хроматограф, соединенный с масс-спектрометром (ESI-MS/MS). В результате были получены файлы тысяч масс-спектров, которые содержали сигналы от пептидов, представляющих сотни белков АЖ и ПЖ.

### Картирование протеома АЖ и ПЖ

**АЖ.** В результате картирования протеома АЖ программный пакет Mascot идентифицировал 762 белка. После их просмотра были отобраны и идентифицированы с высокой достоверностью 240 белков с молекулярной массой от 4604 до 2 359 682 Да, из них:

- 1) белков с массой < 30 кДа — 59;
- 2) от 30 до 100 кДа — 119;
- 3) от 100 до 300 кДа — 45;
- 4) от 300 до 500 кДа — 9;
- 5) > 500 кДа — 8.

Часть идентифицированных белков совпала с протеинами, обнаруженными ранее в сыворотке крови и АЖ [27].

**ПЖ.** Для ПЖ пакетом Mascot секвенировано 506 белков, из них ручным методом были отобраны и идентифицированы с высокой достоверностью 190

белков с молекулярной массой от 10 230 до 775 749 Да, среди которых:

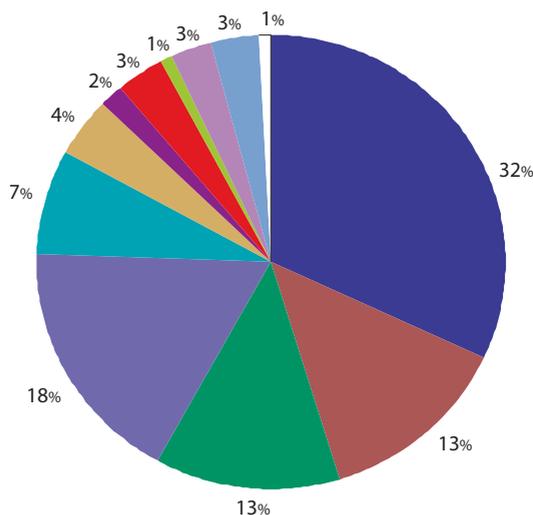
- 1) белков с массой < 30 кДа — 46;
- 2) от 30 до 100 кДа — 93;
- 3) от 100 до 300 кДа — 34;
- 4) от 300 до 500 кДа — 10;
- 5) > 500 кДа — 7.

### Клеточная локализация идентифицированных протеинов

Каждый идентифицированный протеин классифицировали в соответствии с его клеточной локализацией на основании информации, доступной в базах данных Swiss-Prot, Gene Ontology и др. Случаи, когда один белок находился в более чем одном клеточном компартменте, также учитывались.

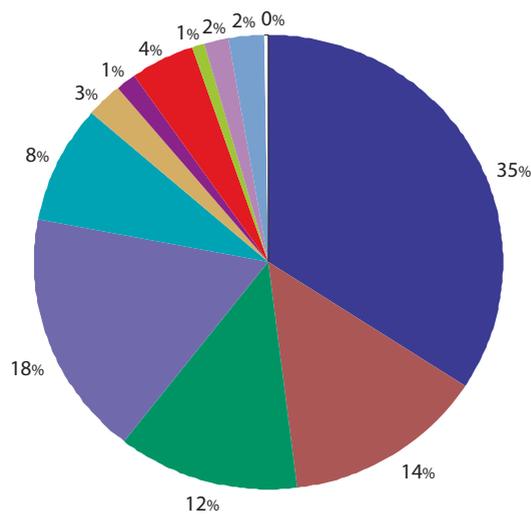
**АЖ.** На рис. 1 показано распределение 240 протеинов АЖ с известной локализацией. Большинство классифицируемых белков были внеклеточными (32%), остальные — цитоплазматическими (18%), связанными с цитоплазматической мембраной (13%) и ядерными (13%).

**ПЖ.** На рис. 2 продемонстрировано распределение 190 протеинов ПЖ с известной локализацией.



- внеклеточная — 32%
- цитоплазматическая мембрана — 13%
- ядро — 13%
- цитоплазма — 18%
- цитоскелет — 7%
- эндоплазматический ретикулум — 4%
- эндосомы — 2%
- аппарат Гольджи — 3%
- лизосомы — 1%
- митохондрии — 3%
- другая — 3%
- неклассифицирована — 1%

Рис. 1. Клеточная локализация 240 белков АЖ



- внеклеточная — 35%
- цитоплазматическая мембрана — 14%
- ядро — 12%
- цитоплазма — 18%
- цитоскелет — 8%
- эндоплазматический ретикулум — 3%
- эндосомы — 1%
- аппарат Гольджи — 4%
- лизосомы — 1%
- митохондрии — 2%
- другая — 2%
- неклассифицирована — 0%

Рис. 2. Клеточная локализация 190 белков ПЖ

Таблица 1. Потенциальные маркеры метастазирования РЯ по перитонеальной и плевральной полостям

