

МАММОЛОГИЯ  
ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

# ЖЕНСКОЙ

## РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

1 '10

МАРКЕРЫ АНГИОГЕНЕЗА  
ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ

РЕДКИЕ ФОРМЫ РАКА  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОЗ

РАК ЯИЧНИКОВ — ВЗГЛЯД  
ESMO

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ  
ОПЕРАЦИИ  
В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ —  
ЗА И ПРОТИВ

О РЕДКИХ ФОРМАХ  
ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ  
ОПУХОЛИ

# ИНДИНОЛ®

Индол-3-карбинол

## Обоснованный выбор при мастопатии

**ИНДИНОЛ® - негормональное средство коррекции мастопатии с доказанной эффективностью и стойким длительным эффектом**

**ИНДИНОЛ® – блокирует гормонзависимую и гормоннезависимую пролиферацию<sup>1</sup>**

**ИНДИНОЛ® – снижает масталгию уже после первой недели приема<sup>2,3</sup>**

**Эффективный курс:**

 +  = **6 месяцев**  
**утро**                      **вечер**



<sup>1</sup> Bradlow HL, Sepkovic DW, Telag NT, Osborn MP. Multifunctional aspects of the action of indol-3-carbinol as an antitumor agent. NY Acad.Sci., 1999, 889, 204-213

<sup>2</sup> Рожкова Н.И., Меских Е.В. «Лечение доброкачественных заболеваний молочной железы», Опухоли женской репродуктивной системы, № 4, 2007

<sup>3</sup> Высоцкая И. В., «Современные возможности терапии фиброзно-кистозной болезни», Опухоли женской репродуктивной системы, №1-2, 2009

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. Рег. № 77.99.23.У.1451.3.07 от 06.03.2007 г. Не является лекарством.

**Телефон горячей линии: 8-800-333-00-45**



**ЗАО «МираксФарма»**

121059, г. Москва, ул. Брянская д.5

Тел.: +7 495 721 20 58

[www.mirax-pharma.ru](http://www.mirax-pharma.ru)

[www.indinol.ru](http://www.indinol.ru)

# Климадинон® / Климадинон® Уно

Растительный негормональный препарат



Не сдавайся  
в плен годам!



Новая форма  
1 раз в сутки

Рег. уд. П № 014246/01 от 30.07.2007, П № 014246/02 от 03.04.2007,  
ЛС - 001972 от 08.09.2006

- Рациональная терапия умеренных климактерических расстройств без гормонов



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

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

'10

# ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

МАММОЛОГИЯ / ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

проф., д.м.н., засл. деят. науки РФ **В.П. Летягин**

Заместители главного редактора:

проф., д.м.н. **И.В. Высоцкая,**

проф., д.м.н. **Н.И. Рожкова**

Ответственный секретарь

д.м.н. **А.Д. Зикиряходжаев**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

проф., д.м.н. **В.И. Борисов (Москва)**

проф., д.м.н. **Л.М. Бурдина (Москва)**

к.м.н. **Я.В. Вишневская (Москва)**

проф., д.м.н. **И.К. Воротников (Москва)**

проф., д.м.н. **И.А. Гладилина (Москва)**

к.м.н. **Л.Г. Жукова (Москва)**

к.м.н. **В.Г. Иванов (С.-Петербург)**

проф., д.м.н. **С.В. Козлов (Самара)**

проф., д.м.н. **Д.В. Комов (Москва)**

чл.-корр. РАМН, проф., д.м.н. **Н.Е. Кушлинский (Москва)**

проф., д.м.н. **М.И. Нечушкин (Москва)**

чл.-корр. РАМН, проф., д.м.н. **И.В. Поддубная (Москва)**

чл.-корр. РАМН, проф., д.м.н. **В.Ф. Семиглазов (С.-Петербург)**

проф., д.м.н. **С.И. Ткачев (Москва)**

проф., д.м.н. **Н.Н. Тупицын (Москва)**

проф., д.м.н. **С.А. Тюлядин (Москва)**

проф., д.м.н. **В.А. Хайленко (Москва)**

проф., д.м.н. **Р.Ш. Хасанов (Казань)**

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

акад. РАМН и РАН, проф., д.м.н. **Ю.С. Сидоренко**

Заместители главного редактора:

проф., д.м.н. **К.И. Жордания, проф., д.м.н. В.В. Кузнецов**

Ответственный секретарь

д.м.н. **Ю.Г. Паяниди**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

акад. РАМН, проф., д.м.н. **Л.В. Адамян (Москва)**

проф., д.м.н. **Л.А. Ашрафян (Москва)**

проф., д.м.н. **В.В. Баринов (Москва)**

проф., д.м.н. **А.М. Гарин (Москва)**

проф., д.м.н. **А.Н. Грицай (Москва)**

д.м.н. **М.В. Киселева (Обнинск)**

проф., д.м.н. **В.П. Козаченко (Москва)**

проф., д.м.н. **Л.А. Коломиец (Томск)**

проф., д.м.н. **Л.И. Крикунова (Обнинск)**

проф., д.м.н. **К.П. Лактионов (Москва)**

проф., д.м.н. **Е.Г. Новикова (Москва)**

проф., д.м.н. **В.А. Титова (Москва)**

проф., д.м.н. **Б.О. Толокнов (Москва)**

Зарубежные редакторы

д.м.н. **И.А. Косенко (Белоруссия)**

проф., д.м.н. **В.И. Рятсеп (Эстония)**

проф., д.м.н. **Ю. Таджикибаева (Узбекистан)**

### Адрес редакции:

Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15

НИИ канцерогенеза, 3-й этаж,

офис «АБВ-пресс»

тел./факс: (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvgrp.ru

Статьи направлять по адресу:

115478, Москва, Каширское шоссе, 24, а/я 35

проф. Летягину В.П.

e-mail: azizz@mail.ru

Заведующая редакцией **А.Г. Шегай**

Редактор **Н.В. Черножукова**

Корректор **Ю.А. Алексеева**

Дизайн и верстка **Р.Р. Саргсян**

Служба подписки и распространения **Н.А. Гаркавцева**

**8 (495) 645-21-98, baza@roou.ru**

Журнал зарегистрирован

в Федеральной службе по надзору в сфере

связи, информационных технологий

и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

ПИ № ФС77—36991 от 21 июля 2009 г.

При перепечатке материалов ссылка

на журнал «Опухоли женской

репродуктивной системы» обязательна

ISSN 1994—4098. Опухоли женской

репродуктивной системы. 2009.

№ 1. 1—80.

© ООО «АБВ-пресс», 2010

Подписной индекс в каталоге

«Пресса России» — 42166

Отпечатано в типографии ООО «А2С»

Тираж 2000 экз.

# СОДЕРЖАНИЕ

## МАММОЛОГИЯ

### Диагностика опухолей молочной железы

*А.В. Масленникова, Г.Ю. Голубятников, А.Г. Орлова, В.И. Плеханов,  
А.А. Артифксова, Н.М. Шахова, В.А. Каменский, И.В. Турчин*

Неинвазивный оптический метод оценки кислородного статуса новообразований молочной железы . . . . . 5

*О.Г. Григорук, Л.М. Базулина, Л.Н. Добровольская, Т.А. Максименко, М.Н. Чечулин, А.Ф. Лазарев*

Особенности карциноматозных плевритов при раке молочной железы (цитологический метод диагностики) . . . . . 10

### Лечение опухолей молочной железы

*Г.А. Хакимов, Н.Р. Шаюсупов, Г.Ф. Мирюсупова*

Опыт лечения диссеминированного рака молочной железы после комплексной терапии . . . . . 15

### Новые технологии

*Л.Т. Алимходжаева, А.Д. Зикирходжаев*

Особенности клеточных, гуморальных и активационных маркеров иммунной системы, а также биофизических параметров поверхностных мембран лимфоцитов периферической крови у больных раком молочной железы . . . . . 17

*Е.А. Ким, И.В. Высоцкая, Н.Е. Кушлинский, В.П. Лetyагин, Е.С. Герштейн*

Динамика маркеров ангиогенеза на фоне неoadъювантного лечения при местно-распространенном раке молочной железы . . . . . 24

### Лекция

*И.В. Высоцкая, Г.В. Мартынова, В.П. Лetyагин, В.Д. Ермилова, Е.М. Погодина, Е.А. Ким, К.В. Максимов*

Клинико-морфологические особенности и прогноз при редких формах рака молочной железы . . . . . 29

### Актуальная тема

*О.М. Магомедов*

Выживаемость больных раком молочной железы в Республике Дагестан . . . . . 37

### Съезды и конференции

IV Международная конференция по раку молочной железы (30 января — 1 февраля 2010 г., Париж) . . . . . 39

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

*Н.В. Кулагина*

Терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез у пациенток с миомой матки . . . . . 40

## ГИНЕКОЛОГИЯ

### Проблема

*Г.А. Неродо, Т.В. Мироненко, А.М. Тютюнова*

Иммуноромональные взаимоотношения у больных раком вульвы . . . . . 44

*М.М. Высоцкий, М.А. Дигаева*

Факторы риска развития спорадического рака яичников . . . . . 46

*Ю.Г. Паяниди, В.Ю. Сельчук, К.И. Жордания, И.Г. Комаров,*

*Т.П. Казубская, Т.В. Наседкина, О.В. Федорова, П.З. Куталиа, И.А. Кисличко*

Первично-множественные злокачественные новообразования половых органов у женщин: пути профилактики . . . . . 51

### Диагностика опухолей репродуктивной системы

*Н.Н. Захирова, Н.Э. Атаханова, Б.К. Ирисбаев, Н.Н. Гаппарова*

Мониторинг женщин-носительниц вируса папилломы человека с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки . . . . . 55

*М.А. Чекалова, М.А. Шабанов, Т.И. Захарова, М.Н. Колпакова*

Значение морфоультразвуковых сопоставлений в комплексной ультразвуковой диагностике рака тела матки . . . . . 59

*Д.А. Лисаев, Б.О. Толочков, Е.Е. Махова, Т.И. Захарова, И.В. Маркина*

Особенности клиники, диагностики и лечения трофобластической опухоли плацентарного ложа . . . . . 63

### Лечение

*С.В. Хохлова*

Новый взгляд на лечение рака яичников . . . . . 68

### Новые технологии

*Ю.Н. Пономарева, И.Б. Манухин, Л.А. Ашрафян*

Молекулярно-биологические факторы в диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии . . . . . 72

АННОТАЦИИ СТАТЕЙ . . . . . 76

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ . . . . . 80

# C O N T E N T S

## MAMMOLOGY

### Diagnosis of Breast Tumors

*A.V. Maslennikova, G.Yu. Golubyatnikov, A.G. Orlova, V.I. Plekhanov,  
A.A. Arifeksova, N.M. Shakhova, V.A. Kamensky, I.V. Turchin*

**Non-invasive optical method for evaluating the oxygen status in breast neoplasms . . . . . 5**

*O.G. Grigoruk, L.M. Bazulina, L.N. Dobrovolskaya, T.A. Maksimenko, M.N. Chechulin, A.F. Lazarev*

**Peculiarities of carcinomatous pleurisies in breast cancer (cytological diagnostic method) . . . . . 10**

### Treatment for Breast Tumors

*G.A. Khakimov, N.R. Shayusupov, G.F. Miryusupova*

**Experience in treating disseminated breast cancer after multimodality therapy . . . . . 15**

### New Technologies

*L.T. Alimkhodzhayeva, A.D. Zikiryakhodzhayev*

**The specific features of cellular, humoral, and activation markers of the immune system  
and the biophysical parameters of superficial peripheral lymphocyte membranes in patients with breast cancer. . . . . 17**

*E.A. Kim, I.V. Vysotskaya, N.E. Kushlinsky, V.P. Letyagin, E.S. Gershtein*

**Changes in angiogenesis markers during neoadjuvant treatment for locally advanced breast cancer. . . . . 24**

### Lecture

*I.V. Vysotskaya, G.V. Martynova, V.P. Letyagin, V.D. Ermilova, E.M. Pogodina, E.A. Kim, K.V. Maksimov*

**The clinical and morphological features and prognosis in rare breast carcinomas . . . . . 29**

### Topical Subject

**O.M. Magomedov**

**Survival in patients with breast cancer in the Republic of Dagestan . . . . . 37**

### Congresses and conferences

**Fourth International Breast Cancer Conference (Paris, January 30-February 1, 2010) . . . . . 39**

## PHARMACOTHERAPY

*N.V. Kulagina*

**Therapy for fibrocystic breast disease in patients with uterine myoma . . . . . 40**

## GYNECOLOGY

### Problem

*G.A. Nerodo, T.V. Mironenko, A.M. Tyutyunova*

**Immunohormonal interactions in patients with vulvar cancer . . . . . 44**

*M.M. Vysotsky, M.A. Digayeva*

**Risk factors for sporadic ovarian cancer . . . . . 46**

*Yu.G. Payanidi, V.Yu. Selchuk, K.I. Zhordania, I.G. Komarov,*

*T.P. Kazubskaya, T.V. Nasedkina, O.V. Fedorova, P.Z. Kutalia, I.A. Kislichko*

**Multiple primary malignancies of female genital organs: ways of prevention . . . . . 51**

### Diagnosis of reproductive system tumors

*N.N. Zakhirova, N.E. Atakhanova, B.K. Irisbayev, N.N. Gapparova*

**Monitoring of female human papillomavirus carriers with background and precancer diseases of the cervix uteri . . . . . 55**

*M.A. Chekalova, M.A. Shabanov, T.I. Zakharova, M.N. Kolpakova*

**Significance of ultrasound morphological comparisons in the complex ultrasound diagnosis of the cervix uteri . . . . . 59**

*D.A. Lisaev, B.O. Toloknov, E.E. Makhova, T.I. Zakharova, I.V. Markina*

**Specific features of the clinical picture, diagnosis, and treatment of trophoblastic tumor of the placental bed . . . . . 63**

### Treatment

*S.V. Khokhlova*

**A new view of treatment for ovarian cancer . . . . . 68**

### New technologies

*Yu.N. Ponomareva, I.B. Manukhin, L.A. Ashrafyan*

**Molecular biological factors in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasias . . . . . 72**

## ANNOTATIONS OF PAPERS . . . . . 76

## INFORMATION FOR AUTHORS . . . . . 80



# НЕИНВАЗИВНЫЙ ОПТИЧЕСКИЙ МЕТОД ОЦЕНКИ КИСЛОРОДНОГО СТАТУСА НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Масленникова<sup>1,2</sup>, Г.Ю. Голубятников<sup>2</sup>, А.Г. Орлова<sup>2</sup>, В.И. Плеханов<sup>2</sup>,  
А.А. Артифексова<sup>1,2</sup>, Н.М. Шахова<sup>2,1</sup>, В.А. Каменский<sup>2</sup>, И.В. Турчин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия;

<sup>2</sup>Институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород

## NON-INVASIVE OPTICAL METHOD FOR EVALUATING THE OXYGEN STATUS IN BREAST NEOPLASMS

A.V. Maslennikova<sup>1,2</sup>, G.Yu. Golubyatnikov<sup>2</sup>, A.G. Orlova<sup>2</sup>, V.I. Plekhanov<sup>2</sup>,

A.A. Artifeksova<sup>1,2</sup>, N.M. Shakhova<sup>2,1</sup>, V.A. Kamensky<sup>2</sup>, I.V. Turchin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nizhni Novgorod State Medical Academy; <sup>2</sup>Institute of Applied Physics,  
Russian Academy of Sciences, Nizhni Novgorod

*The paper presents the results from a study of the breast oxygen status by diffuse optical tomography (DOT). Detection of breast tissue at wavelengths of 684, 794, and 850 nm could provide information on the distribution of basic tissue chromophores: oxygenized and deoxygenized hemoglobin. Normal breast tissue was characterized by the even distribution of these compounds and stabilization of their level. In breast cancer, the distribution of oxy- and deoxyhemoglobin was noted for uneven distribution and blood oxygen saturation was lower in the projection of a tumor nodule. The blood oxygen saturation data obtained by DOT demonstrate physiological differences between normal and tumor tissues in different tumor areas.*

**Key words:** breast cancer, tumor oxygenation, diffuse optical tomography, non-invasive diagnosis

Рак молочной железы (РМЖ) — одна из наиболее актуальных проблем современной онкологии, представляет собой морфологически и патогенетически полиморфное заболевание, характеризующееся спектром конкретных биологических особенностей [1, 2]. В течение последних 10—15 лет были выявлены ключевые механизмы его развития и прогрессирования, а также обнаружены молекулярные маркеры, наличие или отсутствие которых позволяет строить прогноз заболевания и определять индивидуальную тактику лечения [2]. Большие успехи были достигнуты в разработке методов ранней диагностики и скрининга РМЖ. Тем не менее до настоящего времени остаются нерешенными многие вопросы, связанные с диагностикой, мониторингом лечения и определением биологических особенностей опухоли, влияющих на прогноз заболевания.

Кислородный статус злокачественных новообразований (ЗН) рассматривается в настоящее время как один из ключевых факторов, определяющих прогноз заболевания и эффективность лечебных воздействий [3]. Состояние хронической гипоксии, которое является характерной физиологической особенностью солидных опухолей, возникает в результате несовершенного по сравнению с нормальными тканями неоангиогенеза [4]. При наличии в ЗН обширных зон со сниженным парциальным давлением кислорода эффективность лучевой и химиоте-

рапии существенно снижается [5, 6]. Кроме того, гипоксия опосредованно воздействует на пути сигнальной трансдукции и регуляцию транскрипции ряда генов и белков, являясь, таким образом, независимым источником опухолевой прогрессии [7, 8]. Прогностическое значение сниженной оксигенации новообразования было продемонстрировано в клинике для плоскоклеточного рака полости рта и рака шейки матки [9, 10].

Известные на сегодняшний день способы определения степени оксигенации тканей имеют существенные ограничения. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование позволяет получить точную картину распределения оксигенированных и гипоксических зон, но может быть осуществлено только *ex vivo* и не подходит для динамического наблюдения [11]. Полярграфическое измерение рО<sub>2</sub>, которое является «золотым стандартом» определения кислородного статуса тканей [12], возможно только в случае поверхностных опухолей; кроме того, из-за инвазивности метода его применение в клинике крайне ограничено. Магнитно-резонансная, позитронно-эмиссионная и компьютерная томография эмиссией одиночных фотонов с контрастирующими агентами малодоступны для широкого применения в силу высокой стоимости. Таким образом, на сегодняшний день не существует доступного и неинвазивного метода, позволяющего до начала лечения получить информацию

о кислородном статусе опухоли, а в последующем проводить динамические исследования его изменений.

Метод оптической диффузионной томографии (ОДТ) основан на различиях в оптических свойствах (показатели поглощения и рассеяния) здоровых и патологических участков тканей [13–17]. ОДТ имеет широкий ряд приложений, связанных с необходимостью проводить исследования структур и процессов, протекающих глубоко под поверхностью (до 8 см). Применение различных длин волн позволяет наблюдать тканевые составляющие, имеющие различный оптический контраст. Определение состава тканей основано на различной зависимости коэффициента поглощения ее компонентов от длины волны. Основными хромофорами в красном и инфракрасном диапазоне длин волн являются оксигенированный — окисленный (Hb) и деоксигенированный — восстановленный (O<sub>2</sub>Hb) гемоглобин, вода и липиды, которые значительно отличаются друг от друга по спектрам поглощения [18]. Это позволяет проводить исследование кровенаполнения, общего содержания гемоглобина, степени оксигенации крови, содержания воды и концентрации липидного компонента. Перечисленные свойства существенно отличаются в нормальных и опухолевых тканях [15].

**Цель исследования** — изучение возможностей ОДТ в определении кислородного статуса опухолей молочной железы.

#### Материалы и методы

Обследование методом ОДТ было проведено у 5 добровольцев в возрасте от 22 до 59 лет без клинически определяемой патологии молочной железы и у 8 пациенток Нижегородского областного онкологического диспансера в возрасте от 30 до 77 лет, которым был поставлен диагноз РМЖ I–IIb стадии.

Наличие ЗН во всех случаях было подтверждено цитологически. Процедура ОДТ осуществлялась накануне оперативного вмешательства, после которого выполнялись гистологическое и ИГХ-исследования удаленной опухоли. Работа проводилась на основании разрешения этического комитета Нижегородской государственной медицинской академии. Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

ОДТ выполняли на установке (рис. 1), разработанной в Институте прикладной физики РАН (Нижний Новгород) [17]. Сканирование осуществлялось на 3 длинах волн: 684 нм, соответствующей максимуму поглощения восстановленного гемоглобина, 850 нм, соответствующей максимуму поглощения оксигемоглобина, и 794 нм, на которой коэффициенты поглощения окисленного и восстановленного гемоглобина совпадают. Данные о поглощении на всех 3 длинах волн необходимы при расчете компонентного состава тканей. Прошедшее сквозь ткани молочной железы диффузно рассеянное излучение от лазерных источников детектировалось с помощью фотоэлектронного умножителя (ФЭУ). Сканирование выполнялось при синхронном пошаговом перемещении источника и детектора, расположенных в сагиттальной оси с противоположных сторон исследуемого объекта. Максимальный возможный размер области сканирования составил 15×15 см<sup>2</sup>. В каждой позиции источник—детектор производилось считывание данных от всех 3 источников. Общее время сканирования составляло от 10 до 30 мин в зависимости от размера молочной железы.

В ходе сканирования молочная железа располагалась между 2 стеклянными пластинами, препятствующими ее контакту с излучателем и фотоприемником, и слегка сдавливалась с це-

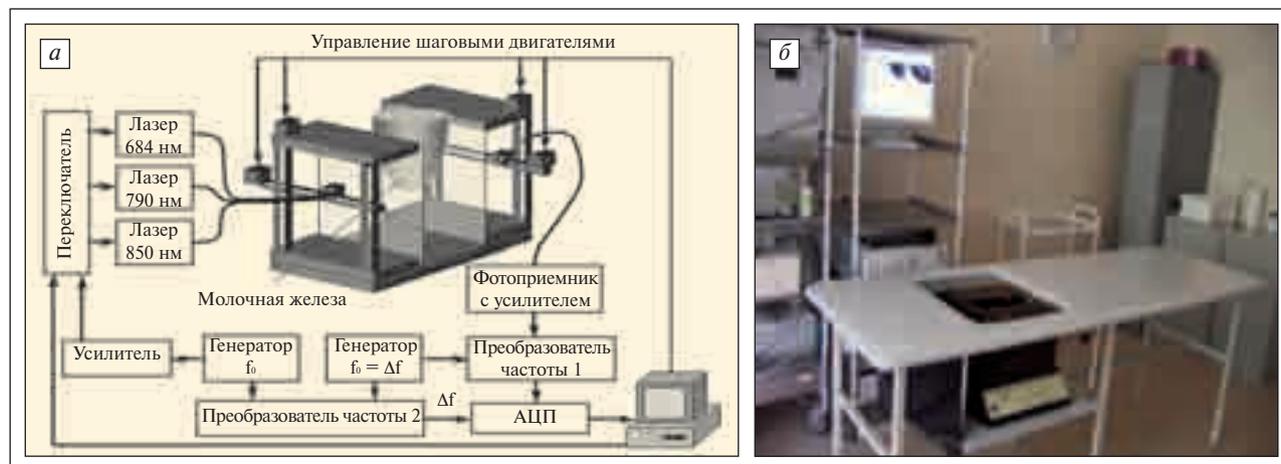


Рис. 1. Схема (а) и внешний вид (б) ОДТ-установки

лю выравнивания толщины органа в области сканирования. Расстояние между пластинами фиксировалось. В качестве метода сравнения использовали ультразвуковое исследование (УЗИ), которое проводилось на аппарате ALOKA SSD 3500 непосредственно перед процедурой ОДТ.

Первым этапом исследования было получение ОДТ-изображений непосредственно в процессе сканирования. На них отображалась амплитуда прошедшего через исследуемую ткань излучения для 3 длин волн. Локальное изменение соответствующих показателей свидетельствовало о наличии оптической неоднородности в исследуемой зоне.

На втором этапе путем численной обработки полученных изображений воссоздавали картину распределения коэффициентов поглощения и рассеяния на 3 длинах волн.

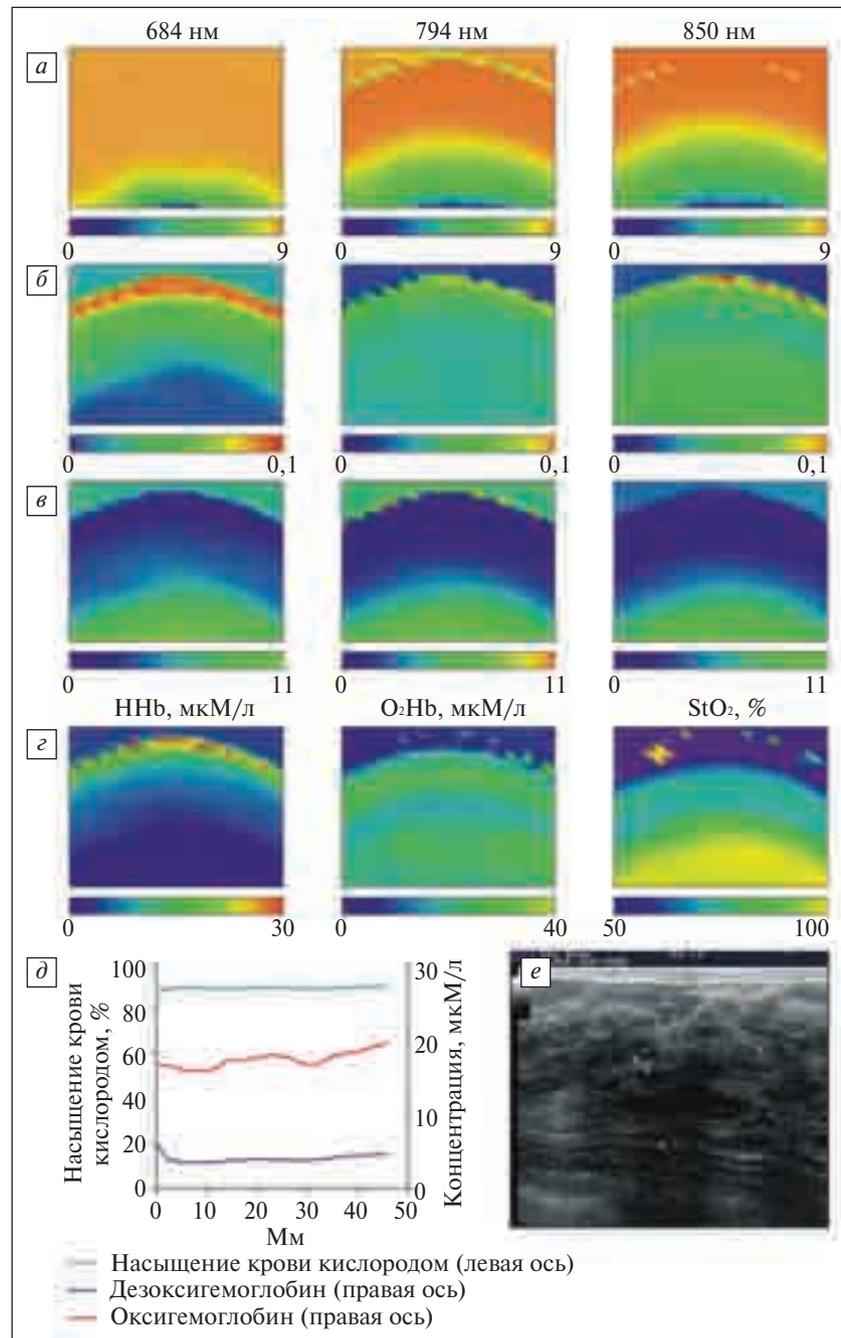
Конечным этапом было восстановление двумерного распределения концентраций окисленного и восстановленного гемоглобина и уровня сатурации крови ( $StO_2$ ). Уровень насыщения крови кислородом определяли как  $StO_2 = [O_2Hb] / [Hb + O_2Hb] \times 100\%$  [17].

### Результаты

Проведенное пилотное исследование продемонстрировало, что максимальная возможная глубина детектирования составляет 80 мм. ОДТ-изображения молочной железы в норме характеризовались однородностью и отсутствием каких-либо включений (рис. 2). Амплитуда сигнала, так же как коэффициенты поглощения и рассеяния, не изменялась на всей области сканирования (см. рис. 2а, б, в). В ткани молочной железы отмечали равномерное распределение и наличие стабильных концентраций оксигенированного и восстановленного гемоглобина, а также равномерное насыщение крови кислородом (см. рис. 2г). Уровень сатурации крови в норме составлял от 80 до 90%, при этом

с возрастом наблюдалась тенденция к его снижению.

В отличие от нормы, на ОДТ-изображениях молочной железы при наличии злокачественного новообразования визуализировались оптические неоднородности, при этом зона опухоли четко выделялась на фоне окружающих тканей. Непосредственно в процессе исследования в области новообразования на всех длинах волн фиксировалось снижение амплитуды сигнала (рис. 3а).



**Рис. 2.** Результаты ОДТ-исследования молочной железы в норме. Амплитуда сигнала, усл. ед. (а); распределение коэффициентов поглощения (б) и рассеяния (в),  $см^{-1}$ ; двумерное (г) и одномерное (д) распределение окси- ( $O_2Hb$ ) и дезокси- ( $Hb$ ) гемоглобина, уровня насыщения крови кислородом ( $StO_2$ ); е — УЗИ. Размер ОДТ-изображения  $50 \times 50$  мм

Проекция расположения опухоли на ОДТ-изображении отличалась от нормальной ткани повышенным поглощением на всех длинах волн, что может объясняться присутствием в этой области более высоких концентраций хромофоров (рис. 3б). На картах, характеризующих двумерное распределение коэффициента рассеяния в проекции новообразования, выделялись участки с повышенным содержанием рассеивающих включений (рис. 3в), что может быть связано с увеличением количества органелл и содержания стромальных компонентов в опухолевой ткани [19].

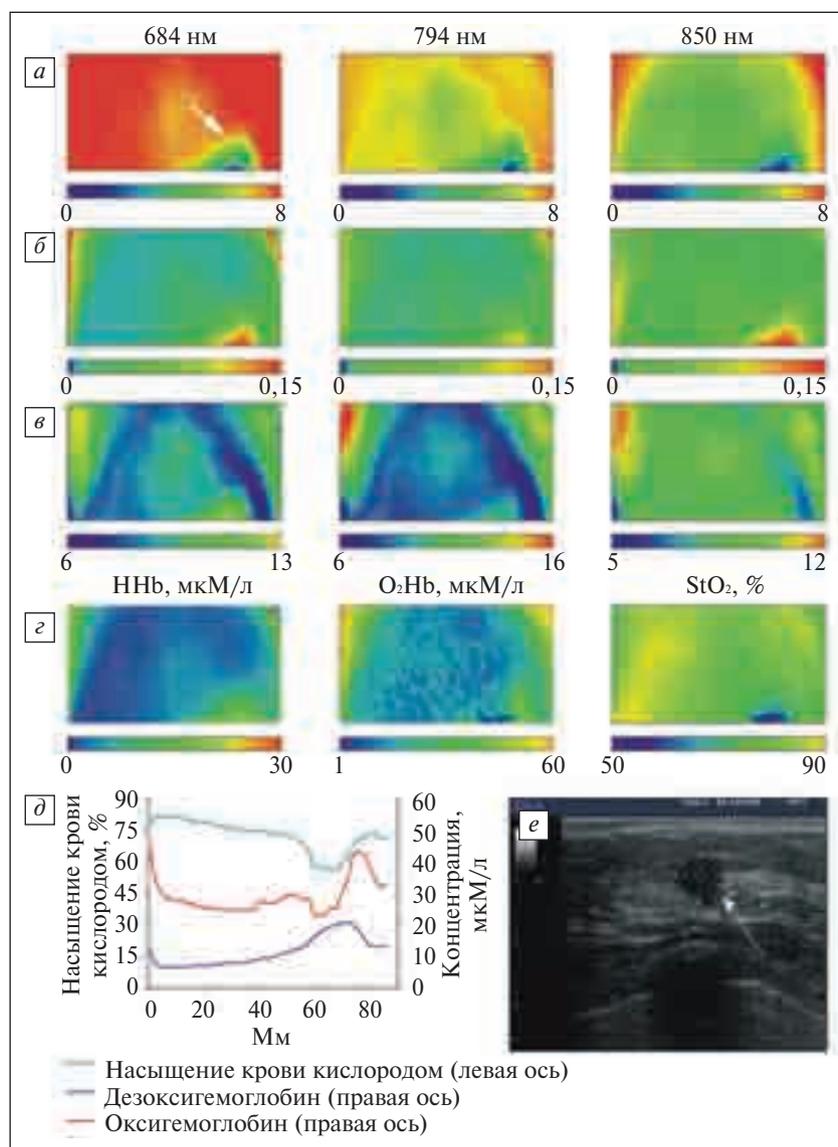
Полученные данные были использованы для восстановления распределения concentra-

ций оксигенированного и деоксигенированного гемоглобина для ткани молочной железы в зоне опухоли. Как показали результаты обработки ОДТ-данных, ткани опухоли отличаются от окружающих нормальных тканей по уровню насыщения крови кислородом, а также по содержанию окси- и дезоксигемоглобина. В зоне опухоли концентрация окисленного и восстановленного гемоглобина оказалась выше, чем в окружающих здоровых тканях, а уровень насыщения кислородом по сравнению с ними был снижен (рис. 3г).

Еще одной особенностью, отличающей новообразование от неизменной ткани молочной железы, являлась неравномерность распределения концентраций исследуемых хромофоров внутри опухоли.

На рис. 3д продемонстрировано одномерное распределение содержания окисленной и восстановленной форм гемоглобина, а также уровня насыщения крови кислородом в зоне опухоли. По нашим данным, центральная зона новообразования характеризовалась повышенным содержанием восстановленной формы гемоглобина, тогда как в периферической части преобладала окисленная форма. Уровень насыщения крови кислородом снижался от периферии к центральной части опухоли (см. рис. 3г, д).

Наконец, ОДТ-изображения опухолей молочной железы отличала уникальность картины распределения соединений, косвенно отражающих кислородный статус опухолевой ткани. У всех пациенток опухоли молочной железы соответствовали критериям T1 и T2, т.е. их размеры не превышали 5 см; при УЗИ отличия сонограмм были крайне незначительными; гистологическое строение опухоли соответствовало инвазивной карциноме средней и низкой степени дифференцировки. Тем не менее распределение концентраций изученных соединений существенно отличалось в каждом клиническом случае. Важно отметить, что даже в случае на-



**Рис. 3.** Результаты ОДТ-исследования молочной железы пациентки Н. Диагноз: рак правой молочной железы T1N0M0, I стадия. Амплитуда сигнала, усл. ед. (а), распределение коэффициентов поглощения (б) и рассеяния (в), см<sup>-1</sup>; двумерное (г) и одномерное (д) распределение окси- (O<sub>2</sub>Hb) и дезокси- (HHb) гемоглобина, уровня насыщения крови кислородом (StO<sub>2</sub>); е — УЗИ. Размер ОДТ-изображения 90×50 мм. Стрелкой указана зона опухоли

личия новообразований, размеры которых не превышали 1 см, удавалось обнаружить зоны, в которых сатурация кислорода была существенно снижена (рис. 3, 4).

На рис. 3г представлена картина распределения концентраций окси- и дезоксигемоглобина в опухоли молочной железы у пациентки Н., 48 лет. Опухоль, по данным УЗИ, имела размеры 10×7×9 мм, т.е. соответствовала критериям T1. На протяжении 15 мм, в зоне, соответствующей проекции опухоли на ОДТ-изображении, отмечалось постепенное, от периферии к центру, повышение содержания дезоксигемоглобина по сравнению с окружающими тканями. Максимум концентрации данного соединения составил 20 мкМоль/л при его уровне в нормальной ткани молочной железы, не превышающем 10 мкМоль/л. В той же зоне в проекции центра опухоли наблюдалось снижение концентрации окисленного гемоглобина, а по ее периферии — возрастание уровня данного соединения.

На рис. 4 продемонстрировано распределение исследованных хромофоров у пациентки К., 28 лет. Опухоль молочной железы, по данным УЗИ, состояла из 2 не сливающихся между собой узлов размерами 13×16×17 и 16×15×15 мм. На ОДТ-изображениях в проекции опухоли наблюдались 2 очага со сниженным содержанием как окси-, так и дезоксигемоглобина. В то же время уменьшение сатурации крови было отмечено только в одном из них.

### Обсуждение

Помимо традиционных критериев (распространенность и локализация опухолевого процесса, степень дифференцировки опухоли, наличие и степень регионарного поражения), в настоящее время в клинике активно используются биологически значимые показатели, которые играют важную роль при определении прогноза заболевания и выборе тактики лечения РМЖ [1]. Кислородный статус новообразования, один из наиболее важных в этом отношении факто-

ров, до настоящего времени мог быть определен только путем прямого полярографического измерения парциального давления кислорода в нормальной и опухолевой ткани. Проведенные измерения продемонстрировали существенное снижение  $pO_2$  в ЗН молочной железы, которое коррелировало со снижением уровня гемоглобина [20]. Данный инвазивный метод, однако, имеет ограничения в клинической практике и является неприемлемым для динамического наблюдения.

Наше пилотное исследование позволило выявить возможности ОДТ в изучении закономерностей, характеризующих распределение оксигенированного и восстановленного гемоглобина и насыщение кислородом нормальной и опухолевой ткани молочной железы. Обнаруженная в ЗН неравномерность распределения основных хромофоров может косвенным образом характеризовать такой важный для прогноза заболевания параметр, как наличие и уровень гипоксии опухоли. Проведение ОДТ до начала лечения позволило дополнить информацию, полученную при использовании стандартных методов визуализации (УЗИ и маммография). В случае подтверждения полученных результатов с применением прямых методов определения гипоксии, таких как ИГХ-исследование, с помощью предложенного метода ОДТ станет возможным неинвазивное и доступное получение важной дополнительной информации о биологических особенностях новообразования молочной железы.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 08-02-01042), Федерального агентства по науке и инновациям (проекты №02.522.11.2002, 02.512.11.2244) и Программы фундаментальных исследований президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине». Авторы выражают благодарность администрации и персоналу Нижегородского областного онкологического диспансера за помощь в проведении клинических исследований.

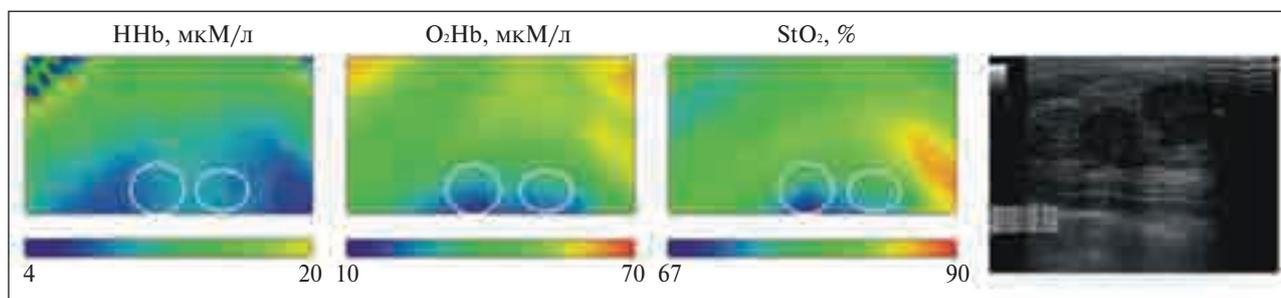


Рис. 4. Результаты ОДТ-исследования молочной железы пациентки К. Диагноз: рак правой молочной железы T1(2)N1M0, IIb стадия. Распределение окси- ( $O_2Hb$ ) и дезокси- ( $Hb$ ) гемоглобина, уровня насыщения крови кислородом ( $StO_2$ ). Размер ОДТ-изображения 60×30 мм. Белыми линиями обозначены проекции опухолевых узлов

ЛИТЕРАТУРА

1. Явишева Т.М., Щербаков С.Д., Савлучинская Л.А. Особенности работы морфофункциональных зон в нормальном эпителии, фиброаденоме и раке молочной железы. Докл Акад Наук 2005;404(1):125—8.
2. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического «поведения» рака молочной железы. Вестн РАМН 2001;9:65—70.
3. Vaupel P. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: Implications for therapy and prognosis. *Oncologist* 2008;13(Suppl 3):21—6.
4. Vaupel P., Kallinowski F., Okunieff P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Res* 1989;49:6449—65.
5. Horsman M.R., Overgaard J. The oxygen effect and tumor microenvironment. In: *Basic clinical radiobiology*. G.G. Steel, ed. London: Arnold, 2002. p. 58—168.
6. Horsman M.R., Overgaard J. Preclinical studies on how to deal with patients intolerance to nicotine and carbon. *Radiother Oncol* 2004;70:301—9.
7. Koritzinsky M., Seigneuric R., Magagnin M.G. et al. The hypoxic proteome is influenced by gene-specific changes in mRNA translation. *Radiother Oncol* 2005;76:177—86.
8. Sorensen B.S., Hao J., Overgaard J. et al. Influence of oxygen concentration and pH on expression of hypoxia induced genes. *Radiother Oncol* 2005;76:187—93.
9. Nordmark M., Bentzen S.M., Rudat V. et al. Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. *Radiother Oncol* 2005;77:18—24.
10. Höckel M., Schlenger K., Aral B. et al. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of uterine cervix. *Cancer Res* 1996;56:4509—15.
11. Yaromina A., Zips D., Thames H.D. et al. Pimonidazole labelling and response to fractionated irradiation of five human squamous cell carcinoma (hSCC) lines in nude mice: The need for a multivariate approach in biomarker studies. *Radiother Oncol* 2006;81(2):122—9.
12. Kelleher D.K., Thews O., Vaupel P. Hypoxyradiotherapy — lack of experimental evidence for preferential radio-protective effect on normal versus tumor tissue as shown by direct oxygenation measurements in experimental sarcomas. *Radiother Oncol* 1997;45:191—7.
13. Sergeev A.M., Dolin L.S., Reitze D.H. Review on optical tomography of biotissues. *Optical tomography of biotissues past, present, and future*. *Opt Photon News* 2001;July:328—53.
14. Тучин В.В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1998.
15. McBride T.O., Pogue B.W., Poplack S. et al. Multispectral near-infrared tomography: a case study in compensating for water and lipid content in hemoglobin imaging of the breast. *J Biomed Opt* 2002;7(1):72—9.
16. Jiang H., Xu Y., Ifitimia N. et al. Three dimensional optical tomographic imaging of breast in a human subject. *IEEE Trans Med Imag* 2001;20:1334—40.
17. Orlova A.G., Turchin I.V., Plehanov V.I. et al. Frequency-domain diffuse optical tomography with single source-detector pair for breast cancer detection. *Laser Phys Lett* 2008;5(4):321—7.
18. Torricelli A., Spinelli L., Pifferi A., et al. Use of a nonlinear perturbation approach for in vivo breast lesion characterization by multiwavelength time-resolved optical mammography. *Opt Express* 2003;11(8):853—67.
19. Thomsen S., Tatman D. Physiological and pathological factors of human breast disease that can influence optical diagnosis. *Ann NY Acad Sci* 1998;838:171—93.
20. Vaupel P., Mayer A., Briest S. et al. Oxygenation gain factor: a novel parameter characterizing the association between hemoglobin level and the oxygenation status of breast cancers. *Cancer Res* 2003;63:7634—7.