№	Название белка	Клеточная локализация	№	Название белка	Клеточная локализация
1	Beta-2 microglobulin	Внеклеточная, эндосомы, цитоплазматическая мембрана, аппарат Гольджи	24	Apolipoprotein A-I preproprotein	Эндоплазматический ретикулум, цитоплазма, внеклеточная, цитоплазматическая мембрана
2	Serum amyloid A4, constitutive precursor	Внеклеточная	25	Apolipoprotein D	Внеклеточная
3	Prepro-alpha-1 collagen	Внеклеточная, цитоплазма, цитоплазматическая мембрана	26	Insulin-like growth factor binding protein 3	Внеклеточная, ядро
4	Protein, alpha 1	Внеклеточная	27	Zn-alpha-2-glycoprotein	Цитоплазматическая мембрана, внеклеточная
5	Complement component 8, gamma polypeptide	Внеклеточная	28	Complement factor H-related protein 1 precursor	Внеклеточная
6	Retinol binding protein 4	Внеклеточная	29	Alpha-1-microglobulin preproprotein	Внеклеточная
7	Tissue inhibitor of metalloproteinases 1	Внеклеточная, другая	30	Alpha-2-HS-glycoprotein	Внеклеточная
8	Orosomucoid 2 precursor	Внеклеточная	31	Monocyte differentiation antigen CD14 precursor	Цитоплазматическая мембрана, внеклеточная
9	Pre-serum amyloid P component	Внеклеточная	32	Sex hormone-binding globulin	Внеклеточная
10	Insulin-like growth factor binding protein 6	Внеклеточная	33	Kininogen 1 isoform 2	Цитоплазматическая мембрана, внеклеточная
11	Vitronectin	Внеклеточная	34	Clusterin precursor	Внеклеточная, цитоплазма, митохондрии
12	Lumican	Внеклеточная	35	Fibrinogen gamma chain	Цитоплазматическая мембрана, внеклеточная
13	Complement component 9 precursor	Цитоплазматическая мембрана, внеклеточная	36	Properdin	Внеклеточная
14	Complement factor I	Цитоплазматическая мембрана, внеклеточная	37	Angiotensinogen	Внеклеточная
15	Afamin precursor	Внеклеточная	38	Alpha-2-antiplasmin precursor	Внеклеточная
16	Fibulin-1 isoform D precursor	Внеклеточная	39	S100 calcium-binding protein A6	Цитоплазма, ядро, цитоплазматическая мембрана
17	Plasminogen	Цитоплазматическая мембрана, внеклеточная	40	S100 calcium-binding protein A8	Цитоскелет, цитоплазма, внеклеточная, цитоплазматическая мембрана
18	Complement component 7	Внеклеточная	41	S100 calcium-binding protein A7	Внеклеточная, эндоплазматический ретикулум, цитоплазма, ядро
19	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H1	Внеклеточная	42	Dermcidin preproprotein	Внеклеточная
20	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4	Внеклеточная	43	S100 calcium-binding protein A9	Цитоскелет, цитоплазма, ядро, внеклеточная, цитоплазматическая мембрана
21	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H2	Внеклеточная	44	Cystatin C	Внеклеточная, цитоплазма
22	Complement component 6	Внеклеточная	45	Glutathione peroxidase 3	Внеклеточная
23	Complement component 5	Внеклеточная	46	Extracellular-superoxide dismutase [Cu-Zn]	Внеклеточная, цитоплазма, митохондрии, ядро

Таблица 2. Потенциальные маркеры метастазирования РЯ по перитонеальной полости

№	Название белка	Клеточная локализация
1	Apolipoprotein A-II	Эндоплазматический ретикулум, внеклеточная
2	Tetranectin precursor	Внеклеточная
3	Leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1 precursor	Цитоплазматическая мембрана, внеклеточная
4	Haptoglobin-related protein	Внеклеточная
5	Antithrombin III	Внеклеточная
6	Extracellular matrix protein 1	Внеклеточная
7	Insulin-like growth factor binding protein complex acid labile subunit isoform 2 precursor	Внеклеточная, цитоплазма
8	Fibronectin 1	Аппарат Гольджи, внеклеточная
9	Thymosin beta 4, X chromosome	Внеклеточная, цитоскелет, цитоплазма, ядро
10	Tumor susceptibility gene 101 protein (fragment)	Цитоплазма, эндосомы, цитоплазматическая мембрана, ядро
11	Serum amyloid A precursor	Внеклеточная
12	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin	Внеклеточная, цитоплазма
13	Kallikrein-6 preprotein	Цитоплазма, эндоплазматический ретикулум, внеклеточная, митохондрии, ядро
14	Insulin-like growth factor binding protein 2 precursor	Цитоплазматическая мембрана, внеклеточная, цитоплазма
15	Angiopoietin-related protein 4	Внеклеточная
16	Coiled-coil domain containing 88A isoform 2 (Girdin)	Цитоплазма, эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, цитоплазматическая мембрана
17	Mucin-16 (CA125)	Цитоплазматическая мембрана, внеклеточная

Таблица 3. Потенциальные маркеры метастазирования РЯ по плевральной полости

№	Название белка	Клеточная локализация
1	Insulin-like growth factor II	Внеклеточная
2	Serum amyloid A	Внеклеточная
3	Ribonuclease pancreatic	Внеклеточная
4	Tetranectin	Внеклеточная
5	C-reactive protein	Внеклеточная
6	Intercellular adhesion molecule 2 precursor variant	Внеклеточная
7	Collagen alpha-1(XI) chain	Внеклеточная
8	Insulin-like growth factor-binding protein 4	Внеклеточная
9	Insulin-like growth factor binding protein 2	Цитоплазматическая мембрана, внеклеточная, цитоплазма
10	Leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1	Цитоплазматическая мембрана, внеклеточная
11	Extracellular matrix protein 1	Внеклеточная

Основная часть классифицируемых белков относилась к внеклеточным (35%), также были выделены цитоплазматические (18%), мембранные (14%) и ядерные (12%) белки.

Таким образом, клеточное распределение белков в секретах РЯ при метастазировании по перитонеальной и плевральной поверхностям было практически идентичным. Значительную часть в них составляли внеклеточные и мембранные белки, на долю которых приходилось 45 и 49% для АЖ и ПЖ соответственно. Присутствие внутриклеточных белков вероятнее всего обусловлено лизисом клеток, входящих в состав асцита и плеврита. Наши данные указывают на то, что многие из идентифицированных белков секретируются опухолевыми клетками или их микроокружением.

### Присутствие в плазме крови белков, идентифицированных в АЖ и ПЖ

Из 240 белков, идентифицированных в АЖ, 223, а из 190, идентифицированных в ПЖ, 176 — были обнаружены в идентифицированном нами протеоме плазмы крови больных РЯ и в Plasma Proteome Database. Это не означает, что оставшиеся 17 белков относятся исключительно к АЖ, а 14 — к ПЖ, так как протеом плазмы крови человека еще не полностью картирован.

### Идентификация потенциальных маркеров метастазирования РЯ

Для идентификации потенциальных биомаркеров метастазирования РЯ из списка были удалены белки, которые не являются внеклеточными или мембранны-

ми. Из 240 белков АЖ мы исключили 77, получив в результате сокращенный список, состоящий из 163 внеклеточных и мембранных белков. После удаления 59 из 190 белков ПЖ остался 131 белок, представляющий интерес. Таким образом, основное внимание уделяли белкам, которые с большой вероятностью могли появиться в циркуляции и, следовательно, могли быть обнаружены неинвазивными серологическими тестами.

### Идентификация потенциальных маркеров тропного метастазирования РЯ

Анализ протеомных карт АЖ и ПЖ показал, что 82 белка являются общими для этих биологических жидкостей, тогда как 81 — уникален для АЖ и 49 — для ПЖ. В табл. 1 представлен список из 46 потенциальных маркеров метастазирования РЯ, полученный на основании анализа данных литературы по участию в процессах метастазирования белков, общих для АЖ и ПЖ. Подобный анализ проводился и для уникальных белков, обнаруженных только в АЖ или ПЖ. Как видно из табл. 2, в АЖ представлено 17, а в ПЖ — 11 белков (табл. 3), для большинства из которых впервые доказано участие в молекулярных механизмах метастазирования РЯ.

### Выводы

Проведенное исследование продемонстрировало, что современные протеомные технологии могут с успехом использоваться при изучении молекулярных механизмов, лежащих в основе развития и распространения опухолевого процесса при РЯ, что приведет к улучшению диагностики и терапевтических подходов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Lu X., Kang Y. Discovery of bone metastasis genes by functional genomics. *PharmDD* 2005;5:32–5.
- Jemal A., Murray T., Ward E. et al. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10–30.
- Шевченко В.Е., Арноцкая Н.Е., Макаров Д.Е. и др. Протеомика в диагностике рака яичников. *ОЖРС* 2011;2:56–64.
- Curtin J.P., Malik R., Venkatraman E.S. et al. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol* 1997;64:9–12.
- Bonnefoi H., A'Hern R.P., Fisher C. et al. Natural history of stage IV epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:767–75.
- Griffiths C.T., Parker L.M., Fuller A. Jr. Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1979;63:235–40.
- Zebrowski B.K., Yano S., Liu W. et al. Vascular endothelial growth factor levels and induction of permeability in malignant pleural effusions. *Clin Cancer Res* 1999;5:3364–8.

- Feldman G.B., Knapp R.C., Order S.E. et al. The role of lymphatic obstruction in the formation of ascites in a murine ovarian carcinoma. *Cancer Res* 1972;32:1663–6.
- Abramov Y., Anteby S.O., Fasouliotis S.J. et al. The role of inflammatory cytokines in Meigs' syndrome. *Obstet Gynecol* 2002;99:917–9.
- Davidson B., Reich R., Kopolovic J. et al. Interleukin-8 and vascular endothelial growth factor mRNA and protein levels are down-regulated in ovarian carcinoma cells in serous effusions. *Clin Exp Metastasis* 2002;19:135–44.
- Fang X., Yu S., Bast R.C. et al. Mechanisms for lysophosphatidic acid-induced cytokine production in ovarian cancer cells. *J Biol Chem* 2004;279:9653–61.
- Bedrossian C.W. Diagnostic problems in serous effusions. *Diagn Cytopathol* 1998;19:131–7.
- Liotta L.A., Kohn E.C. The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature* 2001;411:375–9.

- Hu L., Hofmann J., Zaloudek C. et al. Vascular endothelial growth factor immunoneutralization plus Paclitaxel markedly reduces tumor burden and ascites in athymic mouse model of ovarian cancer. *Am J Pathol* 2002;161(5):1917–24.
- Berchuck A., Carney M. Human ovarian cancer of the surface epithelium. *Biochem Pharmacol* 1997;54(5):541–4.
- Gortzak-Uzan L., Ignatchenko A., Evangelou A.I. et al. A proteome resource of ovarian cancer ascites: integrated proteomic and bioinformatic analyses to identify putative biomarkers. *J Proteome Res* 2008;7:339–51.
- Шевченко В.Е. Современные масс-спектрометрические методы в ранней диагностике рака. *Масс-спектрометрия* 2004;1(2):103–26.
- Шевченко В.Е., Арноцкая Н.Е., Трифонова О.П. и др. Профилирование низкомолекулярного протеома плазмы крови для обнаружения потенциальных

маркеров рака легкого. Масс-спектрометрия 2007;4(4):245–54.