Диагностика опухолей молочной железы

## ОСОБЕННОСТИ КАРЦИНОМАТОЗНЫХ ПЛЕВРИТОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ)

О.Г. Григорук<sup>1</sup>, Л.М. Базулина<sup>2</sup>, Л.Н. Добровольская<sup>2</sup>, Т.А. Максименко<sup>1</sup>, М.Н. Чечулин<sup>2</sup>, А.Ф. Лазарев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Алтайский филиал ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; <sup>2</sup>ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул

### PECULIARITIES OF CARCINOMATOUS PLEURISIES IN BREAST CANCER (CYTOLOGICAL DIAGNOSTIC METHOD)

O.G. Grigoruk<sup>1</sup>, L.M. Bazulina<sup>2</sup>, L.N. Dobrovolskaya<sup>2</sup>, T.A. Maksimenko<sup>1</sup>, M.N. Chechulin<sup>2</sup>, A.F. Lazarev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Altai Branch, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; <sup>2</sup>Altai Territorial Cancer Dispensary, Barnaul

*The specific features of carcinomatous pleurisy were studied in 119 patients with breast cancer (BC). The most characteristic properties of the structure of cells and the composition of pleural fluid were noted in infiltrating ductal and lobular BC. A differential diagnosis was made between mesothelioma (17%) and ovarian cancer (25%); it was difficult to perform it in lobular cancer.*

**Key words:** breast cancer, carcinomatous pleurisy, cytological diagnosis

Метастазы при раке молочной железы (РМЖ) могут появляться довольно рано даже при небольшой первичной опухоли, они поражают легкие, кости, печень, кожу, яичники и прочие органы. Нередко отмечается диссеминация РМЖ по плевре. В литературе данные о развитии экссудата в плевральной полости, произошедшего в результате метастатического поражения серозных оболочек, разноречивы, выпот, по данным разных авторов, наблюдается у 3–50% больных РМЖ [1–4]. Исследовательских работ по оценке возможностей применения цитологического метода диагностики карциноматозного плеврита при РМЖ при первичном обращении больных и после проведенного комплексного лечения, немного [5, 6]. С учетом разноречивых сведений о возможностях цитологического исследования плевритов была поставлена цель оценить значение метода в определении природы экссудата при РМЖ.

#### Материалы и методы

В ходе исследования проанализированы данные 190 больных накоплением плеврита при РМЖ, проходивших лечение в ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер в период с 2001 по 2008 г. Доставленную в цитологическую лабораторию плевральную жидкость центрифугировали по стандартным методикам, окрашивали по методу Паппенгейма, изучали на световом микроскопе. В диагностически сложных случаях использовали возможности цитоцентрифуги Cytospin-4 (15 наблюдений). Группу сравнения составили 346 наблюдений карциноматозного плеврита с наиболее часто отмечаемыми метастазами (244 — при аденокарциноме легкого, 73 — яичников, 29 — раке желудка).

Полученные данные были сопоставлены с клиническим течением заболевания и данными канцер-регистра диспансера. Морфологическое подтверждение диагноза первичной опухоли в молочной железе в операционном материале получено у всех больных.

#### Результаты и обсуждение

Развитие экссудата в плевральной полости наблюдали у 3,3% больных РМЖ от числа пациенток с данным заболеванием ( $n=5731$ ). Опухолевые клеточные элементы в результате метастатического поражения серозных оболочек обнаружены у 119 (62,6%) женщин, как правило, на стороне поражения. У 71 больной опухолевых клеток при исследовании

экссудатов не выявлено, несмотря на то что они имели поздние стадии заболевания. Использование в диагностической работе цитоцентрифуги позволило верифицировать опухолевый процесс у 15 (16,1%) из 93 больных при невозможности его диагностики в традиционной обработке жидкости. Накапливаемая жидкость у этих пациенток была микроскопирована неоднократно, но лишь с использованием цитоцентрифуги удалось обнаружить клетки аденогенного рака высокой степени дифференцировки (рис. 1).

Наиболее характерным признаком наличия РМЖ в экссудате является образование скопленных шаровидной формы, подобных по очертанию ацинусам молочной железы (рис. 2) [2, 5]. Патоморфические структуры шаровидной формы имеют радиально расположенные однотипные опухолевые клетки округлой формы средней величины. Структуры многослойны, клетки в них плотно прилегают друг к другу. Подобные шаровидные образования позволяют отнести клетки к числу опухолевых даже при небольших размерах и незначительно выраженных признаках анаплазии клеток.

При высокодифференцированном РМЖ (25,2% наблюдений) в плевральной жидкости обнаружены папиллярные и железисто-папиллярные комплексы, состоявшие из клеток небольшой величины (12–27 мкм) [2]. При понижении дифференцировки опухоли нарастают признаки клеточной анаплазии (40,3% случаев). Умеренно-дифференцированный РМЖ характеризуется более крупными размерами клеток, выраженным полиморфизмом. Почти во всех ядрах видны гипертрофированные ядрышки. Скопления клеток более рыхлые, многие клетки лежат изолированно, среди них есть разрушенные. При низкодифференцированном РМЖ (5,9% наблюдений) опу-

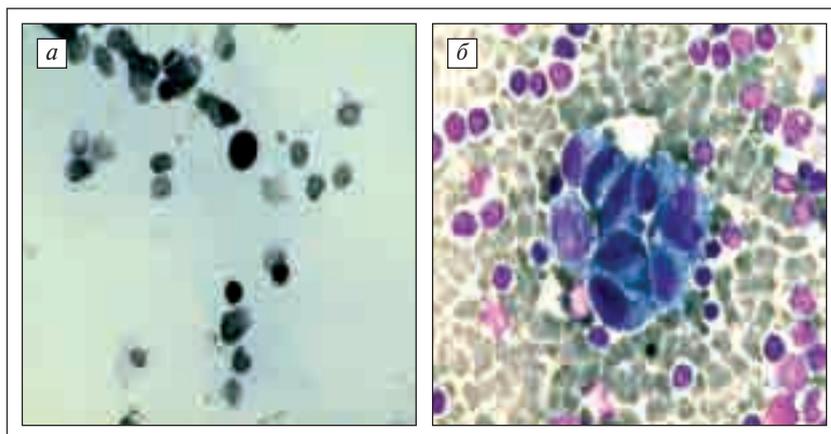


Рис. 1. Плевральная жидкость: а — единичные клетки опухоли; б — структура клеток опухоли РМЖ при использовании цитоцентрифуги у той же больной. Окрашивание по Паппенгейму,  $\times 400$

холевые клетки чаще характеризуются большим диаметром (30—40 мкм) и имеют крупные ядра. Наблюдается большое число митотически и амитотически делящихся клеток. У 28,6% женщин с карциноматозным плевритом при РМЖ степень дифференцировки в практической работе не отмечена.

В цитологическом диагнозе плевральной жидкости на основании наличия описанных патогномоничных структур указано на принадлежность клеток опухоли к молочной железе у 61 (51,3%) пациентки. В связи с имеющимся плевритом у 14 (11,8%) женщин предполагали наличие РМЖ по плевриту. Аденогенный рак без указания на первичную опухоль диагностирован у 36 (30,2%) больных. Ретроспективный пересмотр препаратов этих пациенток позволяет в половине (15,1%) наблюдений также говорить о наличии РМЖ. Клеточные комплексы РМЖ в плеврите с эпителиоподобной мезотелиомой дифференцировали в 2 (1,7%) случаях, при которых с использованием иммуноцитохимических маркеров мезотелиома была исключена. В 3 (2,5%) наблюдениях клетки высокодифференцированной аденокарциномы с наличием секретирующих волоконцев у края клеток имитировали рак яичника, в 3 (2,5%) — цитологически лишь констатировали злокачественные клетки без дальнейшего уточнения принадлежности опухоли. При наличии в препаратах трубчатых и сосочковых структур с беспорядочным расположением клеток диагностировать РМЖ проблематично.

У 12 (10,1%) женщин метастатическое поражение плевры отмечено до начала лечения. При проведении дифференциального диагноза цитологическое исследование указывало на РМЖ. Однако успешной диагностика плеврита при РМЖ бывает не всегда.

Для иллюстрации сложности цитологической диагностики РМЖ в определении первичного образования по экссудату плевральной жидкости приводим следующее наблюдение.

Больная 3., 52 лет, направлена в клинику на обследование по поводу наличия экссудата в плевральной полости слева. На рентгенограммах органов грудной клетки левое легочное поле затемнено до уровня переднего отрезка IV межреберья за счет неравномерного утолщения плевры. Остальные легочные поля — без инфильтративных и очаговых теней. Периферические лимфатические узлы (ЛУ) не увеличены. Дыхание везикулярное, слева в нижних отделах ослаблено. Клинический диагноз — подозрение на мезотелиому. При фибробронхоскопическом исследовании опухолевой патологии не определяется. При ультразвуковом исследовании

(УЗИ) органов брюшной полости данных, подтверждающих наличие очаговой патологии, нет, в левой плевральной полости определяется экссудат. Под местной анестезией пунктирована плевральная полость, получено 800 мл экссудата. При цитологическом исследовании жидкости установлен диагноз аденогенного рака. Пациентка дополнительно обследована у гинеколога: ей выполнены УЗИ гениталий, пункция заднего свода, гистероскопия, диагностическое выскабливание полости матки — данных о первичном процессе в органах репродуктивной системы нет. Также выполнена маммография, выявлена фиброзно-кистозная болезнь, данных о наличии рака не зарегистрировано. При ирригоскопии отмечены признаки колита, опухолевой патологии нет. По результатам многочисленных диагностических процедур наличие рака легкого, желудка, яичника, РМЖ исключено. Больная получила 5 курсов полихимиотерапии без первично установленного очага, которые позволили значительно улучшить ее самочувствие. При контрольном обследовании выявлено, что в течение 2 лет накопления жидкости в плевральной полости не отмечено. По истечении 2 лет больная поступает в отделение гинекологии с наличием асцита, при цитологическом исследовании которого вновь диагностируется аденогенный рак умеренной степени дифференцировки. При лапароскопии из брюшной полости удалено до 4 л геморрагической жидкости. Печень не увеличена, на висцеральной поверхности левой доли обнаружены одиночные взбухающие образования белесоватого цвета до 1 см в диаметре. Проведена чрескожная пункция печени, установлено наличие метастаза аденогенного рака. Сероза инфильтрирована множественными взбухающими образованиями белесовато-розового цвета до 0,2—0,5 см в диаметре. Матка не увеличена, подпаяна к передней стенке малого таза. На правом яичнике обнаружено образование размером до 5 см с гладкой капсулой. На рентгенограммах органов грудной клетки визуализирован хронический бронхит. При фиброгастроскопических, ректороманоскопических и ирригоскопических исследованиях диагностированы смешанный гастрит, колит и проктосигмоидит.

Проведены иммуноцитохимические исследования с 6 антителами опухолевых клеток из асцитической жидкости, в ходе которых установлена эпителиальная природа опухоли. Однако рак яичника исключен в связи с положительной реакцией на моноклональный раково-эмбриональный антиген (Clone II-7). Поиски первичного очага были продолжены. На границе наружных квадрантов левой молочной железы ла-

терально обнаружили гипоезогенное образование однородной структуры с ровными контурами размером 9×6×10 мм. Ретромаммарное пространство не изменено. Млечные протоки не расширены. В левой аксиллярной области определяются 2 ЛУ пониженной эзогенности, неоднородной структуры, с ровными четкими контурами, размерами 15×16×18 и 11×11×9 мм. При пункции описанных образований диагностирован умеренно-дифференцированный аденогенный рак первичного образования в молочной железе с метастазом в ЛУ аналогичной опухоли. Таким образом, РМЖ установлен лишь в результате повторного поиска первичного образования.

При определении гистологической формы первичного образования в молочной железе с метастазом в плевральную полость большая часть наблюдений — 116 (97,5%) соответствовала инфильтрирующему протоковому раку, дольковый рак отмечен в 3 (2,5%) случаях. Других гистологических форм в первичном образовании молочной железы изучаемой группы больных не выявлено. Все описываемые ранее признаки характеризовали инфильтрирующий протоковый рак. При дольковом раке в карциноматозных плевритах скопления шаровидной формы, подобных по очертанию ацинусам молочной железы, не отмечено [6]. В жидкости наблюдали клеточные структуры в виде тяжей и «цепочек» из прилегающих друг к другу клеток, которые характеризовались наличием неровных контуров, полиморфных ядер и отсутствием ядрышек (рис. 3).

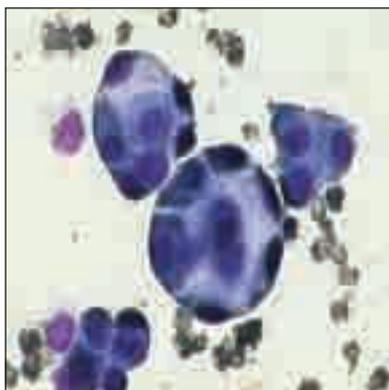
Патоморфоз клеток опухоли РМЖ после проведенной ХТ в плевральной жидкости имел место у 8 (6,7%) пациенток. Цитоморфологические изменения опухолевых клеток характеризо-

вались наличием признаков жировой, вакуольной, гидропической дистрофии клеток, увеличением их размеров и ядер, присутствием гигантских разрушенных клеток с изменением хроматина (рис. 4). В остальных наблюдениях опухолевые клетки имели сохранный вид.

Исследование рецепторов стероидных гормонов опухолевого клеточного материала из плевральной жидкости после проведенной ХТ при РМЖ в 2 случаях было неинформативным [3].

Среди пациенток с карциноматозом метастазное возникновение рака в другой молочной железе зафиксировано в 3 (2,5%) случаях. В отношении сопутствующих РМЖ других злокачественных новообразований (первично-множественные опухоли) отмечено по 1 наблюдению сочетания его с хроническим лимфолейкозом, эпителиоидноклеточной меланомой, плоскоклеточным ороговевающим раком вульвы, цистаденокарциномой яичника, аденокарциномой эндометрия и прямой кишки.

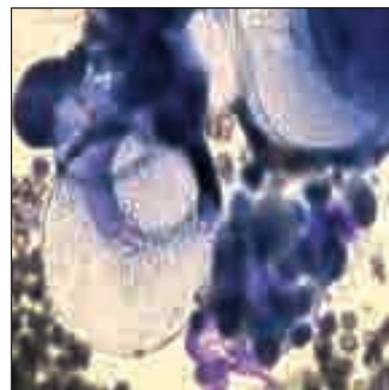
Диссеминация РМЖ по плевре выявлена в различные сроки после установления первичного диагноза — в течение года у 33 (27,7%) пациенток. Отдаленные метастазы, развившиеся через 11—17 лет, имели место у 12 (5,5%) больных, через 21 год — у 2 (1,7%) и через 31 год — у 1 (0,8%). За изучаемый 7-летний период продолжительность жизни после возникновения карциноматозного плеврита у женщин при РМЖ до 1 года отмечена у 58 (48,7%) больных, от 1 года до 4 лет — у 16 (13,4%). От соматического заболевания умерла 1 (0,8%) пациентка, судьбу 26 (21,8%) женщин проследить не удалось. При проведении поддерживающей ХТ в условиях ГУЗ АКОД 17 (14,3%) пациенток живы без признаков прогрессирования опухолевого процесса в период с 4 до 7 лет.



**Рис. 2.** Шарообразные структуры клеток протокового РМЖ, напоминающего ацинусы молочной железы. Плевральная жидкость. Окрашивание по Паппенгейму, × 400



**Рис. 3.** Клеточные структуры в виде тяжей и «цепочек» при дольковом РМЖ. Плевральная жидкость. Окрашивание по Паппенгейму, × 1000



**Рис. 4.** Патоморфоз клеток опухоли РМЖ после проведенной ХТ. Признаки жировой и вакуольной дистрофии клеток. Плевральная жидкость. Окрашивание по Паппенгейму, × 400

## Характеристика карциноматозных плевритов

| Нозология/локализация                   | Число больных |      |      |      |      |      |      |              | Всего |
|---|---------------|------|------|------|------|------|------|--------------|-------|
|   | 2001          | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 (5 мес) |       |
| Аденокарцинома:                         |               |      |      |      |      |      |      |              |       |
| легкое                                  | 23            | 33   | 27   | 30   | 43   | 36   | 37   | 15           | 244   |
| молочная железа                         | 7             | 10   | 13   | 18   | 18   | 23   | 23   | 7            | 119   |
| яичники                                 | 9             | 9    | 8    | 4    | 13   | 8    | 13   | 9            | 73    |
| желудок                                 | 3             | 1    | 5    | 3    | 5    | 3    | 7    | 2            | 29    |
| предстательная железа                   | —             | —    | —    | —    | 1    | 2    | 1    | —            | 4     |
| поджелудочная железа                    | —             | —    | —    | —    | —    | —    | —    | 1            | 1     |
| эндометрий                              | —             | 1    | —    | 1    | —    | —    | 1    | 1            | 4     |
| кишечник                                | 1             | —    | —    | —    | 2    | 1    | 2    | —            | 6     |
| щитовидная железа                       | —             | —    | —    | —    | —    | —    | —    | 1            | 1     |
| Плоскоклеточный рак легкого             | 3             | —    | 1    | 2    | 5    | 5    | 3    | 2            | 21    |
| Мелкоклеточный рак легкого              | 2             | 2    | 3    | 2    | 5    | 6    | 3    | 1            | 24    |
| Плоскоклеточный рак пищевода            | —             | 1    | —    | —    | 1    | —    | —    | —            | 2     |
| Почечно-клеточный рак                   | —             | —    | 3    | 1    | 4    | —    | —    | 2            | 10    |
| Переходно-клеточный рак мочевого пузыря | 1             | —    | —    | —    | —    | —    | —    | —            | 1     |
| Карциноматоз                            | 49            | 57   | 60   | 61   | 97   | 85   | 91   | 40           | 540   |

Наиболее часто из онкологических заболеваний в плевральной жидкости встречался аденогенный рак ( $n=482$ ). Большую часть карциноматозов (53,5%) составил рак легкого. РМЖ с накоплением плевральных выпотов обнаружен в 22% случаев от числа всех карциноматозов, рак яичников — в 13,5%, желудка — в 5,3% (см. таблицу). В группе сравнения при выполнении микроскопии метастазов аденогенного рака различных локализаций всегда выявляли железисто-подобные структуры. Определить первичную локализацию опухоли было довольно проблематично [7]. Однако присутствующие при РМЖ патогномоничные структуры с большой вероятностью свидетельствуют о наличии этой опухоли. При аденогенных раках других локализаций шарообразных структур, напоминающих ацинусы молочных желез, не обнаружено. Дифференци-

альная диагностика проводилась с мезотелиомой, раком яичника, осуществление ее при дольковом раке было затруднено.

### Выводы

В плевральной жидкости при диссеминации РМЖ наблюдается наличие специфических патогномоничных признаков, позволяющих дифференцировать его от аденогенного рака других локализаций. Накопление плевральных выпотов отмечено у 3,3% женщин с данным заболеванием. В большинстве случаев гистологическая форма в первичном образовании соответствовала инфильтрирующему протоковому раку, при котором в экссудате встречались шарообразные структуры; при дольковом РМЖ клеточные структуры имели вид тяжей и «цепочек» и состояли из прилегающих друг к другу клеток.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Глузман Д.Ф., Складенко Л.М., Надгорная В.А., Крячок И.А. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей. Киев: Морион, 2003. с. 78—91.
2. Липова В.А., Котов В.А. Дифференциальная диагностика опухолей по клеточному составу серозных жидкостей. СПб., 2003. с. 10—9.
3. Schwarz C., Lubbert H., Rahn W. et al. Medical thoracoscopy: hormone recaptor content in pleural metastases due to breast cancer. J Eur Respir 2004; 24:728—30.
4. Sears D., Hajdu S.I. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusion. Act Cytol 1987;31:85.
5. Долгов В.В., Шабалова И.П., Миронова И.И. и др. Выпотные жидкости. Лабораторное исследование. М.: Триада, 2006. с. 62—6.
6. Di Bonito L. Immunocytochemistry's role in detecting primary tumor site of malignant effusions. 34th European Congress of Cytology, Rovaniemi, Finland. J Cytopathol 2008;19 (Suppl 1):52.
7. Longatto A. Identification of the primary site of metastatic adenocarcinoma in serous effusion. Act Cytol 2002;46:651—8.
8. Davidson B. Malignant effusions. From diagnosis to biology. Diagn Cytopathol 2004;31:246—54.
9. Light R.W. Diagnostic principles in pleural disease. Eur Respir J 1997;10(2):476—8.

## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ДИСSEМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Г.А. Хакимов, Н.Р. Шаюсупов, Г.Ф. Мирюсупова

Ташкентский городской онкологический диспансер, Республика Узбекистан

### EXPERIENCE IN TREATING DISSEMINATED BREAST CANCER AFTER MULTIMODALITY THERAPY

G.A. Khakimov, N.R. Shayusupov, G.F. Miryusupova

Tashkent City Cancer Dispensary, Republic of Uzbekistan

*Median survival in patients with disseminated breast cancer (BC) is less than 3 years; moreover, 25-30 and 10% survive > 5 and > 10 years, respectively. Current systemic therapy increases median survival rates by only 3-4 months as compared with patients who do not receive this therapy. The data given in the paper are based on the analysis of a follow-up of 36 women aged 30 to 57 years who had BC dissemination 2 years after multimodality treatment in the Tashkent City Cancer Dispensary in the period 2006 to 2008. Despite the fact that the current multidrug therapy regimens were used, there were no dramatic changes in survival rates. However, the attainment of stabilization and regression of metastatic foci in this category of patients allows clinicians, oncologists, and their patients to hope to control this disease.*

**Key words:** disseminated breast cancer, systemic therapy, multimodality therapy, multidrug therapy, survival

Лечение больных диссеминованным раком молочной железы (ДРМЖ) было и остается проблемой клинической онкологии, несмотря на расширение арсенала терапевтических подходов, наблюдаемое в течение последних 20 лет. Современная системная терапия, применяемая для данной категории больных, не позволяет вылечить их, однако достоверно улучшает продолжительность и качество жизни, являясь для них необходимой психоэмоциональной поддержкой [1].

Средняя продолжительность жизни больных ДРМЖ не достигает 3 лет, при этом > 5 лет живут 25–30%, > 10 лет — 10% пациенток. Проведение современной системной терапии только на 3–4 мес увеличивает медиану выживаемости по сравнению с больными ДРМЖ, не получавшими такого лечения. Таким образом, концепция неизлечимости ДРМЖ в настоящее время определяет выбор тактики лечения этого заболевания, основной целью которого является максимальное продление жизни больной и облегчение симптомов болезни [2]. Суть проблемы лечения ДРМЖ лежит не только в необратимости процесса, но и в неоднородности данной категории больных. Это определено не только биологическими особенностями организма пациентки, но и объемом полученной комплексной терапии, несмотря на которую наступает метастатическая болезнь.

Представленные в нашей работе данные основаны на анализе наблюдений за 36 женщинами, имеющими диссеминацию РМЖ через 2 года после проведенного комплексного лечения в условиях Ташкентского городского онкологического диспансера в период с 2006 по 2008 г.

Возраст больных составил от 30 до 57 лет (табл. 1).

Все пациентки имели pT2N2M0 стадию заболевания и получили комплексную терапию в следующем объеме:

- 1) радикальная мастэктомия по J. Madden;
- 2) адъювантная полихимиотерапия (ПХТ) с включением антрациклинов (CAF — циклофосфан, доксорубин, 5-фторурацил, АСМФ — доксорубин, циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил, FАC — 5-фторурацил, доксорубин, циклофосфан) — 6 курсов;

3) адъювантная лучевая терапия (на область послеоперационного рубца и зоны регионарного лимфооттока в суммарной очаговой дозе 40–44 Гр);

4) при необходимости ( $n=12$ ) проводилась антиэстрогенотерапия тамоксифеном в дозе 20 мг/сут.

Распределение больных по результатам проведенного иммуногистохимического (ИГХ) анализа опухоли представлено в табл. 2.

Одна пациентка, имевшая гиперэкспрессию Her-2/neu, получала герцептин в дозе 450 мг каждые 3 нед в течение 1 года.

Таблица 1. Распределение больных ДРМЖ в зависимости от возраста ( $n=36$ )

| Возраст, годы | Число больных |    |
|---------------|---------------|----|
|               | абс.          | %  |
| 30–39         | 6             | 17 |
| 40–49         | 9             | 25 |
| 50–59         | 21            | 58 |

Таблица 2. *Распределение больных ДРМЖ в зависимости от ИГХ-статуса опухоли (n=36)*

| ИГХ-статус опухоли               | Число больных |    |
|----------------------------------|---------------|----|
|                                  | абс.          | %  |
| РЭ* (+), РП** (+), Her-2/neu (-) | 12            | 33 |
| РЭ(-), РП(-), Her-2/neu (-)      | 23            | 64 |
| РЭ(-), РП(-), Her-2/neu (+)      | 1             | 3  |

\*РЭ — рецепторы эстрогена, \*\*РП — рецепторы прогестерона.

Таблица 3. *Распределение больных ДРМЖ в зависимости от выживаемости (n=36)*

| Группа           | Выживаемость |         |                    |      |
|------------------|--------------|---------|--------------------|------|
|                  | абс.         | общая % | безрецидивная абс. | %    |
| 1-я (n=17)       | 11           | 64,7    | 5                  | 29,4 |
| 2-я (n=19)       | 12           | 63,2    | 5                  | 26,3 |
| Всего (n=36) ... | 23           | 63,9    | 10                 | 27,8 |

У всех больных имело место прогрессирование РМЖ в виде множественных поражений костей скелета и печени, обнаруженных в ходе плановой диспансеризации или при самостоятельном внеплановом обращении в случае возникновения симптомов прогрессии заболевания в виде болей в костях скелета. Выбор схем системной терапии проводился с учетом рекомендаций Европейского общества медицинской онкологии (ESMO, 2004), предложенных для данной клинической ситуации по РМЖ [3]. Все пациентки, находившиеся под наблюдением, были разделены на 2 группы. В 1-й группе 17 женщин получили

в виде системной ПХТ таксотер — 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, кселоду — 1250 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 14-й день — 6 курсов, интервал между курсами составил 3 нед; во 2-й группе — навельбин — 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й день, кселоду — 1250 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 14-й день — 6 курсов, интервал между курсами — 1 нед. В обеих группах после первого курса ПХТ лечение проводилось на фоне введения препарата зомета в дозе 4 мг каждые 28 дней в течение всего периода наблюдения до появления новых очагов поражения.

При анализе результатов, осуществлявшемся в течение 24 мес после проведенной терапии, у 36 больных ДРМЖ были получены следующие показатели выживаемости (табл. 3).

У пациенток обеих групп прогрессия заболевания наблюдалась в виде появления новых очагов метастазирования РМЖ (легкие, головной мозг, кости скелета, печень) с явлениями полиорганной недостаточности. При прогрессировании заболевания проводилась лишь симптоматическая терапия, направленная на улучшение качества жизни больных. В обеих группах, несмотря на проведенную ПХТ, в течение 24 мес дальнейшее метастазирование РМЖ привело к летальному исходу: в 1-й группе — 6 (35,3%) случаев, во 2-й — 7 (36,8%).

По данным литературы, на современном этапе медиана выживаемости больных ДРМЖ колеблется от 18 до 24 мес [4]. В нашем исследовании, несмотря на проведение современных схем ПХТ, также не наблюдалось яркой динамики по данному показателю. Однако достижение стабилизации и регресса метастатических очагов у данной категории больных позволяет клиницистам, онкологам и их пациентам надеяться на получение контроля над заболеванием, несмотря на неопределенность временного интервала в каждом конкретном случае.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кампова-Полевая Е.Б., Чистяков С.С. Клиническая маммология. М.: Гэотар-Медиа, 2006. с. 330—99.
2. Моисеенко В.М., Урманчеев А.Ф., Хансон К.П. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. СПб.: изд-во Н—Л, 2004. с. 247—52.
3. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М., 2004. с. 101—6.
4. Dal Lago L., Demonty G., Cardoso F., Piccart M. Treatment of advanced breast cancer: New standards of care in 2004. Proc IACCT 15.2004: 91—4.



# ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНЫХ, ГУМОРАЛЬНЫХ И АКТИВАЦИОННЫХ МАРКЕРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, А ТАКЖЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПОВЕРХНОСТНЫХ МЕМБРАН ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.Т. Алимходжаева<sup>1</sup>, А.Д. Зикиряходжаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>РОИЦ МЗ Республики Узбекистан, Ташкент; <sup>2</sup>ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

THE SPECIFIC FEATURES OF CELLULAR, HUMORAL, AND ACTIVATION MARKERS OF THE IMMUNE SYSTEM AND THE BIOPHYSICAL PARAMETERS OF SUPERFICIAL PERIPHERAL LYMPHOCYTE MEMBRANES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

L.T. Alimkhodzhaeva<sup>1</sup>, A.D. Zikiryakhodzhaev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Cancer Research Center, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

*The specific features of cellular and humoral factors of the immune system, as well as lymphocyte activation markers were studied in patients with breast cancer (BC). The biophysical parameters of superficial peripheral lymphocyte membranes were analyzed in BC patients. The peculiarities of an immune system response were significant T-cell immunodeficiency, CD4<sup>+</sup> T helper/inducer cell deficiency along with increased CD8<sup>+</sup> T lymphocyte expression, suppressed immunoregulatory index, imbalanced humoral immunity, activated CD16<sup>+</sup> and CD56<sup>+</sup> expression on the natural killer cells, and increased CD38<sup>+</sup> and CD95<sup>+</sup> expression on the lymphocytes. The study of the biophysical parameters of superficial lymphocyte membranes revealed the statistically significant changes characterizing the enhanced electric field and increased microviscosity, which are likely to result in the cessation or reduction of intercellular interactions.*

**Key words:** cellular immunity, humoral immunity, lymphocyte activation markers, membrane microviscosity, superficial lymphocyte membrane discharge, breast cancer

## Введение

В последнее десятилетие отмечен рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ), в связи с чем вопросы профилактики, ранней диагностики и эффективности лечения данного заболевания являются весьма актуальными [1]. Одним из наиболее перспективных направлений современной онкологии является изучение роли иммунной системы в патогенезе злокачественных опухолей и возможности применения иммунологических методов для их диагностики и лечения. За 20-летний период изучения роли иммунологии в канцерогенезе получены данные, подтверждающие роль иммунной системы в противоопухолевой защите организма, изучаются механизмы, ведущие к деструкции клеток опухолей, а также механизмы феномена иммунологической толерантности клеток опухоли [2–6]. Так, по данным литературы, существенное значение в патогенезе злокачественных новообразований, в том числе и рака молочной железы (РМЖ), имеет состояние иммунной системы организма [3, 7, 8].

До сих пор механизмы иммунного ответа изучались на уровне отдельных популяций и клеток иммунной системы, при этом недостаточно рассматривались более глубокие стороны — мем-

бранные. Установлено, что чаще всего лимфоциты служат некоей моделью в иммунологических и биохимических исследованиях. Для клеток иммунной системы, формирующих иммунный ответ и несущих на своей поверхности множество экспрессированных рецепторов, биофизическое состояние поверхности мембран имеет первостепенное значение. Эти исследования позволяют изучить физико-химические параметры иммунокомпетентных клеток при различных патологических процессах, в частности при онкологических. Более того, полагают, что нарушения в структуре мембран и липопротеинов во многих случаях являются первопричиной заболевания или, во всяком случае, причиной его наиболее тяжелых симптомов.

Несмотря на активное изучение роли иммунной системы в реализации противоопухолевого иммунитета, некоторые особенности реагирования клеточных и гуморальных факторов иммунитета и биофизических свойств мембран лимфоцитов остаются недостаточно изученными. Имеющиеся данные литературы, полученные при изучении иммунной системы у больных РМЖ противоречивы и немногочисленны, что диктует необходимость дальнейшего изучения этой проблемы.

### Материалы и методы

Нами обследованы 48 женщин с РМЖ, средний возраст их составил  $52,7 \pm 6,6$  года. Все пациентки были обследованы и госпитализированы в отделение маммологии РОНЦ МЗ РУз. Диагноз был установлен на основании данных клинико-лабораторных и морфологических методов исследования. Материалом для иммунологического исследования служила периферическая кровь. Сбор материала осуществлялся до проведения оперативных вмешательств, химио- и лучевой терапии. Все пациентки с РМЖ имели III стадию заболевания. Больные предъявляли жалобы на общую слабость и быструю утомляемость, наличие образования в молочных железах. С целью уточнения диагноза всем женщинам проведены морфологические (гистологические и цитологические) исследования. У всех пациенток с РМЖ диагностированы аденокарцинома и инфильтративный РМЖ.

Иммунологические исследования были проведены в лаборатории иммуноцитоккинов Института иммунологии АН РУз. Определение клеточного иммунитета ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD20^+$  и  $CD56^+$ ), а также идентификация активационных маркеров лимфоцитов ( $CD23^+$ ,  $CD25^+$ ,  $CD38^+$  и  $CD95^+$ ) осуществлялись с использованием моноклональных антител в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными Институтом иммунологии МЗ РФ и Институтом иммунологии АН РУз (2001) [9, 10].

Гуморальное звено иммунитета оценивали путем определения основных сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA и IgM методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (1969) с помощью набора моноспецифических сывороток против IgG, IgA, IgM производства НИИ ЭМИЗ им. Н.Ф. Гамалеи (Москва) [11].

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) различных величин определяли спектрофотометрическим методом [11]. Использованные реактивы — боратный буфер 0,1N, pH 8,4; 1,24 г борной кислоты, 1,9 г буры, разведенные в 100 мл дистиллированной воды; 4 и 3% раствор полиэтиленгликоля (ПЭГ) — 6000 в дистиллированной воде. Растворы ПЭГ готовят в день постановки реакции.

Для определения биофизических параметров поверхностных мембран лимфоцитов периферической крови применяли метод флуоресцентного зондирования. В работе использован зонд 1,8-АНС 1-N-фениламинонафтил сульфата фирмы «Serva» (Германия). Флуоресценцию зонда АНС в суспензии лимфоцитов измеряли в кварцевых кюветах объемом 500 мкл на спектрофлуориметре Contron, длина волны возбуждения 370 нм. К преимуществу данного метода от-

носится то, что использованный зонд не нарушает транспортные потоки клеток, а лишь в них вовлекается, и по скорости его передвижения через клеточные мембраны и изменению его спектральных характеристик можно судить о модификациях биофизического состояния клеточных мембран. Исследования проводили в лаборатории молекулярной диагностики Института иммунологии АН РУз.

Результаты исследования подвергали статистической обработке с использованием критериев Стьюдента—Фишера. Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью стандартных программ вычисления средней арифметической ( $M$ ), средней ошибки по показателям и группам ( $m$ ) и среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ). По вычисленным значениям по отношению к контролю и соответствующему значению степени свободы определяли вероятность ошибки по таблице Стьюдента—Фишера ( $t$ ). Достоверность различий процентных показателей устанавливали по специальной формуле, применяемой в эпидемиологической статистике. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием персонального компьютера.

### Результаты и обсуждение

Ведущее значение в противоопухолевой защите организма придается клеточному звену иммунитета, где ключевую роль играют Т-лимфоциты. Экспрессию Т-клеточных маркеров лимфоцитов определяли по относительному числу  $CD3^+$ -Т-лимфоцитов,  $CD4^+$ -Т-хелперов/индукторов и  $CD8^+$ -Т-цитотоксических лимфоцитов, а также по значению соотношения  $CD4^+/CD8^+$  (иммунорегуляторный индекс — ИРИ).

Так, в среднем содержание лейкоцитов было достоверно снижено в группе больных РМЖ по сравнению с данными контрольной группы. Количество лейкоцитов в группе больных РМЖ составило  $5275,8 \pm 236,5$  кл/мкл, тогда как в контрольной группе этот показатель был  $6500 \pm 295$  кл/мкл ( $p < 0,05$ ).

При РМЖ наблюдалось достоверное сокращение общего числа лимфоцитов. Так, относительное и абсолютное содержание лимфоцитов было достоверно снижено по сравнению с данными группы контроля ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты представлены на рисунке.

К фенотипическим маркерам Т-лимфоцитов относят  $CD3^+$ -,  $CD4^+$ -,  $CD8^+$ -рецепторы. Показано, что запуск и регуляция эффективности иммунного ответа во многом определяются специфическим антигеном Т-лимфоцитов. Ответственными за эту функцию являются антигенраспознающие рецепторы (TCR). Известно, что степень поверхностной экспрессии  $CD3^+$ -рецепто-



Иммуноглобулины играют важную функцию посредников в каскадном развитии иммунного ответа и частично могут обуславливать эффективность конечных, эффекторных реакций клеточного иммунитета по инактивации и элиминации мутантных клеток [3, 4, 18]. Известно, что циркулирующие антитела являются одним из эффекторных факторов иммунитета, оказывающих антигенспецифическую защиту [19, 20]. Изучение концентрации сывороточных иммуноглобулинов позволило выявить тенденцию к повышению IgG и IgA в группе больных РМЖ, однако достоверных отличий не обнаружено.

Таким образом, особенностями изменений гуморального звена иммунитета у больных РМЖ являлись повышенная экспрессия CD20<sup>+</sup> на В-лимфоцитах и незначительная тенденция к увеличению числа сывороточных IgG и IgA в периферической крови.

Далее нами была изучена количественная характеристика ЦИК в сыворотке периферической крови больных РМЖ, в результате чего выявлено достоверное повышение 4% ЦИК, оказывающих патогенное влияние на сосуды и ткани организма. Так, 3 и 4% ЦИК были повышены в 1,8 и 2,99 раза относительно данных контрольной группы (см. рисунок).

Естественные факторы защиты обеспечивают неспецифическую противоопухолевую резистентность, которой отводят ведущую роль в распознавании и ликвидации опухолевых клеток. Существует несколько субпопуляций натуральных киллеров, которые различаются между собой по функциям и мембранному иммунофенотипу. Из естественных факторов защиты нами исследована экспрессия CD16<sup>+</sup> и CD56<sup>+</sup> на натуральных киллерах. Известно, что натуральные киллеры являются главными клеточными эффекторами системы иммунобиологического надзора. Они осуществляют в организме такие важные функции, как надзор за абберентными, опухолевыми и вирусинфицированными клетками [10, 21]. В связи с этим изучение как относительного, так и абсолютного числа натуральных киллеров, экспрессирующих данные маркеры лимфоцитов у больных РМЖ, представляет большой научный и практический интерес.

CD16<sup>+</sup> является мембранным низкоаффинным IgG-рецептором 3-го типа. CD56<sup>+</sup> представляет собой изоформу адгезивной молекулы. Наличие адгезивных молекул среди маркеров натуральных киллеров не случайно, они отражают важность межклеточных взаимодействий для осуществления цитолиза. Маркер натуральных киллеров CD56<sup>+</sup> появляется на лимфоцитах на самой ранней стадии их развития. Например, он определяется на прекиллерах, когда клетка еще

не обладает способностью лизировать. На стадии активации киллерных клеток возникают дополнительные кофакторы, способствующие вступлению натуральных киллеров в цитолиз. При наличии соответствующих стимулов, чаще всего провоспалительных цитокинов ТХ 1-го типа (интерлейкин-2 — ИЛ-2, интерферон- $\gamma$  — ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1), активные натуральные киллеры становятся вполне действующими клетками, обладающими высокой литической активностью с широким спектром мишеней [22–27]. На основании изложенного выше необходимо учитывать наличие ответственных за активацию и функциональную полноценность цитокинов, обладающих стимулирующим действием. Видимо, при онкологическом процессе, в частности при РМЖ, нарушается иммунологический надзор на всех этапах развития и функционирования клеток. Анализ показал, что в группе больных РМЖ зафиксировано достоверное повышение числа CD16<sup>+</sup> и CD56<sup>+</sup> в 1,3 и 1,5 раза соответственно (см. рисунок), что имело достоверное различие с данными контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Возможно, повышение CD16<sup>+</sup> и CD56<sup>+</sup> свидетельствует о значительном увеличении незрелых форм натуральных киллеров, что часто наблюдается при злокачественных процессах. Натуральные киллеры являются третьей популяцией лимфоцитов, обеспечивающих поддержание генетического гомеостаза, которые фенотипически и функционально существенно отличаются от Т- и В-лимфоцитов. Натуральные киллеры относят к категории основных эффекторов естественного или врожденного иммунитета, которые способны лизировать клетки-мишени или осуществлять антителозависимую клеточную цитотоксичность. Натуральные киллеры участвуют в противоопухолевой, противовирусной, антибактериальной и антипротозойной защите. Именно им присуще выполнение функций 1-й линии защиты до того, как возникнут иммунные Т-лимфоциты и специфические антитела [18, 24].

Далее нами представлены данные об активационных маркерах лимфоцитов периферической крови больных РМЖ. Активационные маркеры лимфоцитов начали изучать относительно недавно, поэтому в литературе пока мало работ, посвященных функциональной активности активационных маркеров лимфоцитов, в частности при злокачественных процессах. По имеющимся сведениям, важное научное и практическое значение принадлежит исследованию активационных маркеров лимфоцитов, особенно при злокачественных процессах, так как анализ активационных маркеров лимфоцитов позволяет изучить процессы активации, пролиферации, дифференцировки и апоптоза иммунокомпе-



тентных клеток и характеризует связанные с этими процессами клеточные циклы [8, 28, 29]. Из маркеров активации лимфоцитов нами исследована экспрессия CD23<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> FAS/APO-1 и CD38<sup>+</sup> на лимфоцитах (см. рисунок). CD23<sup>+</sup> является специфическим рецептором иммуноглобулина Е. Этот рецептор присутствует на поверхности 30% В-лимфоцитов и 1% — Т-клеток и моноцитов [12]. По данным литературы, высокие уровни CD23<sup>+</sup> наблюдаются при инфекционных заболеваниях и ревматоидном артрите [30]. По нашим сведениям, маркеры активации CD23<sup>+</sup> на лимфоцитах в группе больных РМЖ были повышены, но достоверной разницы не выявлено.

Рецептор CD25<sup>+</sup> представлен  $\alpha$ -цепью, которая экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах. При активации Т-лимфоцитов цитокин ИЛ-2 и его рецепторы играют важную роль в развитии, созревании и регуляции иммунного ответа, который поддерживает пролиферацию активированных Т- и В-лимфоцитов [14, 31]. При анализе экспрессии CD25<sup>+</sup> на лимфоцитах не обнаружено достоверной разницы между исследуемыми группами. Так, экспрессия CD25<sup>+</sup> на лимфоцитах у больных РМЖ отличалась в 1,1 раза от данных, полученных в группе контроля.

Экспрессия CD95<sup>+</sup> на активированных лимфоцитах у пациенток с РМЖ была достоверно выше по сравнению со значением контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Очевидно, это связано с апоптозом иммунокомпетентных клеток, приводящим к иммунодефицитному состоянию. По данным некоторых авторов, качественные и количественные изменения в экспрессии CD25<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> имеют решающее значение в развитии патологического процесса [8, 32].