19. Пятницкий М.А., Лисица А.В., Шевченко В.Е. и др. Выявление дифференциальных признаков плоскоклеточного рака легкого с помощью масс-спектрометрического профилирования плазмы крови. Масс-спектрометрия 2011; 8(2):99–105.

20. Cho C.K., Shan S.J., Winsor E.J. et al. Proteomic analysis of human amniotic fluid. Mol Cell Proteom 2007;6:1406–15.

21. Shaw J.L., Smith C.R., Diamandis E.P. Proteomic analysis of human cervico-vaginal fluid. J Proteome Res 2007;6:2859–65.

22. Shevchenko V.E., Arnotskaya N.E., Zaridze D.G. Detection of lung cancer using plasma protein profiling by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. Eur J Mass Spectrom 2010;16(4):539–49.

23. Pilch B., Mann M. Large-scale and high-confidence proteomic analysis of human seminal plasma. Genome Biol 2006;7:40.

24. Gunawardana C.G., Kuk C., Smith C.R. et al. Comprehensive analysis of conditioned media from ovarian cancer cell lines identifies novel candidate markers of epithelial ovarian cancer. J. Proteom Res 2009;8:4705–13.

25. Hu L., Hofmann J., Zaloudek C. et al. Vascular endothelial growth factor

immunoneutralization plus Paclitaxel markedly reduces tumor burden and ascites in athymic mouse model of ovarian cancer.

Am J Pathol 2002;161(5):1917–24.

26. Шевченко В.Е., Ковалев С.В., Юрченко В.А. и др. Картирование протеома плазмы крови человека в норме и при светлоклеточном раке почки. Онкоурология 2011;3:65–9.

27. Williams T.I., Toups K.L., Saggese D.A. et al. Epithelial ovarian cancer: disease etiology, treatment, detection, and investigational gene, metabolite, and protein biomarkers. J Proteom Res 2007; 6:2936–62.

## Новые возможности верификации злокачественных опухолей яичника

**А.Э. Протасова, Р.В. Орлова, Г.А. Раскин**

*Кафедра онкологии МАПО; медицинский факультет Государственного университета;  
Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург*

**Контакты:** Анна Эдуардовна Протасова Protasova1966@yandex.ru

*При асцитных формах рака яичника на проанализированных 72 случаях показана возможность достоверно верифицировать диагноз с помощью метода жидкостной цитологии и иммуноцитохимического исследования. Эффективной панелью для диагностики аденокарцином яичника с асцитом можно считать следующую: Ver-EP4, калретиин — с целью дифференциальной диагностики опухоли с реактивными изменениями и эстрогеновые рецепторы, WT-1, CK7 — для уточнения типа аденокарциномы (в случае положительной реакции на Ver-EP4). Верификация муцинозного типа аденокарциномы в настоящее время затруднена вследствие негативной реакции на органоспецифические маркеры.*

**Ключевые слова:** жидкостная цитология, иммуноцитохимическое исследование, асцит, рак яичника

### New verification possibilities for ovarian malignancies

**A.E. Protasova, R.V. Orlova, G.A. Raskin**

*Department of Oncology, Moscow Academy of Postgraduate Education; Medical Faculty, State University;  
City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg*

*The fact that the diagnosis can be significantly verified using the liquid-based cytology technique and immunocytochemical assay is shown in analyzed 72 cases with the ascites forms of ovarian cancer. The effective panel to diagnose ovarian adenocarcinomas with ascites may be considered as follows: Ver-EP4, calretinin for the differential diagnosis of the tumor with reactive changes, as well as estrogen receptors, WT-1, CK7 for the clarification of the type of adenocarcinoma (in case of a positive reaction to Ver-EP4). Verification of the mucinous form of adenocarcinoma is now made difficult by a negative reaction to organ-specific markers.*

**Key words:** liquid-based cytology, immunocytochemical assay, ascites, ovarian cancer

### Введение

Рак яичника (РЯ) относится к группе основных онкогинекологических заболеваний. В мире высокая заболеваемость РЯ регистрируется в северных регионах Канады (19,9 случая), Австрии (15,1) и Дании (14,1) на 100 тыс. женского населения. Заболеваемость в России составляет 10,2 случая на 100 тыс. женщин, однако за последние годы прирост заболеваемости РЯ увеличился на 13,6 %. В Санкт-Петербурге, начиная с 1990 г. показатель заболеваемости РЯ находился на уровне 11,2–12,9 и возрос на 15,2 %. Средний возраст больных РЯ — 63 года, частота заболеваемости с возрастом повышается [1–4].

Среди причин смерти женского населения в мире РЯ занимает 5-е место. Показатель смертности от РЯ в Европе составляет 12, в США — 7,9 случая на 100 тыс. женского населения. В России в период с 1990 по 2009 г. стандартизованные показатели смертности от РЯ не снизились и составили 7,4–7,9 случая на 100 тыс. населения [2, 3, 5]. Пятилетняя выживаемость пациенток с диагнозом РЯ в мире, Европе, России и Санкт-Петербурге составляет 30–36,5 %. Таким образом, для РЯ характерны тенденция роста показателей заболевае-

мости, высокая смертность и низкие показатели выживаемости [1, 4, 6, 7].