Экспрессия активационных маркеров CD38<sup>+</sup> на лимфоцитах в группе больных РМЖ характеризовалась достоверным повышением по сравнению с показателями группы контроля. CD38<sup>+</sup> — маркер, который рассматривается как мультифункциональный белок, обеспечивающий его главную иммунорегуляторную роль, заключающуюся в связывании различных агентов, что способствует усилению синтеза цитокинов и активации киназ. CD38<sup>+</sup> является предшественником плазматических клеток, экспрессированным на незрелых Т- и В-лимфоцитах, активированных Т-лимфоцитах, плазмацитах [10, 33]. В группе пациенток с РМЖ экспрессия CD38<sup>+</sup> была в 1,4 раза выше, чем в группе контроля, что имело достоверное отличие.

Таким образом, клеточный иммунитет у больных РМЖ характеризовался такой особенностью, как выраженный Т-клеточный иммунодефицит, проявлявшийся дефицитом CD4<sup>+</sup>-Т-

хелперов/индукторов на фоне повышенного числа CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов. Однако, несмотря на повышенное число CD8<sup>+</sup>-Т-цитотоксических лимфоцитов, главным биологическим предназначением которых служит санация организма от чужеродных агентов и уничтожение опухолевых клеток, наблюдалось снижение их абсолютных значений. Возможно, это снижение абсолютного числа Т-цитотоксических лимфоцитов, свидетельствовало о неполноценности иммунного ответа. В результате дисбаланса субпопуляций Т-лимфоцитов отмечалось значительное уменьшение ИРИ, что является показателем неадекватности иммунного реагирования. Кроме того, выявлен дисбаланс в гуморальном звене иммунитета. При оценке функциональной активности В-лимфоцитов установлено наличие определенного дисбаланса в продукции иммуноглобулинов. Естественные факторы защиты характеризовались повышенной активностью экспрессии CD16<sup>+</sup> и CD56<sup>+</sup> на натуральных киллерах, маркеры активации лимфоцитов — повышением экспрессии CD38<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> на лимфоцитах.

Функции мембран лимфоцитов тесно связаны с физическим состоянием липидного бислоя и белково-липидных комплексов. Установлено, что любые патологические процессы в организме в первую очередь затрагивают мембраны клеток, вызывая нарушения их биофизических параметров. Изменение липидного состава мембран клеток, в частности клеток иммунной системы, приводит к изменению экспрессии рецепторов, активации или ингибции функций иммунокомпетентных клеток. Применение флуоресцентных зондов позволяет исследовать некоторые физические параметры поверхностных мембран лимфоцитов.

Нами были проведены исследования по изучению микровязкости и заряда поверхностных мембран лимфоцитов у больных РМЖ. Исследования осуществляли с помощью мембранного флуоресцентного зонда 1,8-АНС 1-N-фенилоаминонафтил сульфоната фирмы «Serva» (Германия).

Изучены поверхностные мембраны лимфоцитов периферической крови у 22 пациенток с РМЖ и 20 здоровых женщин аналогичного возраста.

Микровязкость и заряд поверхностной мембраны лимфоцитов оценивали по величине максимальной флуоресценции с помощью флуоресцентного зонда 1,8-АНС. Об изменениях заряда поверхностной мембраны лимфоцитов судили по величине максимальной флуоресценции лимфоцитов в группе больных по сравнению с таковой в группе контроля. Увеличение у пациенток с РМЖ уровня максимальной флуоресценции АНС свидетельствовало о снижении поверхност-

ного заряда мембран лимфоцитов, выделенных из периферической крови больных. Снижение максимальной флуоресценции указывало на повышение суммарного отрицательного заряда поверхностной мембраны лимфоцитов. Сдвиг максимума в спектре флуоресценции АНС в длинноволновую область свидетельствовал о снижении микровязкости поверхностной мембраны лимфоцитов, т.е. о приобретении мембраной жидкостных свойств. И наоборот, сдвиг максимума флуоресценции в коротковолновый диапазон означал повышение микровязкости и приобретение поверхностной мембраной более жесткой структуры. Полученные данные представлены в таблице.

В группе здоровых лиц высота максимальной флуоресценции составила  $85,2 \pm 8,11$ , тогда как у больных данный показатель был равен  $42,4 \pm 5,3$ , что имело достоверные различия. Высота максимальной флуоресценции у больных РМЖ была в 2 раза ниже значения нормы. Так, при исследовании заряда поверхностных мембран лимфоцитов выявлено, что суммарный отрицательный заряд на мембране лимфоцитов был значительно увеличен у пациенток с РМЖ. Следовательно, повышение заряда электрического поля способствовало автоматическому увеличению числа противоионов, которые, формируя дополнительную «шубу» вокруг лимфоцитов, усложняли осуществление межклеточных контактов иммунокомпетентными клетками и способствовали возникновению более глубоких нарушений в функционировании иммунной системы больных РМЖ.

Микровязкость липидного бислоя поверхностной мембраны контролирует конформационные изменения белковых структур. Кроме того, липидные структуры образуют окружающую среду рецепторов клеток, и поэтому от их вязкости зависят подвижность и работа рецепторных комплексов и их взаимодействие друг с другом. В случае если злокачественные процессы сопровождаются изменениями в состоянии иммунной системы организма, оценка вышеперечисленных параметров мембран иммунокомпетентных клеток может пролить свет на механизм иммунодефицитного состояния при злокачественных процессах. Изменение микровязкости липидов, с од-

ной стороны, повышает подвижность рецепторного комплекса, но с другой — может видоизменить сам рецептор, так как известно, что молекулы липидов могут сами выполнять функции рецепторов. Нарушение рецепторных взаимодействий приводит к появлению сбоев в передвижении информационных потоков, а значит, и в работе целых клеточных комплексов. Интересные данные были получены при анализе микровязкости мембран лимфоцитов у больных РМЖ. Микровязкость мембран лимфоцитов у всех обследованных пациенток с РМЖ повышена, что было связано с отклонением длины волны максимальной флуоресценции у больных данной группы. Так, у здоровых лиц длина волны лимфоцитов составила  $474,5 \pm 1,01$  нм, тогда как в группе больных РМЖ этот показатель был равен  $463,2 \pm 1,27$  нм, что достоверно различалось с данными контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, отклонение длины волны максимальной флуоресценции в сторону коротковолнового диапазона указывало на повышение микровязкости поверхностных мембран лимфоцитов крови, что свидетельствовало о приобретении ими более жестких и менее пластических свойств. Жесткость мембраны лимфоцитов крови ассоциировалась с угасанием метаболических процессов в мембране клетки, что затрудняло активацию иммунокомпетентных клеток, процессы распознавания ими своих или чужих клеточных рецепторов и в конечном итоге приводило к формированию неадекватного иммунного ответа.

Флуоресцентные зонды могут выявлять дефекты, локализующиеся на уровне функционирования мембранных структур клеток. С их помощью можно обнаружить нарушение нормальной реакции лимфоцитов на уровне барьерной, транспортной, рецепторной, ферментативной систем. Применение зондов АНС также позволяет изучить физико-химическое состояние мембран лимфоцитов при параллельном исследовании их поверхностного фенотипа. Установлено, что эффективный суммарный поверхностный заряд мембраны, образуя электрическое поле, служит барьером для проникновения в клетку анионов и одновременно влияет на способность поверхностной клеточной мембраны принимать участие во всевозможных

*Биофизические параметры поверхностных мембран лимфоцитов периферической крови больных РМЖ*

| Группы                 | Высота максимальной флуоресценции | заряд            | Параметр длина волны максимальной флуоресценции | Микровязкость |
|------------------------|-----------------------------------|------------------|---|---------------|
| Здоровые доноры (n=20) | $85,2 \pm 8,11$                   | Норма            | $474,5 \pm 1,0$                                 | Норма         |
| Больные РМЖ (n=22)     | $42,4 \pm 5,30^*$                 | Повышение на 50% | $463,2 \pm 1,27^*$                              | Повышена      |

\* Достоверность различий с группой контроля.



взаимодействиях. Следовательно, использование флуоресцентных зондов представляет большой интерес, так как дает возможность диагностировать нарушения в иммунной системе на уровне тонких биофизических процессов, происходящих в клеточной мембране иммунокомпетентных клеток при злокачественных новообразованиях. Кроме того, оценка поверхностного заряда и микровязкости мембран лимфоцитов периферической крови может быть использована для определения иммунодефицитного состояния при РМЖ и уста-

новления степени тяжести, а также прогрессирувания заболевания.

Таким образом, нами выявлены статистически значимые изменения в состоянии клеточных и гуморальных параметров иммунной системы, а также биофизических параметров поверхностных мембран лимфоцитов, характеризующиеся усилением электрического поля и повышением микровязкости и, очевидно, приводящие к исчезновению или ослаблению межклеточных взаимодействий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кухарев Я.В., Стахеева М.Н., Кологривова Е.Н. Особенности иммунного статуса больных раком молочной железы с клиническими проявлениями иммунной недостаточности. Рос аллергол журн 2008;(1 апр 1):149—50.
2. Аничков Н.М. Патогенез какексии при злокачественных опухолях. Арх патол 2005;67(5):51—6.
3. Балуева И.А., Семиглазов И.Ф. Иммунологические показатели больных раком молочных желез (зависимость от возраста, репродуктивной функции, клинико-патологической формы заболевания темпа роста опухоли). Вопр онкол 1996;42(3):31—4.
4. Кадагидзе З.Г. Субпопуляции лимфоцитов при злокачественном росте. Вопр онкол 1994;30(1):28—9.
5. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического «поведения» рака молочной железы. Вестн РАМН 2001;(9):65—70.
6. Моисеенко В.М. Возможности моноклональных антител в лечении злокачественных опухолей. Практик онкол 2002;3(4):253—61.
7. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Пинегин Б.В., Сетдикова Н.Х. Синдром вторичной иммунной недостаточности (протоколы диагностики и лечения). Иммунология 2000;(5):8—9.
8. Уткин О.В., Бабаев А.А., Алясова А.В. и др. Экспрессия альтернативных форм мРНК CD95 антигена при раке молочной железы. Рос аллергол журн 2008;(1):306—8.
9. Залыалиева М.В., Прохорова Р.С. Способы определения субпопуляций лимфоцитов. №1 DP 20000774 D/P МКП 6601 №33/48 26.02.2001.
10. Череев А.Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий. Клин лабор диагност 1999;(6):25—31.
11. Имельбаева Э.А., Хайрулина Р.М., Медведев Ю.А. и др. Методические указания к занятиям по иммунологии и серологии: учебно-методическое пособие для специалистов по клинической лабораторной диагностике. Уфа: БГМУ, 2004.
12. Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Иммунодиагностика заболеваний, связанных с нарушением иммунитета. Гематол трансфузиол 1997;42(2):40—4.
13. Malek T.R. T-helper cells, IL-2 and the generation of cytotoxic T-cells responses. Trends Immunol 2002;23:465—7.
14. Antony P., Restifo N. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T regulatory cell, immunotherapy of cancer, and interleukin-2. J Immunother 2005;28:120—8.
15. Barrat F., Cua D., Boonstra A. et al. In vitro generation of IL-10-producing regulatory CD4<sup>+</sup> T-cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T-helper type 1 and type 2-inducing cytokines. J Exp Med 2002;195:603—16.
16. Furtado G., Curotto de Lafaille M., Kutchukhize N. et al. Interleukin-2 signaling is required for CD4<sup>(+)</sup> regulatory T-cell function. J Exp Med 2002;196:851—7.
17. Чухловин А.Б. Усиление апоптоза лейкоцитов периферической крови в связи с развитием лейкопении после интенсивной химиотерапии. Вопр онкол 1999;45(4):384—7.
18. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета. Иммунология 2002;23(2):77—9.
19. Ломакин М.С., Бочко Г.М. Медиаторы системы иммунологического надзора. Иммунология 1987;(3):17—22.
20. Фрейдлин И.С., Кузнецова С.А. Иммунные комплексы и цитокины. Мед иммунол 1999;1(1—2):27—36.
21. Малащенко И.К., Тазулахова Э.Б., Дидковский Н.А. Интерфероны и индукторы их синтеза. Тер арх 1998;(11):35—9.
22. Кетлинский С.А., Ищенко А.М. Цитокины и их антагонисты: теория и практика. Мед иммунол 1999;1(3—4):16.
23. Кетлинский С.А. Современные аспекты изучения цитокинов. Rus J Immunol 1999;4(Suppl 1):46—52.
24. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека. Иммунология 1998;(3):9—17.
25. Симбирцев А.С. Механизмы иммуностимулирующего действия интерлейкина-1. Мед иммунол 1999;1(3—4):133—4.
26. Соловьева Ю.А. Продукция цитокинов у больных ВИД в динамике иммунокорректирующей терапии. Аллергол иммунол 2000;1(2):34.
27. Ballwill F. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor? Cytokine Growth Factor Rev 2002;13:135—41.
28. Лукьянова Н.Ю., Кулик Г.И., Чехун В.Ф. Роль генов p53 и bcl-2 в апоптозе и лекарственной резистентности опухолей. Вопр онкол 2000;46(2):121—7.
29. Тугуз А.Р. Динамика содержания TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4 и IL-8 в раннем послеоперационном периоде у больных раком желудка. Иммунология 2002;23(1):59—61.
30. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли-альфа — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. Рус мед журн 2007;(7):18—22.
31. Jones E., Dahm-Vicker M., Simon A. et al. Depletion of CD25<sup>+</sup> regulatory cells results in suppression of melanoma growth and induction of autoreactivity in mice. Cancer Immunol 2002;2:1—8.
32. Фильченков А.А., Степанов Ю.М., Липкин В.М., Кушлинский Н.Е. Участие системы FAS/FAS-лиганд в регуляции гомеостаза и функционировании клеток иммунной системы. Аллергол иммунол 2002;3(1):24—35.
33. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммуорегуляции. Аллергол астма и клин иммунол 2000;(8):73—80.

## ДИНАМИКА МАРКЕРОВ АНГИОГЕНЕЗА НА ФОНЕ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.А. Ким<sup>1</sup>, И.В. Высоцкая<sup>1</sup>, Н.Е. Кушлинский<sup>2</sup>, В.П. Летягин<sup>2</sup>, Е.С. Герштейн<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ММА им. И.М. Сеченова; <sup>2</sup>НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

### CHANGES IN ANGIOGENESIS MARKERS DURING NEOADJUVANT TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

E.A. Kim<sup>1</sup>, I.V. Vysotskaya<sup>1</sup>, N.E. Kushlinsky<sup>2</sup>, V.P. Letyagin<sup>2</sup>, E.S. Gershtein<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; <sup>2</sup>Research Institute of Clinical Oncology,  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The impact of various neoadjuvant treatment regimens on the level of enzyme immunoassay-determined angiogenic markers of endothelial growth factor and its type 2 receptor in tumor cytosol and serum was assessed in 30 patients with locally advanced breast cancer (BC). The findings suggest the promises for studies of neoangiogenesis factors mainly in tumor tissue for their possible use as prognostic biological markers in patients with BC.*

**Key words:** vascular endothelial growth factor, type 2 vascular endothelial growth factor receptor, angiogenesis, breast cancer, neoadjuvant therapy

Злокачественная опухоль объемом > 1—2 мм<sup>3</sup> для своего дальнейшего роста нуждается в кислороде и питательных веществах, а следовательно, в собственной системе кровоснабжения [1]. В процессе неоангиогенеза (образование новых кровеносных сосудов из уже существующих) ключевая роль отведена фактору роста эндотелия сосудов (VEGF), представляющему собой гомодимерный белок с молекулярной массой 46—48 кДа [2, 3]. На поверхности эндотелиальных клеток VEGF взаимодействует со специфическими тирозинкиназными рецепторами VEGFR-1 (flt-1) и VEGFR-2 (flk-1/KDR) [4—6]. Доказано, что именно через связывание с рецептором 2-го типа VEGF осуществляет свои основные ангиогенные эффекты, такие как стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток, увеличение сосудистой проницаемости, подавление апоптоза и противоопухолевого иммунного ответа [7—9].

Интерес к проблеме неоангиогенеза при раке молочной железы (РМЖ) за последние годы возрос многократно, что позволило по-новому взглянуть на взаимосвязь экспрессии ангиогенных факторов в опухолевой ткани с прогнозом заболевания и эффективностью проводимого лечения [10—12]. Кроме того, разработка и внедрение таргетных препаратов с антиангиогенным действием являются приоритетной целью современных онкологических научных исследований [13, 14]. Однако данные по многим вопросам регуляции и прогностического значения VEGF и его рецепторов при местно-распространенном РМЖ противоречивы. Анализ динамических изменений уровней маркеров ангиогенеза, проведенный не только в опухоли, но и в сыворотке крови на фоне тради-

ционной цитотоксической терапии, может стать основой более рационального назначения антиангиогенных препаратов.

**Цель исследования** — оценка влияния различных схем неоадъювантного лечения на содержание VEGF и VEGFR-2 в цитозоле опухоли и сыворотке крови больных местно-распространенным РМЖ, определение клинической значимости этих показателей и их связи с основными клинико-морфологическими характеристиками РМЖ.

#### Материалы и методы

Основой настоящей работы послужил анализ 120 исследований, проведенных у 30 пациенток, наблюдавшихся и получавших лечение по поводу первичного местно-распространенного РМЖ в клиниках ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2005—2006 гг. Возраст женщин находился в пределах от 23 до 69 лет, средний возраст составил 48 лет. Из них у 33,3% больных менструальная функция была сохранена, 23,3% — находились в состоянии перименопаузы и 43,3% — в постменопаузе.

У всех пациенток клинический диагноз РМЖ был подтвержден данными морфологического исследования опухоли. Начальный местно-распространенный рак (IIb стадия) был выявлен у 40% пациенток, более поздние стадии (IIIa—IIIc) — в 60% случаев.

Основным гистологическим вариантом РМЖ был инфильтративный протоковый рак — 77% наблюдений, в 10% случаев отмечена дольковая форма опухоли. Инфильтративный протоковый рак с преобладанием внутрипротокового компонента обнаружен у 10% больных. В 1 клиническом случае наблюдалась смешанная форма РМЖ. Раковые эмболы в кровеносных и лимфатических

сосудах как фактор неблагоприятного клинического течения РМЖ выявлены по периферии опухоли у 40% пациенток, у остальных 60% этот признак отсутствовал.

По характеру неoadьювантной терапии больные были разделены на 3 равные группы: 1-я получила 2 курса химиотерапии (ХТ) по схеме FAC (5-фторурацил, доксорубицин, циклофосфан), 2-я — лучевую терапию (ЛТ) на область молочной железы и зоны регионарного лимфооттока со средним фракционированием дозы (3 Гр) до суммарной очаговой дозы (СОД) 40—44 Гр по изоэффекту. Пациенткам 3-й группы проведена сочетанная терапия — ХТ + ЛТ.

Через 2,5—3 нед у всех пациенток по клиническим и рентгенологическим данным оценена степень регрессии в процессе проведения предоперационного лечения. У 53,3% больных местнораспространенным РМЖ определялся эффект > 50% на проводимую терапию, в 46,7% случаев — < 50% регрессии. С учетом достигнутых результатов органосохраняющие операции (радикальные резекции) удалось выполнить у 43,3% пациенток, в 56,7% случаев проведена радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц.

Выраженность лечебного патоморфоза оценивали при гистологическом исследовании операционного материала: у 33,3% больных выявлены признаки II, у 30% — III, у 16,7% — IV степени патоморфоза. В 20% наблюдений определены изменения, соответствующие 0—I степени дегенеративных изменений в опухолевой ткани.

Рецепторный статус опухоли установлен у всех больных до и после проведенного лечения. Опухоли, отрицательные по обоим типам рецепторов, до неoadьювантной терапии и после комбинированного лечения составляли 50 и 36,7% наблюдений соответственно. Положительный статус опухоли по 1—2 типам рецепторов до лечения выявлен в 50%, после лечения — в 63,3% случаев.

Гиперэкспрессия Her-2/neu (реакция 3<sup>+</sup>) имела место в опухолях 23,4% больных, в остальных случаях (76,6%) гиперэкспрессии Her-2/neu не обнаружено.

Всем больным определение содержания VEGF и VEGFR-2 проводили дважды в сыворотке крови и цитозолях опухоли, полученной до специфического лечения в результате выполнения трепано- или корбиопсии, а после — из операционного материала.

Содержание маркеров устанавливали с помощью стан-

дартных наборов для выполнения прямого иммуноферментного анализа: Human VEGF ELISA («BioSource International»), Quantikine® Human VEGF Immunoassay — для определения VEGF и Quantikine® Human VEGFR-2 Immunoassay («R&D systems», США) — для VEGFR-2.

### Результаты

Оба изучаемых фактора были обнаружены во всех образцах опухоли и сыворотки крови. При этом достоверной взаимосвязи между содержанием VEGF в сыворотке крови и в цитозоле опухолей больных РМЖ не было ( $R=0,69$ ;  $p>0,05$ ). Достоверной корреляционной связи между тканевым уровнем VEGFR-2 и его значениями в крови также не выявлено ( $R=0,12$ ;  $p>0,05$ ).

Значения экспрессии VEGF и VEGFR-2 в первичной опухоли достоверно коррелировали между собой (рис. 1;  $R=0,39$ ;  $p<0,05$ ), в то время как в сыворотке крови такой связи между уровнями исследуемых факторов не наблюдалось. Этот факт прослеживался и в отношении предоперационной терапии: динамика опухолевых уровней VEGF и VEGFR-2 часто была аналогичной.

На уровень VEGF в сыворотке крови достоверно оказывали влияние возраст и менструальный статус больных: у молодых женщин с сохранной менструально-овариальной функцией содержание VEGF было достоверно выше, чем у пациенток старших возрастных групп, находящихся в постменопаузе (табл. 1;  $p<0,05$ ). Однако при оценке цитозольных фракций подобной закономерности не отмечено.

Статус рецепторов эстрогенов не оказывал значимого влияния на тканевую экспрессию VEGF и его рецептора, тогда как в положительных по рецепторам прогестерона опухолях уровень VEGF был существенно выше (379,5 пг/мг белка),

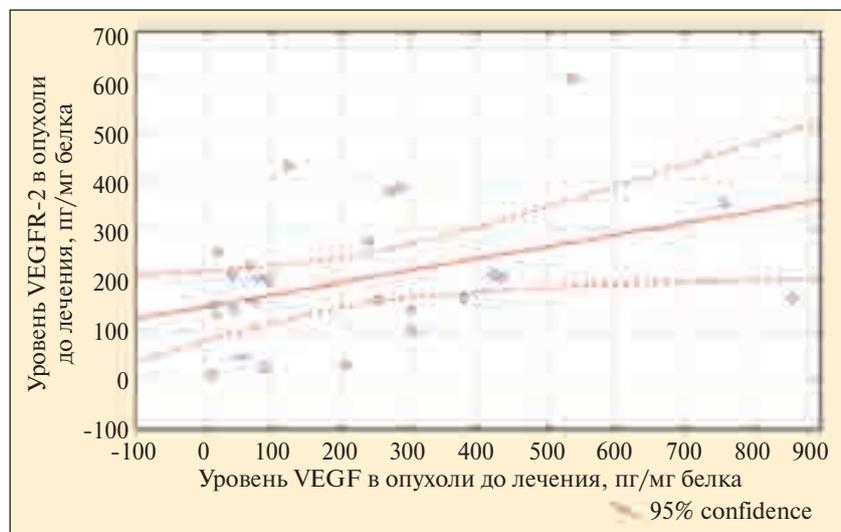


Рис. 1. Взаимосвязь содержания VEGF и VEGFR-2 в цитозоле опухолей больных РМЖ до лечения

Таблица 1. Содержание VEGF и VEGFR-2 в сыворотке крови больных РМЖ с учетом их возраста и менструального статуса

| Показатель                      | Число больных | Медиана (квартили), пг/мл VEGF VEGFR-2 |                 |
|---------------------------------|---------------|--|-----------------|
| Возраст, годы:                  |               |  |                 |
| < 40                            | 5             | 338 (214—356)                          | 11,2 (8,7—12,4) |
| 40—55                           | 17            | 134 (86,7—224)                         | 10,5 (9,9—12,1) |
| > 55                            | 8             | 165 (90,6—253)                         | 10,2 (9—11,7)   |
| Менструальный статус:           |               |  |                 |
| сохранная менструальная функция | 10            | 281 (197—408)                          | 11,8 (9,1—13,8) |
| перименопауза                   | 7             | 149 (93—437)                           | 11 (10—11,8)    |
| постменопауза                   | 13            | 94,5 (75,4—135)                        | 10 (9,7—10,4)   |

чем в рецепторонегативных (88 пг/мг белка). Данные статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

В ходе исследования содержание VEGF и VEGFR-2 в сыворотке крови установлены следующие закономерности: у больных с положительным по рецепторам эстрогенов РМЖ изучаемые маркеры выше по сравнению с рецепторотрицательными опухолями, хотя значения не достигли статистической значимости. Обратная тенденция наблюдалась относительно рецепторов к прогестерону: показатели свободного VEGF в сыворотке крови были выше в группе больных с рецепторонегативными опухолями.

Анализ взаимосвязи содержания VEGF и VEGFR-2 в ткани РМЖ с такими прогностически неблагоприятными факторами, как гиперэкспрессия Her-2/neu и наличие раковых эмболов в лимфатических и кровеносных сосудах, выявил, что с этими показателями взаимосвязана только экспрессия VEGFR-2 (табл. 2).

Концентрация рецептора оказалась достоверно выше в новообразованиях с наличием раковых эмболов по периферии опухоли ( $p < 0,05$ ) и при гиперэкспрессии белка Her-2/neu ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить также достоверное увеличение уровня растворимого VEGFR-2 в сыворотке крови больных с гиперэкспрессией Her-2/neu в опухоли ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования VEGFR-2 как маркера гиперэкспрессии Her-2/neu в первичной опу-

Таблица 2. Содержание VEGFR-2 в опухоли больных РМЖ в зависимости от статуса Her-2/neu и наличия раковых эмболов

| Показатель        | Число больных | VEGFR-2, пг/мг белка |             |
|-------------------|---------------|----------------------|-------------|
|                   |               | медиана              | квартили    |
| Статус Her-2/neu: |               |                      |             |
| 0—1+              | 19            | 165,2                | 145,9—208,9 |
| 3+                | 7             | 204,3                | 36,4—327,7  |
| Раковые эмболы:   |               |                      |             |
| нет               | 18            | 165,2                | 136,6—208   |
| есть              | 12            | 183,6                | 132,0—258,3 |

холи, а следовательно, как дополнительного прогностического фактора у больных РМЖ.

При сравнительном анализе содержания ангиогенных факторов в сыворотке крови на фоне проведения неoadъювантного лечения во всех 3 группах в целом мы наблюдали возрастание уровней VEGF, причем степень и направление этих изменений не зависели от стадии РМЖ и степени лечебного патоморфоза.

Растворимый VEGFR-2 менялся более разнонаправленно, однако четких закономерностей в динамике маркера в каждой конкретной группе нами не обнаружено. Таким образом, изменения сывороточных маркеров не имели определяющего значения и не зависели от вида специфического лечения.

Показатели динамики экспрессии VEGF и VEGFR-2 в опухоли достоверно коррелировали с их исходными значениями. При этом нам удалось определить условные пороговые значения исследуемых показателей в первичной опухоли — 120 пг/мг белка для VEGF и 200 пг/мг белка — для VEGFR-2 (рис. 2).

Содержание VEGF и VEGFR-2 в опухоли больных РМЖ выше указанных значений достоверно снижается после проведения специфического лечения ( $p < 0,05$ ). При значениях ниже пороговых уровней содержание этих маркеров существенно не меняется либо даже возрастает после неoadъювантной терапии, т.е. противоопухолевая терапия оказывает незначительное влияние на активность ангиогенеза в опухолевой ткани, данные статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). С учетом полученных данных возможно назначение более адекватной и эффективной схемы неoadъювантной терапии больных местно-распространенным РМЖ, включающей антиангиогенные препараты.

При оценке динамики содержания VEGF и VEGFR-2 в сыворотке крови и в цитозоле опухолей на фоне проведения неoadъювантного лечения в общей группе пациенток не выявлено значимых корреляций полученных изменений с клинической стадией заболевания, размером первичной опухоли, степенью злокачественности.

Однако нам удалось определить важную зависимость тканевой экспрессии и маркеров VEGF и VEGFR-2 от эффекта проведенной терапии. Так, бо-

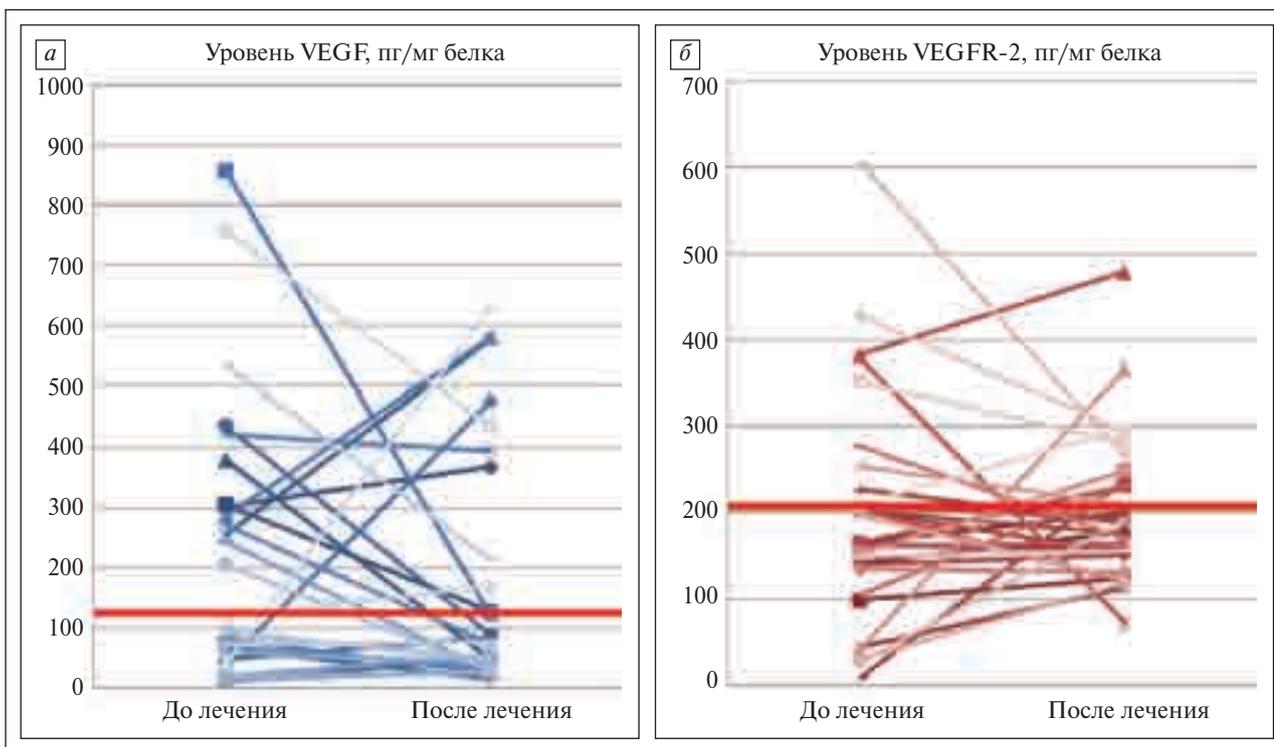


Рис. 2. Сравнение уровней VEGF (а) и VEGFR-2 (б) в цитозоле опухоли больных РМЖ до и после проведения неoadъювантной терапии

лее выраженные изменения в опухолевых клетках (IV степень лечебного патоморфоза) достоверно коррелировали с низкими значениями VEGF и VEGFR-2 в остаточной опухоли (табл. 3,  $p < 0,05$ ).

При этом динамика показателей в сыворотке крови не зависела от выраженности посттерапевтических изменений в опухоли, т.е. большей целесообразностью обладает определение экспрессии маркеров ангиогенеза в опухоли, а не в крови больных РМЖ.

На следующем этапе выполнен анализ зависимости экспрессии изучаемых ангиогенных факторов в ткани опухоли от вида проводимого предоперационного лечения: ХТ, ЛТ или ХТ + ЛТ (рис. 3).

Так, в опухолях пациенток, получавших лекарственное лечение, только в 30% случаев содержание VEGF снизилось. У 70% больных наблюдалось возрастание исследуемого показателя. Аналогичные данные получены при исследовании динамики экспрессии VEGFR-2 в этой группе (см. рис. 3а).

При этом увеличение уровней VEGF и VEGFR-2 наблюдали в опухолях больных преимущественно со IIb стадией РМЖ, а снижение либо возрастание их в незначительных пределах отмечено у больных более поздними стадиями заболевания (IIIb—IIIc).

Необходимо отметить важную тенденцию: увеличение как самого фактора, так и его рецептора происходило в цитозолях опухоли со слабо выраженными признаками лечебного патоморфоза (0—II степень). Снижение показателей коррелировало с лечебным патоморфозом III—IV степени в остаточной опухоли.

Проведение ЛТ в монорежиме не оказывало значимого влияния на процессы неоангиогенеза: показатели исследуемых факторов менялись как в сторону увеличения (50%), так и в сторону уменьшения (50%). С другой стороны, отмечено, что при исходно высоком уровне VEGF ( $>120$  пг/мг белка) выраженность лечебного патоморфоза не превышала 0—II степени, следовательно, проведение ЛТ в высокоvascularизированных тканях оказалось малоэффективным при любой стадии РМЖ (см. рис. 3б).

Таблица 3. Содержание VEGF и VEGFR-2 в опухоли больных РМЖ после лечения в зависимости от степени лечебного патоморфоза

| Степень лечебного патоморфоза | Число больных | Медиана (квартили) |                      |
|-------------------------------|---------------|--------------------|----------------------|
|                               |               | VEGF, пг/мг белка  | VEGFR-2, пг/мг белка |
| 0—I                           | 6             | 367,2 (77,3—436)   | 203,9 (161,4—268,3)  |
| II                            | 10            | 123,3 (75—394,9)   | 154,9 (131,5—183,0)  |
| III                           | 9             | 51,5 (42,6—168,9)  | 249,4 (200,3—295,3)  |
| IV                            | 5             | 46,5 (27,1—51)     | 170 (131,6—191,7)    |

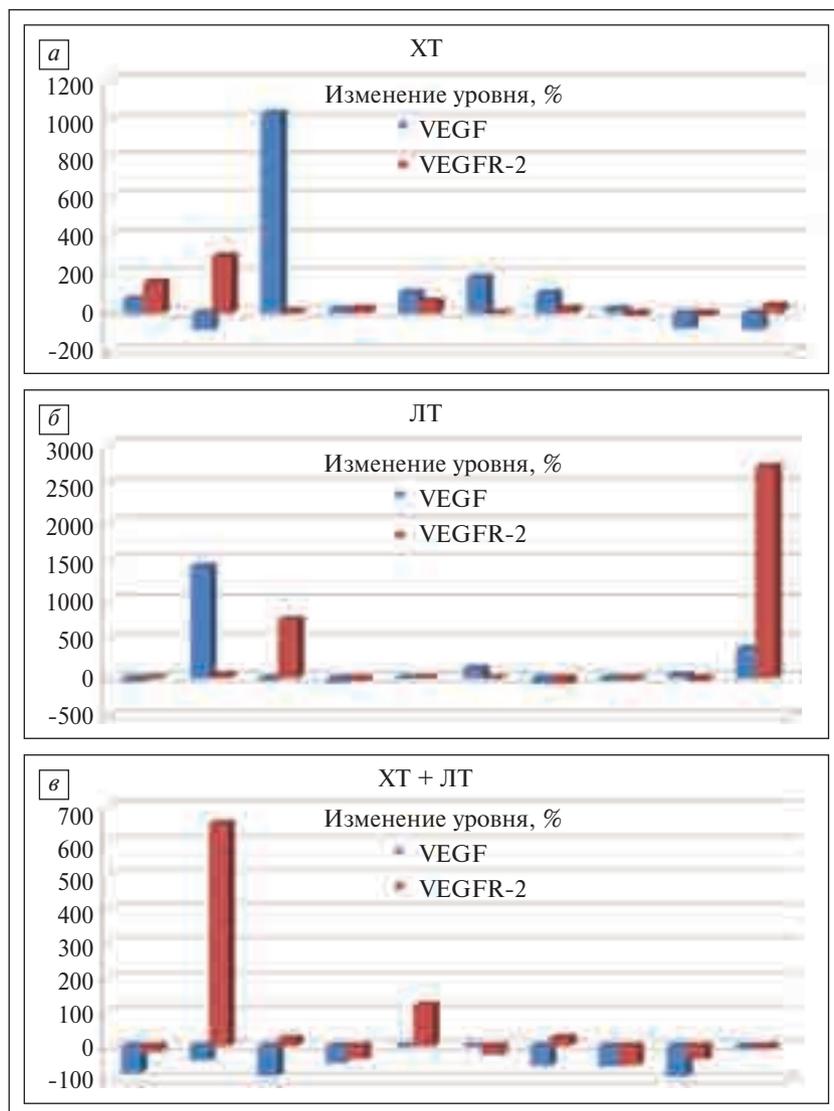


Рис. 3. Изменение содержания VEGF и VEGFR-2 в цитозолях опухолей больных РМЖ, получавших: а — ХТ; б — ЛТ; в — ХТ + ЛТ

В группе больных, получавших ХТ + ЛТ, в исследованных образцах опухоли содержание VEGF равномерно снижалось у всех пациенток (100%).

Динамика экспрессии VEGFR-2 не была такой однозначной: у 60% больных происходило снижение содержания рецептора после проведенного лечения, у 40% — увеличение. Значения VEGFR-2 в цитозолях опухоли возрастали у пациенток с Пб—Пс стадиями болезни и снижались при Пб—Ша стадиях. Однако при этом четкой зависимости динамики изменений изучаемых факторов от степени лечебного патоморфоза не выявлено (см. рис. 3, в).

### Выводы

Количественное определение ангиогенных факторов именно в опухолевой ткани наиболее адекватно отражает активность неоангиогенеза при местно-распространенном РМЖ. Хотелось бы подчеркнуть перспективность исследования рецепторов VEGF, в частности VEGFR-2, с последующей возможностью использования их в качестве новых биологических маркеров прогноза заболевания и чувствительности больных РМЖ как к общепринятым схемам противоопухолевого лечения, так и к новейшим антиангиогенным препаратам.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182—6.
2. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Роль фактора роста эндотелия сосудов при раке молочной железы. *Бюлл экп биол мед* 2002;133:604—12.
3. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669—76.
4. Жукова Л.Г., Жуков Н.В., Личиницер М.Р. Экспрессия рецепторов VEGF FLT-1 и FLK-1 на опухолевых клетках — новый фактор прогноза при местно-распространенном раке молочной железы. *Бюлл экп биол мед* 2003;135:478—81.
5. McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis. *Oncologist* 2000;5:3—10.
6. Shibuya M., Ito N., Claesson-Welsh L. Structure and function of vascular endothelial growth factor receptor-1 and -2. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999;237:59—83.
7. Щербakov А.М., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. и др. Фактор роста эндотелия сосудов, его рецепторы и антиапоптотические белки BCL-2 и АКТ при раке молочной железы. *Маммология* 2006;(3):63—8.
8. Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002;(20):4368—80.
9. Speirs V., Atkin S.L. Production of VEGF and expression of the VEGF receptors Flt-1 and KDR in primary cultures of epithelial and stromal cells derived from breast tumours. *Br J Cancer* 1999;80(5—6):898—903.
10. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Биологические маркеры рака молочной железы: методологические аспекты и клинические рекомендации. *Маммология* 2005;(1):65—70.
11. Sledge G.W. Vascular endothelial growth factor in breast cancer: biologic and therapeutic aspects. *Semin Oncol* 2002;29(Suppl 11):104—10.
12. Harmey J.H., Bouchier-Hayes D. Vascular endothelial growth factor (VEGF), a survival factor for tumour cells: implications for anti-angiogenic therapy. *Bioessays* 2002;24:280—3.
13. Hope S. Rugo Bevacizumab in the treatment of breast cancer: rationale and current data. *Oncologist* 2004;9(Suppl 1):43—9.
14. Miller K.D. Issues and challenges for antiangiogenic therapies. *Breast Cancer Res* 2002;75:45—50.

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОЗ ПРИ РЕДКИХ ФОРМАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.В. Высоцкая, Г.В. Мартынова, В.П. Летягин,  
В.Д. Ермилова, Е.М. Погодина, Е.А. Ким, К.В. Максимов

ММА им. И.М.Сеченова; ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

### THE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES AND PROGNOSIS IN RARE BREAST CARCINOMAS

I.V. Vysotskaya, G.V. Martynova, V.P. Letyagin, V.D. Ermilova, E.M. Pogodina, E.A. Kim, K.V. Maksimov

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,

Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The paper is based on the retrospective analysis of 1033 history records of the patients treated for diagnosed tubular, mucous, papillary, medullary, or metaplastic carcinomas in the clinics of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, in 1985 to 2005. After primary therapy, the maximum overall survival in patients with tubular, mucous, or papillary carcinoma was 5 years in 90% of the patients and 10 years or more in 85%. That in patients with metaplastic carcinoma was 5 years only in 65% and 10 years or more in less than 50%. Moreover, a negative status in terms of steroid hormone receptors was detected most frequently in this form of carcinoma ( $p < 0.05$ ) and HER-2/neu hyperexpression in 20% of cases ( $p < 0.002$ ). Any radical surgical intervention for all rare breast carcinomas assures that more than 80% will survive 10 years and, if not any, will only 60% of the patients ( $p < 0.001$ ).*

**Key words:** rare breast carcinomas, clinical and morphological features, prognosis, radical surgical intervention

Актуальность всестороннего совершенствования программ скрининга и ранней диагностики рака молочной железы (РМЖ), необходимость дальнейшего изучения прогностических и биологических характеристик опухоли, важность выбора наиболее результативной лечебной программы — не подлежат сомнению. Многие из этих направлений способствуют успешному решению поставленных задач. Однако чаще всего в проводимые исследования включаются пациентки с так называемыми типичными гистологическими вариантами РМЖ — инфильтративным протоковым и дольковым. Подобная ситуация обусловлена частотой встречаемости протоковой и дольковой форм рака, которые составляют наибольшее число клинических случаев.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ [1] начиная с 1968 г. среди всех гистологических типов рака данной локализации выделяют редкие, прежде всего по частоте встречаемости, морфологические варианты, отличающиеся рядом своеобразных черт. Частота их встречаемости, по разным данным литературы, колеблется от 4 до 25% [2—6]. Основная масса публикаций включает в анализ достаточно большое число наблюдений (110—150 случаев), но, как правило, одной морфологической формы [7—9]. Объединяющих большую выборку разных по гистологии клинических случаев практически нет. Скорее всего это связано с тем, что имеющиеся данные носят неоднозначный характер, а результаты не всегда сопоставимы.

В основе настоящей работы — ретроспективный анализ 1033 историй болезни пациентов с редкими формами (РФ) РМЖ, получавших лечение и наблюдавшихся в клиниках РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1985 по 2005 г.