На ранних этапах развития РЯ какая-либо симптоматика обычно отсутствует, а клинические симптомы заболевания возникают лишь при поздних стадиях развития патологического процесса (болевой синдром, нарушение функции соседних органов, чувство дискомфорта в животе, симптомы интоксикации и астенизации, увеличение объема живота), поэтому ранняя диагностика РЯ — скорее исключение, чем правило. До 2/3 случаев РЯ выявляются на поздних стадиях заболевания по причине скрытого его течения, короткого периода удвоения опухоли, агрессивности опухолевого процесса и универсального характера метастазирования, а также в связи с тем, что жалобы больных нередко бывают неопределенными [4, 7, 8].

К основным методам диагностики и дифференциальной диагностики РЯ в настоящее время относят ректовагинальное исследование, трансвагинальную эхографию, определение и мониторинг СА-125 в сочетании с HE4 и диагностическую лапароскопию, проводимую с целью морфологической верификации диагноза (чувствительность этого метода — 100 %) [4, 5, 8].

С учетом особенностей клинической картины РЯ первые клинические признаки заболевания часто связаны с симптомами серозита — выпотом жидкости в брюшной (асцит) полости. Пациентки впервые обращаются к врачу с жалобами на резкое увеличение объема живота и снижение диуреза. Ургентный характер симптоматики требует скорейшей верификации диагноза и выбора правильной лечебной тактики.

Для решения вопроса о начале противоопухолевого лечения больных РЯ необходим основной этап диагностики — морфологическая верификация диагноза. В случаях когда выполнение биопсии первичного опухолевого очага невозможно, а заболевание сопровождается асцитом, ранее использовался метод цитологического исследования выпотной жидкости, который по рутинно выполняемой методике определяет лишь наличие или отсутствие атипических клеток в пунктате и является субъективным.

Современным методом комплексной оценки выпотных жидкостей для подтверждения или исключения злокачественного опухолевого процесса, определения органоспецифической принадлежности опухолевых клеток в жидкости является метод жидкостной цитологии с последующим проведением иммуноцитохимического исследования. Для исследования используется нативный материал, что делает антигены более доступными для взаимодействия с моноклональными антителами. Одно из первых упоминаний о диагностическом иммуноцитохимическом исследовании относится к 1975 г., когда для анализа лимфомы Беркитта с помощью метода прямой иммунофлуоресценции были применены анти-IgM-антитела [9].

Одной из проблем в цитологии выпотных жидкостей является достоверное отличие реактивного мезотелия от опухолевых клеток. Достоверно отличить опухолевые эпителиальные клетки от мезотелиальных позволяет следующая панель антител: V72.3, MOC-31 и Ber-EP4 [10]. Необходимо отметить, что CDX-2 не экспрессируется в клетках асцитической жидкости неопухолевого происхождения [11]. Другие авторы использовали для дифференциальной диагностики MOC-31, D2-40 и калретинин, причем первый является эпителиальным антигеном, а остальные два — мезотелиальными. По данным ряда авторов, достоверность и эффективность применения данных антител приближалась к 100 % [12–14].

После уточнения злокачественной природы выпота возникает следующая задача — определение органоспецифичности опухолевых клеток. Проведение иммуноцитохимического исследования с антителами против MUC5ac и WT-1 целесообразно в дифференциальной диагностике РЯ и рака поджелудочной железы [15]. Описаны случаи эндометриальной стромальной саркомы низкой степени злокачественности с диссеминацией по брюшине и асцитом, когда имму-

ноцитохимическое исследование на CD10 помогало верифицировать диагноз [16]. Таким образом, в литературе имеются разрозненные сообщения о решении ряда конкретных диагностических задач с помощью исследования выпотных жидкостей и последующего иммуноцитохимического исследования, отсутствует и системный подход к диагностике, который существует в иммуногистохимии.

**Цель исследования** — оценка возможности использования метода жидкостной цитологии и иммуноцитохимического исследования в диагностике асцитных форм РЯ.

### Материалы и методы

Проанализировано 72 асцитических жидкости и 10 мазков — отпечатков брюшной полости и дугласова пространства, полученных от 72 больных с диагностированным РЯ. У всех пациенток по результатам предварительно проведенного ультразвукового исследования визуализированы новообразования в области придатков матки, признаки асцита (различной степени выраженности) и установлен диагноз «подозрение на новообразование яичника».

Асцитическая жидкость была получена методом пункции брюшной полости через задний свод влагалища. Пункцию осуществляли после опорожнения прямой кишки и мочевого пузыря по стандартной методике. Полученный экссудат направляли на цитологическое и иммуноцитохимическое исследования.

Во всех случаях асцитическую жидкость центрифугировали с образованием осадка, который в дальнейшем обрабатывался на цитоцентрифуге Cytospin 4. Полученные мазки окрашивались гематоксилин-эозином, по Романовскому—Гимзе и по Папаниколау. Оценивали цитологическую картину, клеточную концентрацию в жидкости, после чего выбирали нужное количество осадка для образования одного мазка при помощи Cytospin 4. Формировалось число мазков, соответствующее количеству используемых антител. Мазки в виде пятен диаметром 7–8 мм высушивали на воздухе и фиксировали в холодном ацетоне в течение 10 мин, после чего они смачивались в трис-буфере с твином (BioOptica) и обводились парафиновым карандашом. На первом этапе проводили подавление эндогенной пероксидазы при помощи 3 % перекиси водорода в течение 20 мин. Все последующие этапы исследования осуществлялись во влажной бане при температуре 28 °С. Первые антитела инкубировали в течение 60 мин (см. таблицу).

Для визуализации реакции антиген—антитело применялась полимерная система детекции UltraVision компании LabVision, в качестве хромогена использовали диаминобензидин. После каждого из этапов до окрашивания диаминобензидином стекла с мазками промывали в трис-буфере с твином pH 7,1. Ядра окра-

Характеристика использованных антител

№	Название АТ*	Клон	Характеристика АТ	Разведение
1	Ber-EP4	Ber-EP4	Мышиные, моноклональные	RTU
2	Calretinin	DAK-Calret 1	Мышиные, моноклональные	RTU
3	Estrogen receptor	SP1	Кроличы, моноклональные	1:100
4	Wilm's Tumor Protein (WT1)	6F-H2	Мышиные, моноклональные	1:10
5	Cytokeratin 7		Кроличы, поликлональные	1:200

\*АТ — антитело.

шивались при помощи гематоксилина Майера, стекла заключались в среду BioMaunt.

### Результаты и обсуждение

Из проанализированных 72 случаев в 24 наблюдениях при диагностированном РЯ в асцитической жидкости раковых клеток не выявлено (негативная реакция на Ber-EP4), а в 48 — они были обнаружены (позитивная реакция на Ber-EP4). При проведении дальнейшей диагностики оказалось, что в 12 случаях аденокарцинома яичника была муцинозной, и данные опухоли имели следующий иммунофенотип: BerEP4<sup>+</sup>,

СК7<sup>+</sup>, WT-1<sup>-</sup>, отрицательные эстрогеновые рецепторы. В 22 наблюдениях верифицирована серозная аденокарцинома яичника, характеризовавшаяся следующим иммунофенотипом: позитивная реакция на BerEP4, СК7, WT-1, эстрогеновые рецепторы. В 2 из 48 случаев эстрогеновые рецепторы продемонстрировали отрицательную реакцию. В 12 наблюдениях аденокарцинома яичника не была уточнена.

При проведении цитологических исследований мазков — отпечатков с брюшины опухолевые клетки не были выявлены ни разу. Отсутствие возможности проведения иммуноцитохимического исследования ставит под сомнение эффективность использования данного метода.

Таким образом, эффективная панель для диагностики аденокарцином яичника в выпотных жидкостях выглядит следующим образом: Ber-EP4, калретинин — с целью дифференциальной диагностики опухоли с реактивными изменениями и эстрогеновые рецепторы, WT-1, СК7 — для уточнения типа аденокарциномы, верификации локализации в яичнике (в случае позитивной реакции на Ber-EP4).

### Выводы

Цитологическое и иммуноцитохимическое исследования асцитической жидкости больных с подозрением на новообразование яичника, выполненные на основе жидкостной цитологии, позволяют достоверно верифицировать диагноз «аденокарцинома». Верификация муцинозного типа аденокарциномы в настоящее время затруднена вследствие негативной реакции на органоспецифические маркеры.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В.М., Щербук Ю.А. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2009 году (заболеваемость, смертность, выживаемость). СПб., 2010.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). М., 2011.
3. American Cancer Society. Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures 2007. Atlanta: American Cancer Society, 2007.
4. Wenhham R.M. Ovarian cancer: a bright future. Cancer Control 2011;18:4–5.
5. Pavlidis N., Hansen H., Stahel R. ESMO Clinical Practice Guidelines: development, implementation and dissemination. Ann Oncol 2010;21:7–8.
6. De Angelis R., Francisci S., Baili P. et al. The EURO CARE-4 database on cancer survival in Europe: data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. Eur J Cancer 2009;45:909–30.
7. Chabner B.A., Lynch T.J., Longo D.L. Harrison's manual of oncology. NY: McGraw-Hill Medical, 2011; p. 517–38.
8. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В. и др. Ранняя диагностика рака эндометрия и яичников. Практик онкол 2009;10(2):71–5.
9. Binder R.A., Jencks J.A., Chun B., Rath C.E. "B" cell origin of malignant cells in a case of American Burkitt's lymphoma. Characterization of cells from a pleural effusion. Cancer 1975;36(1):161–8.
10. Lin O. Challenges in the interpretation of peritoneal cytologic specimens. Arch Pathol Lab Med 2009;33:739–42.
11. Kobayashi M., Ueyama Y., Nakanishi H. et al. Immunocytochemical detection using CDX2. Cancer Cytopathol 2006;108:114–8.
12. Davidov B., Risberg B., Kristensen G. et al. Detection of cancer cells in effusions from patients diagnosed with gynaecological malignancies. Evaluation of five epithelial markers. Virchow Arch 1999; 435:43–9.
13. Kim J.H., Kim G.E., Choi Y.D. et al. Immunocytochemical panel for distinguishing between adenocarcinomas and reactive mesothelial cells in effusion cell blocks. Diagn Cytopathol 2009;37:258–61.
14. Politi E., Kandaraki C., Apostolopoulou C. et al. Immunocytochemical panel for distinguishing between carcinoma and reactive mesothelial cells in body cavity fluids. Diagn Cytopathol 2005;32:151–5.
15. Han L., Pansare V., Al-Abadi M. et al. Combination of MUC5ac and WT-1 immunohistochemistry is useful in distinguishing pancreatic ductal carcinoma from ovarian serous carcinoma in effusion cytology. Diagn Cytopathol 2009;37(5):321–4.
16. Lim B.J., Choi S.Y., Kang D.Y., Suh K.S. Peritoneal washing cytology of disseminated low grade endometrial stromal sarcoma: a case report. Acta Cytol 2009;53(5):587–90.