Анализировали те гистологические формы, частота встречаемости которых, по данным литературы, превышала 0,5—1%, а именно: тубулярный, слизистый, медулярный, папиллярный и метапластический рак. Во второй части исследования из объема общей базы была сформирована лабораторная выборка, в которую вошли 153 клинических случая, относящихся к последним 5 годам. В этих образцах определяли иммуногистохимические показатели: рецепторы к стероидным гормонам, Her-2/neu и Ki-67. Для группы слизистого рака дополнительно исследовалось содержание хромогранина-А в 21 образце с достаточной клеточностью (рис. 1).

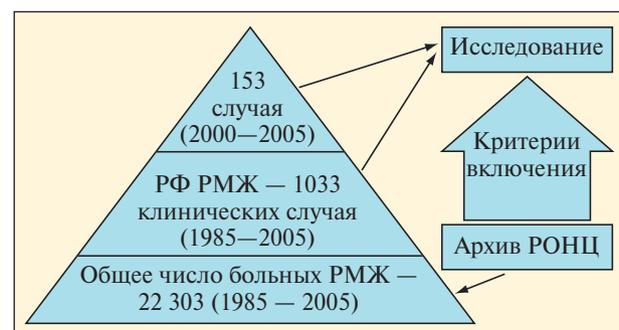


Рис. 1. Материал и структура исследования

За 20-летний период в клиниках РОНЦ им. Н.Н. Блохина получали лечение 22 303 больных РМЖ. Относительно этих данных доля исследуемых случаев РМЖ составляет 4,63% ( $p=0,05$ ).

Средний возраст пациенток составил 54,44 года ( $p<0,005$ ), что несколько выше, чем при типичных гистологических типах рака данной локализации. Самой молодой из заболевших было 23 года, самой пожилой — 89 лет (рис. 2).

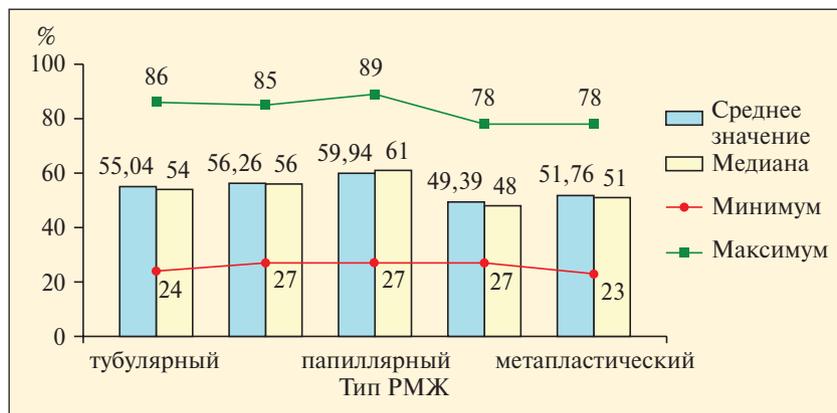


Рис. 2. Распределение больных РМЖ по возрасту (годы)

У 373 (36,11%) женщин циклическая менструально-овариальная функция была сохранена ( $p<0,05$ ), 625 (60,5%) — находились в состоянии менопаузы и у 35 (3,39%) больных в анамнезе была овариэктомия ( $p<0,001$ ) (рис. 3). Медиана возраста составила 54,4 года. Частота цитологической верификации диагноза — 72,5%.

Наиболее распространены были опухоли тубулярного строения — 362 (35%) случая. Самый редкий гистологический вариант — папиллярный рак —

124 (12%) наблюдения. Слизистый рак зарегистрирован у 225 (21,8%) пациенток, медуллярный — у 187 (18,1%), метапластическая карцинома — у 135 (13,1%) женщин (рис. 4).

Распределение в изучаемой группе больных в зависимости от стадии заболевания (степень распространенности опухолевого процесса) представлено в табл. 1.

Значимо чаще I стадия встречалась у больных группы тубулярного рака — 157 (43,4%) и папиллярной карциномы — 55 (44,4%) случаев. В группе медуллярного рака наиболее распространенной была IIa стадия — у 98 (52,4%) больных ( $p<0,001$ ), из них 45 (46%) пациенток имели метастатическое поражение 1—3 ЛУ, а остальные относились к категории N0.

При метапластическом раке I стадия отмечена в 18 (13,3%) наблюдениях, в то же время местно-распространенный процесс (IIIb стадия) встречался при этой форме рака намного чаще — 27 (20%),  $p<0,001$ .

Во всех исследуемых группах РМЖ оценивалось наличие неблагоприятных морфологических признаков (табл. 2).

Достоверно большее число больных с наличием неблагоприятных морфологических факторов прогноза зафиксировано в группе метапластического рака — 44 (32,6%), меньшее в группе медуллярной карциномы — 15 (8%),  $p<0,001$ .

Клинические симптомы, встречающиеся при различных

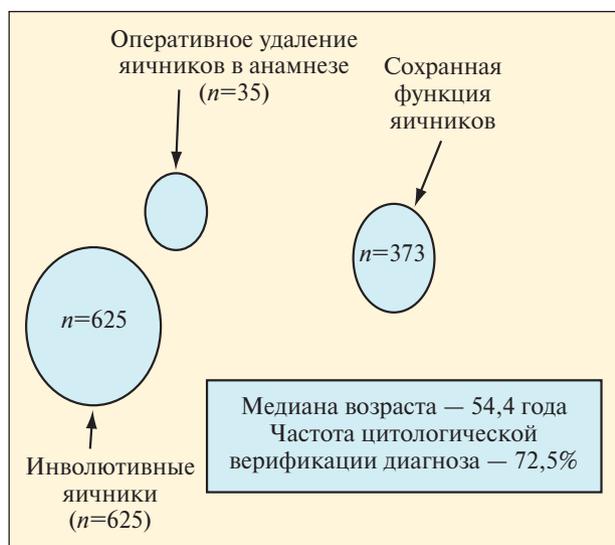


Рис. 3. Распределение больных по менструальному статусу

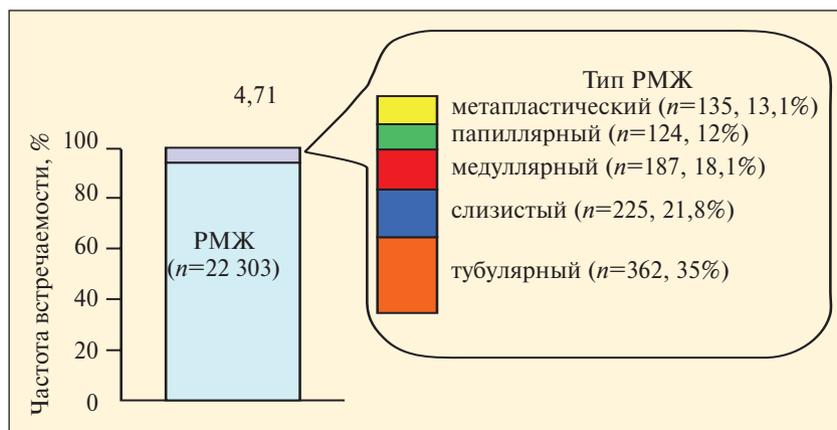


Рис. 4. Распределение больных в зависимости от частоты встречаемости РМЖ ( $p<0,05$ )

Таблица 1. Распределение больных РФ РМЖ по степени распространенности процесса

| Тип РМЖ                  | Число больных TNM-стадия |            |            |          |           |          |          |                   |
|--------------------------|--------------------------|------------|------------|----------|-----------|----------|----------|-------------------|
|                          | I                        | IIa        | IIb        | IIIa     | IIIb      | IIIc     | IV       | Условные стадии** |
| Тубулярный (n=362)       | 157 (43,4)*              | 108 (29,8) | 48 (13,3)  | 13 (3,6) | 27 (7,5)  | 5 (1,4)  | 2 (0,5)  | 2 (0,5)           |
| Слизистый (n=225)        | 63 (28)                  | 101 (44,9) | 18 (8)     | 9 (4)    | 24 (10,7) | 1 (0,4)  | 6 (2,7)  | 3 (1,3)           |
| Папиллярный (n=124)      | 55 (44,4)*               | 43 (34,7)  | 11 (8,9)   | 5 (4)    | 4 (3,2)   | 2 (1,6)  | 1 (0,8)  | 3 (2,4)           |
| Медулярный (n=187)       | 38 (20,3)                | 98 (52,4)* | 33 (17,6)  | 10 (5,4) | 6 (3,2)   | 2 (1,1)  | 0 (0)    | 0 (0)             |
| Метапластический (n=135) | 18 (13,3)*               | 46 (34,1)  | 22 (16,3)  | 9,6 (13) | 20 (27)*  | 0,7 (1)  | 4,5 (6)  | 1,5 (2)           |
| Всего (n=1033) ...       | 331 (32)                 | 396 (38,3) | 132 (12,8) | 50 (4,8) | 88 (8,5)  | 11 (1,1) | 1,5 (15) | 10 (1)            |

**Примечание.** Представлено число больных, в скобках — процент. \* По точному критерию Фишера (ТКФ) различия между группами статистически значимы ( $p < 0,001$ ). \*\* Случаи, в которых лечение проводилось консервативно либо в объеме секторальной резекции и морфология лимфатических узлов (ЛУ) осталась неизвестной.

морфологических РФ РМЖ, охарактеризованы в табл. 3.

Характерными клиническими признаками являлись симптом умбиликации, площадки, выделения из соска, морщинистость, изменения со стороны сосково-ареолярного комплекса, деформация контуров молочной железы, симптомы отека и осложненные формы. Наибольшая частота встречаемости симптомов отмечена в группах тубулярного — 143 (39,5%) и метапластического рака — 51 (37,8%) клинический случай ( $p < 0,001$ ).

Цитологическая верификация диагноза была не у всех больных. Так, в группе слизистого рака ее частота составляла 194 (86,2%) случая, что значимо выше по сравнению с группой тубулярного рака, где данный показатель оказался самым низким среди всех исследуемых форм — 228 (63%),  $p < 0,001$  (табл. 4).

146 (14,1%) больных изучаемой группы получали предоперационное лечение в различных объемах и комбинациях, чаще всего это были пациентки со слизистой карциномой — 59 (24,9%) и метапластическим раком — 26 (19,3%).

Оперативное лечение проводилось в каждом исследуемом случае при медулярном ( $n=187$ ) и метапластическом ( $n=135$ ) раке. Частота выполнения хирургических вмешательств при сли-

зистом раке составила 218 (96,9%), тубулярном — 360 (99,4%) и папиллярном — 123 (99,2%) клинических случая. Основным противопоказанием к операции служило наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Таблица 2. Распределение больных по группам в зависимости от морфопрогностических признаков

| Тип РМЖ                  | Признаки        |                 |               |      |
|--------------------------|-----------------|-----------------|---------------|------|
|                          | неблагоприятные |                 | благоприятные |      |
|                          | абс.            | Число больных % | абс.          | %    |
| Тубулярный (n=362)       | 71              | 19,6            | 291           | 80,4 |
| Слизистый (n=225)        | 35              | 15,6            | 190           | 84,4 |
| Папиллярный (n=124)      | 18              | 14,5            | 106           | 85,5 |
| Медулярный (n=187)       | 15*             | 8               | 172           | 92   |
| Метапластический (n=135) | 44*             | 32,6            | 91            | 67,4 |
| Всего (n=1033)           | 183             | 17,7            | 850           | 82,3 |

\* По ТКФ различия значимы ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3. Распределение больных РФ РМЖ в зависимости от клинических симптомов

| Тип РМЖ                  | Клинические симптомы |                 |              |       |
|--------------------------|----------------------|-----------------|--------------|-------|
|                          | отсутствуют          |                 | присутствуют |       |
|                          | абс.                 | Число больных % | абс.         | %     |
| Тубулярный (n=362)       | 219                  | 60,5            | 143*         | 39,5* |
| Слизистый (n=225)        | 161                  | 71,6            | 64           | 28,4  |
| Папиллярный (n=124)      | 95*                  | 76,6*           | 29           | 23,4  |
| Медулярный (n=187)       | 150*                 | 80,2*           | 37           | 19,8  |
| Метапластический (n=135) | 84                   | 62,2            | 51*          | 37,8* |
| Всего (n=1033)           | 709                  | 68,6            | 324          | 31,4  |

\* По ТКФ различия значимы ( $p < 0,001$ ).

Доминирующим типом хирургического вмешательства была радикальная мастэктомия с сохранением одной или обеих грудных мышц — 569 (55,1%) пациенток, реже радикальная резекция — 278 (26,9%) больных. Мастэктомия и секторальная резекция осуществлялись в 30 (2,9%) и 9 (0,8%) клинических случаях соответственно. Радиохирургический вариант операции в различных объемах выполнялся в 137 (13,3%) наблюдениях.

Послеоперационное лечение проведено 770 (74,5%) пациенткам, 263 (25,5%) больные дополнительного лечения не получали. Объем послеоперационной терапии определялся по данным морфологического исследования о степени распространенности процесса (табл. 5).

Послеоперационную терапию обычно проводили в группе больных тубулярным раком — 286 (79%) случаев и редко — при папиллярном раке — 84 (67,7%) пациентки.

Гистологически подтвержденный лечебный патоморфоз имел место в 117 (80%) из 146 (14,1%) случаев после осуществления предопера-

ционной терапии. Из них у 30 (25,7%) больных в ткани опухоли степень изменений соответствовала умеренной, выраженной или абсолютной. В 87 (74,3%) случаях патоморфоз в опухоли отсутствовал или был минимальным. Чаще изменения в опухолевой ткани (II—IV степени) наблюдались при метапластическом раке — 11 (44%) случаев, а минимальное их число было в группе медулярного рака — всего у 1 (5,3%) больной.

При анализе молекулярно-биологических факторов прогноза в лабораторной группе выявлено следующее: опухоли, не содержащие рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), верифицированы у 63 (41,2%) больных, а РЭ<sup>+</sup>/РП<sup>+</sup>-карциномы — у 60 (39,2%),  $p=0,05$ .

В большинстве образцов лабораторной выборки — 144 (94%) зафиксировано отсутствие гиперэкспрессии белка Her-2/neu и только у 9 (6%) больных в опухолях были высокие значения исследуемого маркера, при этом большинство этих случаев ( $n=6$ ) относилось к метапластической карциноме ( $p<0,002$ ).

Средний уровень Ki-67 по результатам исследования составил 19%. Наименьшие средние значения этого параметра отмечены в группе тубулярного рака — 6,31%, а наибольшие — при медулярном типе новообразования — 38,97% случаев ( $p<0,001$ ).

Уровень секреции хромогранина определялся только в группе слизистого рака на образцах с достаточной клеточностью ( $n=21$ ). Все случаи распределились следующим образом: нет секреции (-) — 10 (47,6%), есть и неявно (+ и +/-) — 11 (52,4%).

Расчеты по статистической обработке материала проводили на базе пакета SPSS версии 16.0.1.

### Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования выявлены следующие особенности РФ РМЖ. Частота встречаемости РФ в популяции низка и составляет всего 4,4—5% от всех случаев РМЖ ( $p=0,05$ ). Эти данные отражены в табл. 6.

Гистологическая форма рака — основная прогностическая характеристика, влияющая на

Таблица 4. Распределение больных в зависимости от цитологической верификации диагноза

| Тип рака                     | Цитологическая верификация |                 |                 |      |
|------------------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|------|
|                              | клетки рака                |                 | без верификации |      |
|                              | абс.                       | Число больных % | абс.            | %    |
| Тубулярный ( $n=362$ )       | 228*                       | 63              | 134             | 37   |
| Слизистый ( $n=225$ )        | 194*                       | 86,2            | 31              | 13,8 |
| Папиллярный ( $n=124$ )      | 81                         | 65,3            | 43              | 34,7 |
| Медулярный ( $n=187$ )       | 139                        | 74,3            | 48              | 25,7 |
| Метапластический ( $n=135$ ) | 107                        | 79,3            | 28              | 20,7 |
| Всего ( $n=1033$ )           | 749                        | 72,5            | 284             | 27,5 |

\* По критерию  $\chi^2$  различия значимы ( $p<0,001$ ).

Таблица 5. Распределение больных РФ РМЖ по наличию послеоперационной терапии

| Тип РМЖ                      | Послеоперационное лечение |                 |             |      |
|------------------------------|---------------------------|-----------------|-------------|------|
|                              | не проводилось            |                 | проводилось |      |
|                              | абс.                      | Число больных % | абс.        | %    |
| Тубулярный ( $n=362$ )       | 76                        | 21              | 286         | 79   |
| Слизистый ( $n=225$ )        | 65                        | 28,9            | 160         | 71,1 |
| Папиллярный ( $n=124$ )      | 40                        | 32,3            | 84          | 67,7 |
| Медулярный ( $n=187$ )       | 53                        | 28,3            | 134         | 71,7 |
| Метапластический ( $n=135$ ) | 29                        | 21,5            | 106         | 78,5 |
| Всего ( $n=1033$ )           | 263                       | 25,5            | 770         | 74,5 |

По ТКФ различия между группами незначимы ( $p=0,038$ ).

особенности клинического течения и продолжительность жизни больных ( $p < 0,001$ ). Общая (ОВ) и безрецидивная (БРВ) выживаемость пациенток в зависимости от морфологии карциномы представлена в табл. 7.

Показатели выживаемости в группах тубулярного, слизистого и папиллярного рака статистически значимо не различались, однако в группе метапластической карциномы значения достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), при том что вид метаплазии на выживаемость влияния не оказывал ( $p = 0,799$ ).

Средний возраст больных РФ РМЖ составил 54,4 года с характерным пиком в зависимости от гистотипа. Так, возраст женщин в группе медуллярной карциномы —  $48 \pm 1,39$  года — значимо ниже ( $p < 0,001$ ), чем в группах тубулярного, слизистого и папиллярного рака. Для пациенток с метапластическим раком средний возраст максимальной заболеваемости соответствует  $51 \pm 0,74$  года, что также значимо ниже, чем возраст больных в группах тубулярной ( $p < 0,008$ ), слизистой ( $p < 0,003$ ) и папиллярной ( $p < 0,001$ ) форм новообразований. Значимых различий в возрасте больных медуллярным и метапластическим раком не обнаружено ( $p = 0,62$ ). Также не выявлено значимых различий по возрастному составу пациенток в группах тубулярного —  $54 \pm 1,04$  и слизистого рака —  $56 \pm 0,26$  года ( $p < 0,368$ ). Однако эти значения значимо выше возраста больных в группах медуллярной и метапластической карцином и ниже — в группе папиллярного рака.

Возраст являлся статистически достоверной прогностической характеристикой для слизистого ( $p = 0,042$ ) и папиллярного ( $p = 0,03$ ) рака. С его увеличением возрастали и показатели ОВ и БРВ. Так, при слизистой карциноме в группе больных до 45 лет показатели 5-летней ОВ составили  $84,3 \pm 5,1$ , а 10-летней —  $80,8 \pm 6\%$ . С увеличением возраста пациенток (группа старше 61 года) эти цифры повышались до значений 5-летней ОВ  $94,8 \pm 3$  и 10-летней —  $92 \pm 4\%$  ( $p = 0,042$ ). Те же тенденции наблюдались в группе папиллярного рака: у больных в возрасте до 45 лет 5-летняя ОВ составила  $83,3 \pm 10,8$ , 10-летняя —  $71,4 \pm 14,4\%$ , а у па-

циенток старше 61 года показатели 5- и 10-летней ОВ были равны  $96 \pm 3,9\%$  ( $p = 0,03$ ). Схожая ситуация складывалась и в группах тубулярного и медуллярного рака ( $p = 0,369 - 0,969$ ). Однако для метапластических карцином возраст больных не являлся определяющей прогностической характеристикой ( $p = 0,296 - 0,888$ ). Аналогичными были тенденции корреляции продолжительности жизни и менструального статуса леченых пациенток.

РФ РМЖ отличаются высокой частотой клинического обнаружения при пальпации — 1007 (97,5%) случаев. Наибольшее число трудностей при пальпаторном выявлении опухолевого процесса наблюдалось в группе папиллярного рака — 10 (8,1%),  $p < 0,001$ . Скорее всего, это связано с высокой частотой обнаружения данного вида опухолей в пристеночных разрастаниях внутри кист — 15 (12,1%) наблюдений, что весьма затрудняет клиническое обследование больной.

Мультицентричный характер роста в целом не характерен для РФ РМЖ — всего 8,3% клинических случаев. Значимо реже этот фактор встречается в группах тубулярного — 20 (5,5%) и медуллярного рака — 6 (3,2%) случаев ( $p < 0,001$ ).

Частота цитологической верификации для РФ РМЖ составляет 749 (72,5%) случаев, что несколько реже, чем при классических формах рака.

Таблица 6. Частота встречаемости РФ РМЖ

| Тип РМЖ          | Число больных | Частота встречаемости РФ РМЖ, % |
|------------------|---------------|---------------------------------|
| Тубулярный       | 362           | 1,6 (1,5—1,8)                   |
| Слизистый        | 225           | 1 (0,9—1,2)                     |
| Папиллярный      | 124           | 0,6 (0,5—0,7)                   |
| Медуллярный      | 187           | 0,8 (0,7—1)                     |
| Метапластический | 135           | 0,6 (0,5—0,7)                   |
| Всего ...        | 1033          | 4,6 (4,4—5)                     |

Примечание. По ТКФ  $p = 0,005$ .

Таблица 7. Выживаемость больных РФ РМЖ в зависимости от морфологии карциномы

| Тип РМЖ                  | ОВ, %    |           | БРВ, %   |           |
|--------------------------|----------|-----------|----------|-----------|
|                          | 5-летняя | 10-летняя | 5-летняя | 10-летняя |
| Тубулярный (n=362)       | 92,9±1,6 | 86,5±2,6  | 88,7±1,9 | 77,9±3,4  |
| Слизистый (n=225)        | 90,7±2,3 | 86,5±3    | 87,9±2,4 | 84,9±2,9  |
| Папиллярный (n=124)      | 92,3±3,1 | 89,9±3,8  | 91,5±3   | 91,5±3    |
| Медуллярный (n=187)      | 89,4±2,5 | 85,8±3,2  | 88,3±2,5 | 85±3,1    |
| Метапластический (n=135) | 65,5±4,7 | 53,3±6,1  | 70±4,4   | 60±7,6    |

Примечание. По критериям Пирсона и  $\chi^2$  различия значимы ( $p < 0,001$ ).