## Таргетная терапия рака яичников: трудности и успехи

16 декабря 2011 г. в Москве состоялось заседание Экспертного совета, посвященное таргетной терапии рака яичников. В состав Экспертного совета вошли проф., д.м.н. В.А. Горбунова, проф., д.м.н. К.И. Жорданиа, проф., д.м.н. Л.И. Крикунова, проф., д.м.н. Е.Г.Новикова, проф., д.м.н. С.А.Тюляндин, проф., д.м.н. А.Ф. Урманчеева, д.м.н. И.С. Давиденко, к.м.н. И.А. Кореева.



Встреча проходила при поддержке Общества онкологов-химиотерапевтов, Общества специалистов-онкологов по опухолям органов репродуктивной системы и Агентства по стратегическим коммуникациям в области онкологии и гематологии TRM Oncology.

Официальное название мероприятия – «Таргетная терапия рака яичников: трудности и успехи» отражало актуальность обсуждаемой проблемы.

Открыл заседание Экспертного совета профессор С.А. Тюляндин. Затем с кратким обзором эпидемиологии рака яичников выступила профессор А.Ф. Урманчеева. В своем докладе Адель Федоровна отметила, что рак яичников в 75 % случаев выявляется уже на поздних стадиях, требующих не только хирургического вмешательства, но и химиотерапии. В то же время 5-летняя безрецидивная выживаемость таких больных не превышает 15 %, и этот показатель значительно не изменился за последние годы.

Продолжил заседание профессор С.А. Тюляндин, подняв тему таргетной терапии как нового этапа в лечении рака яичников. Сергей Алексеевич отдельно остановился на роли фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в развитии рака яичников: экспрессия VEGF является как независимым негативным прогностическим фактором, так и напрямую определяет развитие асцита при данном заболевании. В связи с этим в продолжение доклада были освещены результаты последних исследований бевацизумаба, моноклонального

антитела к VEGF: у больных на поздних стадиях рака яичников бевацизумаб в сочетании с химиотерапией продемонстрировал значительное увеличение выживаемости без прогрессирования.

Доклады вызвали оживленную дискуссию, в ходе которой особо была отмечена высокая смертность при данной нозологии, несмотря на успехи циторедуктивной хирургии и химиотерапии; участники обсуждения подчеркнули ограниченные возможности стандартных схем терапии, особенно в случае ранних рецидивов рака яичников.

Финальным этапом заседания Экспертного совета стало принятие резолюции, содержащей рекомендации по созданию регистра больных раком яичников и включению антиангиогенного препарата бевацизумаб в стандарты терапии рака яичников.



# Информация для авторов

## Уважаемые коллеги!

**При оформлении статей, направляемых в журнал «Опухоли женской репродуктивной системы», следует руководствоваться следующими правилами.**

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (компакт-диск или дискета) с распечаткой на бумаге формата А4 в двух экземплярах (таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, резюме — на отдельных листах).

Шрифт — Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, город.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья — не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики — не более 5 страниц; обзор литературы — не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

**Структура оригинальной статьи:** введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений. Объем резюме — не более 1/3 машинописной страницы с указанием **ключевых слов**.

4. Иллюстративный материал.

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы — четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0—10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисунковой подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков — обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом.

• Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

• Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» — в английском тексте).

• При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

• При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

• Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательнее не более 20—25 источников, в обзорах литературы — не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

**Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.**

**Все поступающие статьи рецензируются.**

**Присланные материалы обратно не возвращаются.**

**Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.**

**Авторы могут присылать свои материалы по электронной почте на адрес редакции: [redactor@abvpress.ru](mailto:redactor@abvpress.ru) с обязательным указанием названия журнала.**

Алексан® (Цитарабин)  
Доксорубин-Эбеве  
Кальциумфолинат-Эбеве  
Карбоплатин-Эбеве  
Метотрексат-Эбеве  
Оксалиплатин-Эбеве  
Паклитаксел-Эбеве  
Тамоксифен-Эбеве  
Цисплатин-Эбеве  
Эпирубицин-Эбеве  
Этопозид-Эбеве  
5-Фторурацил-Эбеве  
Трамадол

Европейское  
производство

Удобные  
и экономичные  
флаконы

Широкий ассортимент  
готовых к применению  
цитостатиков для  
химиотерапии

 The comprehensive approach

123317 Москва  
Пресненская набережная,  
д. 8, строение 1  
комплекс «Город столиц»  
8-9 этаж, ЗАО «Сандоз»  
тел.: (495) 660-75-09

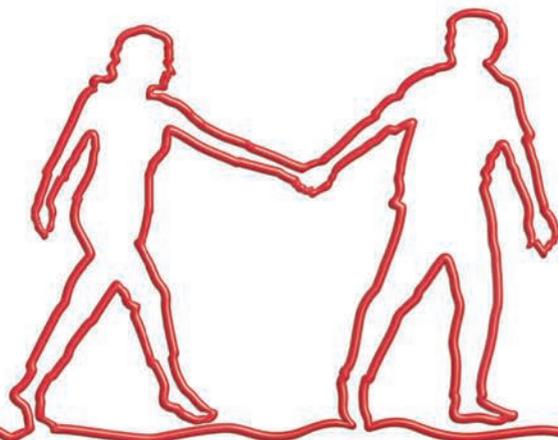
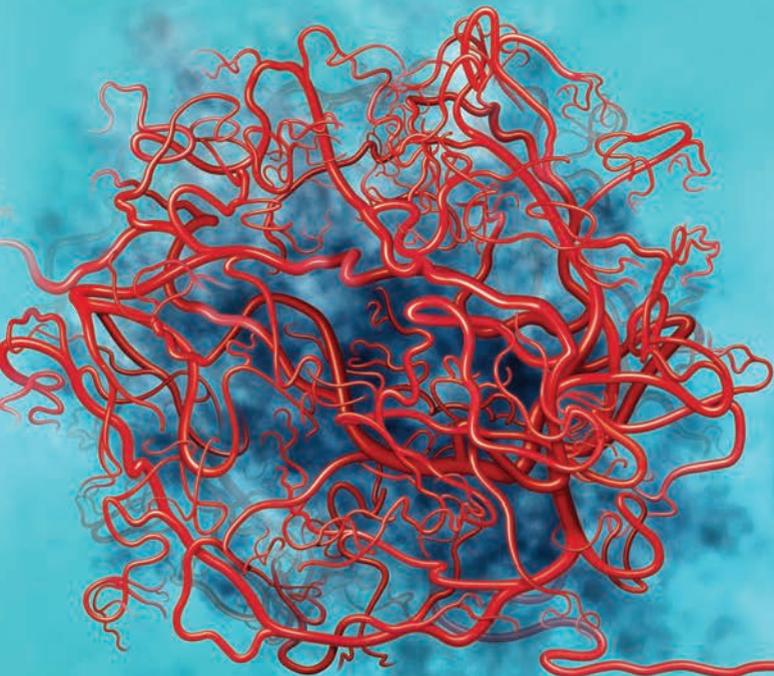
a Novartis company

реклама

Рег. номера: П N 015197/01, ЛСР-009900/08, П N 016185/01, П N 015232/01,  
П N 014892/01-2003, П N 014892/02-2003, П N 014892/03-2003, П N 015198/01-2003,  
П N 015106/01-2003, П N 015188/01-2003, П N 015975/01, П N 015174/01-2003,  
П N 015225/02, П N 015225/03, П N 015225/01, П N 015178/01-2003, П N 015731/04

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ.

# Останови ангиогенез



## Продли жизнь

Прицельная блокада VEGF<sup>1</sup>

Длительный контроль  
роста опухоли<sup>1</sup>

Доказанная эффективность  
при различных типах опухолей<sup>1</sup>

### Показания к применению

Метастатический колоректальный рак: в комбинации с химиотерапией на основе производных фторпиримидина. Местно рецидивирующий или метастатический рак молочной железы: в качестве первой линии терапии в комбинации с химиотерапией на основе таксанов. Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого: в качестве первой линии терапии дополнительно к химиотерапии на основе препаратов платины. Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак: в качестве первой линии терапии в комбинации с интерфероном альфа-2а. Глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации ВОЗ): в монотерапии или в комбинации с иринотеканом у больных при рецидиве глиобластомы.

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к бевацизумабу или к любому другому компоненту препарата, препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или к другим рекомбинантным человеческим или приближенным к человеческим антителам. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст, почечная и печеночная недостаточность (эффективность и безопасность применения не установлены).

### С осторожностью

При артериальной гипертензии; артериальной тромбоэмболии в анамнезе; возрасте старше 65 лет; венозной тромбоэмболии; при заживлении ран; кровотечениях; кровохаркании; врожденном геморрагическом диатезе и приобретенной коагулопатии; при приеме высоких доз антикоагулянтов; желудочно-кишечной перфорации в анамнезе; клинически значимом сердечно-сосудистом заболевании или застойной сердечной недостаточности в анамнезе; синдроме обратимой поздней лейкоэнцефалопатии; нейтропении; протеинурии.

### Побочное действие

Наиболее серьезные побочные действия: перфорации желудочно-кишечного тракта, кровотечения, включая легочные кровотечения/кровохаркание (чаще встречаются у пациентов с немелкоклеточным раком легкого), артериальная тромбоэмболия. У пациентов, получавших Авастин®, наиболее часто наблюдаются: повышение артериального давления, слабость или астения, диарея и боль в животе.

### Следующие нежелательные реакции возникли у ≥10% пациентов:

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления. Со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения. Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, запор, ректальное кровотечение, стоматит, анорексия. Со стороны органов дыхания: ринит, одышка, носовое кровотечение. Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: сухость кожи, эксфолиативный дерматит, изменение цвета кожи. Со стороны нервной системы: периферическая сенсорная нейропатия, извращение вкуса, головная боль. Со стороны системы зрения: нарушение зрительной функции, повышенное слезотечение. Со стороны костно-мышечной системы: артралгия. Со стороны мочевыделительной системы: протеинурия. Местные реакции: боль в месте введения препарата. Прочие: астения, повышенная усталость, повышение температуры тела. Нарушения со стороны лабораторных показателей 3 и 4 степени тяжести, наблюдавшиеся у пациентов, получавших Авастин® с или без химиотерапии: гипергликемия, снижение уровня гемоглобина, гипокалиемия, гипонатриемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, протеинурия, увеличение протромбинового времени, увеличение международного нормализованного отношения (МНО).

<sup>1</sup> Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению. РУ ЛС-000533

**АВАСТИН**  
бевацизумаб  
Останови ангиогенез

ЗАО "Рош-Москва"  
Официальный дистрибьютор  
"Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд." (Швейцария)  
Россия, 107031, Москва,  
Трубная площадь, д.2  
Бизнес-центр "Неглинная Плаза"  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
Факс: +7 (495) 229-79-99  
www.roche.ru