Цитологическое подтверждение диагноза достоверно чаще удавалось получить в группе пациенток со слизистым раком — в 194 (86,2%) случаях, реже в группе тубулярного рака — у 228 (63%) больных ( $p < 0,001$ ).

Характерные клинические симптомы имели место у 324 (31,4%) больных, чаще в группах тубулярного — 143 (39,5%) и метапластического — 51 (37,8%) рака ( $p < 0,001$ ). При этом патогномичными симптомами являются: для тубулярной карциномы — деформация контура молочной железы и ретракция соска; для метапластического рака — изъязвление кожи над опухолью, отек молочной железы с опухолевым узлом, ретракция и фиксация соска, а также гиперемия кожи над опухолью. Самая «бессимптомная» форма — медулярный рак: характерные изменения (симптомы площадки и умбиликации) зарегистрированы всего у 37 (19,8%) пациенток ( $p < 0,001$ ).

При РФ РМЖ I стадия заболевания составляет до 331 (32%), IIa стадия — 396 (38,3%), IIb — 132 (12,8%), IIIa — 50 (4,8%), IIIb — 88 (8,5%), IIIc — 11 (1,1%), IV — 15 (1,5%) случаев.

Максимальная частота встречаемости ранних стадий (I и IIa) зарегистрирована в группе тубулярного рака — 265 (73,2%),  $p < 0,001$ . Пятилетняя ОВ при них выше и составляет в среднем  $95,3 \pm 2,3$ , 10-летняя —  $89,8 \pm 3,8$ ; 5-летняя БРВ —  $89,4 \pm 3$ , 10-летняя —  $77,9 \pm 5,8\%$ . При IIb стадии показатели выживаемости снижаются до значений 5-летней ОВ — до  $94,7 \pm 3,7\%$  и 10-летней —  $75,5 \pm 9,1\%$  ( $p = 0,033$ ); 5-летней БРВ — до  $84,4 \pm 5,9\%$ , 10-летней —  $65 \pm 9,9\%$  ( $p = 0,026$ ).

При слизистом раке ранние стадии фиксируются с частотой 164 (72,9%) случая, также высока частота развития IIb и IIIb стадий — 18 (8%) и 24 (10,7%) соответственно. Сводная 5-летняя ОВ при ранних стадиях выше и составляет  $98,3 \pm 1,8$ , 10-летняя —  $93,7 \pm 4$ , а 5-летняя БРВ —  $92,6 \pm 3,5\%$  при 10-летней —  $88 \pm 4,9\%$ . При IIIa стадии продолжительность жизни заметно снижается: 5-летняя ОВ равняется  $72,9 \pm 16,5\%$ , а 10-летняя —  $72,9 \pm 16,5\%$  ( $p = 0,001$ ); 5- и 10-летняя БРВ соответствует  $75 \pm 15,3\%$  ( $p = 0,002$ ).

При медулярной карциноме частота встречаемости ранних стадий достаточно высока — 136 (72,7%) случаев, та же ситуация наблюдается и при IIb стадии — 33 (17,6%). Пятилетняя ОВ при ранних стадиях составляет  $92,15 \pm 4$ , 10-летняя —  $87,8 \pm 5,7$ ; 5-летняя БРВ —  $91,7 \pm 3,85$ , 10-летняя —  $87,5 \pm 5,5\%$ . При IIIa стадии эти показатели достоверно ниже: 5- и 10-летняя ОВ —  $62,2 \pm 17,8$  ( $p = 0,007$ ), 5- и 10-летняя БРВ —  $60 \pm 15,5\%$  ( $p < 0,001$ ).

Ранние формы при папиллярном раке отмечались у 98 (79,1%) больных, IIb стадия — у 11 (8,9%) пациенток, что достоверно выше, чем при

прочих РФ РМЖ ( $p < 0,001$ ). Степень распространенности процесса имеет достоверную прогностическую значимость ( $p < 0,001$ ) при папиллярной карциноме только для безрецидивной 5- и 10-летней продолжительности жизни больных. На ранних стадиях 5- и 10-летняя БРВ —  $90,5 \pm 8\%$ ; при IIb она значительно ниже —  $50 \pm 11,7\%$ .

Для группы больных метапластическим раком более характерна значительная распространенность процесса: IIb стадия составляет 22 (16,3%), IIIa и IIIb стадии — 13 (9,6%) и 27 (20%) случаев соответственно, что имеет достоверную прогностическую значимость для общей 5- и 10-летней продолжительности жизни пациенток. При ранних стадиях 5-летняя ОВ соответствует  $72,7 \pm 1$ , 10-летняя —  $52,5 \pm 14,6\%$ . При IIIa стадии она достоверно снижается: 5-летняя — до  $42,2 \pm 15,7$ , а 10-летняя — до  $21,1 \pm 16,9\%$  ( $p = 0,002$ ).

Метастатическое поражение регионарных ЛУ при РФ РМЖ отмечено у 305 (30,2%) больных. При этом поражение 1–3 ЛУ зафиксировано у 238 (78%) пациенток, 4–9 — у 62 (20,3%), а 10 и более — лишь у 5 (1,6%) прооперированных женщин. Данный критерий при РФ РМЖ, так же как и при типичных гистологических формах РМЖ, достоверно влияет на продолжительность жизни больных. При отсутствии метастатического поражения регионарных ЛУ 5-летняя ОВ составляет  $93,6 \pm 1,1$ , а 10-летняя —  $89,1 \pm 1,6\%$ ; 5-летняя БРВ —  $91,6 \pm 1,2$ , 10-летняя —  $84,9 \pm 2\%$  ( $p < 0,001$ ). При поражении от 1 до 3 ЛУ ОВ и БРВ значимо снижаются: 5-летняя ОВ составляет  $84,3 \pm 2,7$  и 10-летняя —  $75,3 \pm 3,8\%$ , а БРВ —  $79,9 \pm 2,9$  и  $74,2 \pm 3,5\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ). В группе с поражением  $\geq 4$  ЛУ наблюдается еще более существенное снижение 5-летней ОВ — до  $57,2 \pm 7,8$  и 10-летней — до  $50 \pm 8,3\%$ ; по безрецидивному критерию данные равняются  $55,7 \pm 7,1$  и  $49,1 \pm 8,2\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ).

Частота развития местных рецидивов при РФ РМЖ составляет 24 (2,6%), причем достоверно чаще они встречаются в группе метапластических карцином — 6 (4,9%) случаев ( $p < 0,005$ ) с минимальным сроком реализации в течение года с момента окончания первичной терапии, а максимальным — до 13 лет.

Средний срок появления метастазов при РФ РМЖ — 2,89 года, минимальный — менее года, максимальный — 16 лет. При этом группа больных тубулярным раком характеризуется наибольшим интервалом до их возникновения — 4,35 года ( $p < 0,001$ ). Отдаленные метастазы достоверно чаще реализовывались при метапластических формах — 35 из 140 в целом по группе исследования ( $p < 0,005$ ). Характерным для тубулярного, слизистого, папиллярного и медулярного рака является

ся поражение костей скелета, а при метапластической карциноме — легких.

В процессе проведенного исследования выявлены следующие особенности биологических характеристик РФ РМЖ.

Статус РЭ<sup>+</sup>/РП<sup>+</sup> значительно чаще фиксируется в группах больных тубулярным — 21 (65,6%) случай и папиллярным — 22 (71%) раком, а отрицательный по обоим типам рецепторов статус характерен для медуллярной — 26 (83,9%) и метапластической 23 (76,9%) карциномы  $p < 0,05$ . При слизистом раке чаще встречается статус РЭ<sup>+</sup>/РП<sup>+</sup> — 15 (51,7%) наблюдений, чем РЭ<sup>-</sup>/РП<sup>-</sup> — 6 (20,7%),  $p > 0,05$ .

Для РФ РМЖ в целом не характерна гиперэкспрессия белка Her-2/neu. В группах тубулярного, слизистого и медуллярного рака частота встречаемости Her-2/neu(+)-опухолей составила всего по 1 (3%) клиническому случаю. В группе папиллярного рака опухолей с гиперэкспрессией Her-2/neu не выявлено, а достоверно выше частота гиперэкспрессии этого белка (+++) в группе метапластического рака — 6 (20%) случаев ( $p < 0,002$ ).

Наибольший средний уровень Ki-67 наблюдался при медуллярном — 38,97% наблюдений и метапластическом — 27,37% раке. Минимальные значения признака зарегистрированы при тубулярном — 6,31% и слизистом — 7,97% раке. Что касается группы папиллярного рака, следует отметить, что средний уровень Ki-67 по группе — 13,03%, что свидетельствует о наличии «промежуточной» формы опухоли. Для каждой из исследуемых форм рака выявлены характерные иммуногистотипы (табл. 8).

Таблица 8. Характерные иммуногистохимические комбинации рецепторов и маркеров для исследуемых РФ РМЖ

| Тип РМЖ          | Иммуногистотип  | Число больных % | абс. |
|------------------|---|-----------------|------|
| Тубулярный       | РЭ <sup>+</sup> /РП <sup>+</sup> , Her-2/neu (-)/(+), Ki-67 0—10      | 56,2            | 18   |
| Слизистый        | РЭ <sup>+</sup> /РП <sup>+</sup> , Her-2/neu (-)/(+), Ki-67 0—10      | 41,4            | 12   |
| Папиллярный      | РЭ <sup>+</sup> /РП <sup>+</sup> , Her-2/neu (-)/(+), Ki-67 6—29      | 51,6            | 16   |
| Медуллярный      | РЭ <sup>-</sup> /РП <sup>-</sup> , Her-2/neu (-)/(+), Ki-67 $\geq 30$ | 64,5            | 20   |
| Метапластический | РЭ <sup>-</sup> /РП <sup>-</sup> , Her-2/neu (-)/(+), Ki-67 $\geq 11$ | 46,7            | 14   |

При этом всего в 2 (6,7%) случаях метапластической карциномы встречался РЭ<sup>-</sup>/РП<sup>-</sup>-тип опухоли с низкой пролиферативной активностью (Ki-67 0—5%), но с гиперэкспрессией Her-2/neu, что является особенностью этого гистологического подтипа рака.

Анализ влияния ключевых прогностических факторов на продолжительность жизни пациенток РФ РМЖ позволил определить следующие закономерности: наличие неблагоприятных морфологических признаков значительно снижает общую продолжительность жизни больных тубулярным, слизистым, медуллярным и метапластическим раком (табл. 9).

В группе папиллярной карциномы прогностической значимости данного признака не выявлено ( $p = 0,953$ ), отмечается лишь тенденция к снижению отдаленных результатов. Для БРВ при РФ РМЖ характерны те же тенденции.

Достаточное число событий (рецидивы и смерть) для подсчета данных по продолжительности жизни больных в зависимости от статуса рецепторов стероидных гормонов за 5-летний период наблюдения было зафиксировано только в группе метапластического рака. При этом

Таблица 9. ОВ в зависимости от наличия благоприятных и неблагоприятных морфологических факторов

| Тип РМЖ          | Морфопрогностические признаки | ОВ, %     |           | p      |
|------------------|-------------------------------|-----------|-----------|--------|
|                  |                               | 5-летняя  | 10-летняя |        |
| Тубулярный       | Неблагоприятные (n=71)        | 86,8±5,2  | 72,6±9,2  | 0,017* |
|                  | Благоприятные (n=291)         | 94,2±1,7  | 89,1±2,6  |        |
| Слизистый        | Неблагоприятные (n=35)        | 72,7±9,9  | 72,7±9,9  | 0,003* |
|                  | Благоприятные (n=190)         | 92,5±2,1  | 88,8±3,1  |        |
| Папиллярный      | Неблагоприятные (n=18)        | 83,3±15,2 | 83,3±15,2 | 0,953  |
|                  | Благоприятные (n=106)         | 92,9±3,1  | 90,5±3,8  |        |
| Медуллярный      | Неблагоприятные (n=15)        | 76,2±12,1 | 60,9±16,7 | 0,014* |
|                  | Благоприятные (n=172)         | 90,5±2,5  | 87,9±3,1  |        |
| Метапластический | Неблагоприятные (n=44)        | 51,4±9,2  | 46,3±9,6  | 0,043* |
|                  | Благоприятные (n=91)          | 71,6±5,4  | 57,8±7,2  |        |

\*Статистически достоверные значения.

наблюдалась явная тенденция к росту 5-летней ОВ при наличии хотя бы одного вида рецепторов стероидных гормонов —  $83,3 \pm 15,2\%$  случаев по сравнению с полным их отсутствием —  $60,5 \pm 12,1\%$ , а БРВ увеличивалась практически в 2 раза — с  $56,9 \pm 13,2$  при РЭ/РП до  $100\%$  при прочих статусах ( $p=0,632$ ).

Гиперэкспрессия Her-2/neu является фактором, снижающим продолжительность жизни больных РФ РМЖ. При его наличии 5-летняя ОВ составляет  $68,6 \pm 18,6$ , а при отсутствии —  $90,4 \pm 3,2\%$  ( $p=0,084$ ); 5-летняя БРВ —  $71,4 \pm 17,1$  и  $87,3 \pm 3,4\%$  соответственно ( $p=0,124$ ).

Высокая пролиферативная активность также является признаком неблагоприятного прогноза. При уровне Ki-67 > 10% 5-летняя ОВ составляет  $85,7 \pm 5,4$ , а при значениях маркера < 10% —  $92,2 \pm 3,8\%$  ( $p=0,18$ ). Аналогичная тенденция прослеживается и в отношении 5-летней БРВ: при уровне Ki-67 > 10% она составляет  $85,2 \pm 5,3\%$ , < 10% —  $87,3 \pm 4,3\%$  ( $p=0,58$ ).

Хромогранин-А — мономерный белок, синтезирующийся в 52,4% случаев слизистых карцином в проведенном исследовании (11 образцов из 21), с одной стороны, может являться маркером несколько иной морфологической единицы РМЖ, обладающей нейроэндокринной активностью, с другой — коррелирует с определенным статусом рецепторов стероидных гормонов. При наличии в опухоли РП качественная реакция на данный фактор отмечалась в 100% случаев. При отрицательном РП-статусе, лишь 1/3 опухолей в исследовании имела положительные показатели синтеза хромогранина-А. Достоверных корреляций с РЭ не установлено. Однако необходимо отметить, что численность группы наблюдения ( $n=21$ ) позволяет определить лишь тенденции и требует дальнейшего расширенного поиска, в результате которого, возможно, будут выявлены тенденции коррекции лечебной программы при слизистой форме новообразования.

Комплекс неблагоприятных факторов достоверно влияет на продолжительность жизни больных, в связи с чем выживаемость при РФ РМЖ существенно снижается: при тубулярном раке 5-лет-

няя ОВ составляет  $68,27 \pm 5$ , а 10-летняя —  $63,3 \pm 5\%$ ; при слизистой карциноме эти показатели равняются  $69,37 \pm 5$  и  $66,53 \pm 5\%$ ; при папиллярном раке —  $68,72 \pm 5$  и  $68,08 \pm 5\%$ ; при медулярном раке —  $65,74 \pm 5$  и  $61,36 \pm 5\%$ ; при метастатической карциноме —  $56,43 \pm 5$  и  $49,22 \pm 5\%$  соответственно.

Для сравнения эффективности схем предоперационного лечения проведен анализ патоморфологических изменений, в ходе которого было установлено, что в 25 (83,1%) случаях при выполнении химиотерапии достигаются II–IV степени патоморфоза в опухолевой ткани. Использование лучевой терапии позволяет получить аналогичные изменения только у 15 (50%) пациенток ( $p < 0,001$ ).

Возможность проведения оперативного лечения является определяющим фактором, достоверно увеличивающим ОВ и БРВ больных ( $p < 0,001$ ). При радикальной мастэктомии 5-летняя ОВ составляет  $87 \pm 1,6$ , 10-летняя —  $81,5 \pm 2,2\%$ , а БРВ —  $85,4 \pm 1,7$  и  $80,8 \pm 2,2\%$  соответственно. Отсутствие оперативного лечения приводит к значимому снижению 5- и 10-летней ОВ до показателей  $63,7 \pm 11,9\%$ , БРВ — до  $63,2 \pm 11,1$  и  $47,4 \pm 16\%$  ( $p < 0,001$ ).

Комбинированное и комплексное лечение имеет положительные тенденции в формировании большей ОВ и БРВ в группе больных метастатическим раком ( $p=0,1-0,9$ ). Комбинированное лечение эффективно в группе слизистого рака в отношении улучшения показателей ОВ ( $p=0,057$ ), а хирургическое и комбинированное — БРВ ( $p=0,022$ ). Общая и безрецидивная продолжительность жизни больных медулярным раком одинаково высока при хирургическом и комбинированном лечении, при комплексной терапии зарегистрированы достоверно меньшие значения выживаемости ( $p=0,002-0,026$ ). В группах тубулярного и папиллярного рака выживаемость при различных типах лечения одинаково высока, статистически достоверных приоритетов нет, однако наибольшая общая и безрецидивная продолжительность жизни зафиксирована при хирургическом и комплексном лечении ( $p=0,2-0,9$ ).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ермилова В.Д. Международная гистологическая классификация РМЖ ВОЗ (1968) и ее прогностическое значение. Арх пат 1980;42(4):13–9.
2. Абдылдаев Д.К. Редкие формы РМЖ. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2002.
3. Летагин В.П., Лактионов К.П., Ермилова В.Д. и др. Редкие формы рака молочной железы. М.: ОНЦ РАМН, 1995.
4. Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А. Патология молочной железы. СПб.: Фолиант, 2003. с. 69–93.
5. Arias E. US life tables, 2001. Natl vital stat rep 2007;52(14).
6. Smigel K. Breast cancer death rates decline for white women. J Natl Cancer Inst 1995;87:173.
7. Luini A., Aquillar M., Gatti G. et al. Metaplastic carcinoma of the breast. Breast Cancer Res Treat 2007;101:349–53.
8. Barnez P.T., Bontilier R., Chiasson D. et al. Metaplastic breast carcinoma: clinical, pathological characteristics and Her-2/neu expression. Breast Cancer Res Treat 2005;91:173–8.
9. Sullivan T., Abi Raad R. Tubular carcinoma of the breast. Breast Cancer Res Treat 2005;93:199–205.

## ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН

О.М. Магомедов

ГОУ ВПО Дагестанская государственная медицинская академия МЗуСР РФ, Махачкала

### SURVIVAL IN PATIENTS WITH BREAST CANCER IN THE REPUBLIC OF DAGESTAN

O.M. Magomedov

Dagestan State Medical Academy, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Makhachkala

*By taking into account the mortality/morbidity ratio, overall survival rates in patients with breast cancer were calculated in the Republic of Dagestan (RD) as a whole and its regions. The survival in the RG was ascertained to vary with the residence of women. High and low survival towns, districts, and administrative centers where the survival rates had a negative meaning (i.e. mortality rates exceed morbidity ones) were found. It is concluded that the situation established in the RD has resulted from failure in the organization of cancer service.*

**Key words:** breast cancer, survival, lowland, piedmont, mountains, town, village

#### Введение

О качестве лечебно-диагностического процесса на какой-либо территории или в определенном регионе можно судить по показателям выживаемости онкологических больных, в том числе и пациентов с раком молочной железы (РМЖ). Большое значение также имеют и показатели смертности, однако необходимо отметить, что они не могут реально отражать происходящие изменения, поскольку при постоянном уровне смертности средняя продолжительность жизни населения может существенно варьировать. Следовательно, выживаемость является наиболее чувствительным показателем качества диагностики и лечения РМЖ.

#### Материалы и методы

Материалом для данного исследования послужили данные о заболеваемости и смертности (уточненное их число) женщин с впервые установленным диагнозом РМЖ в возрастных группах 0—4, 5—9, ..., 66—69 и >70 лет по 41 району и 10 городам Республики Дагестан (РД) за период 1991—2002 гг., предоставленные Республиканским онкологическим диспансером. Стандартизированные показатели заболеваемости и смертности на 100 000 населения рассчитаны на основе данных Центрального статистического управления РД за 1991—2002 гг. и мирового стандарта населения [1], по формуле:

$$\text{СПЗ} = \frac{n}{i=1} \frac{R_i \times S_i}{100\,000},$$

где: СПЗ — стандартизированный показатель заболеваемости;  $R_i$  — повозрастные показатели;  $S_i$  — мировой стандарт населения;  $n$  — число возрастных групп.

Общая выживаемость в течение всего периода наблюдения (1991—2002) по всем городам и районам республики рассчитана с использованием полученных данных о заболеваемости и смертности по следующей формуле:

$$\text{Выживаемость} = \frac{\text{Смертность}}{\text{Заболеваемость}} \times 100\%.$$

#### Результаты

Сравнительный анализ соотношения смертности и заболеваемости, в целом отражающий выживаемость онкологических больных, показывает, что в РД данный показатель при РМЖ значительно варьирует (рис. 1—3) и уступает общероссийскому показателю (55%) [2, 3]. Наихудшая ситуация с выживаемостью среди городских женщин отмечена в Южно-Сухокумске, где данный показатель составил всего 6% (см. рис. 1), а наилучшая — в Кизляре и Кизилюрте — по 50%. Низкая выживаемость характерна и для Буйнакска — 19% (см. рис. 3). В остальных городах выживаемость была сравнительно высокой и варьировала от 32 до 43%. В сельской местности ситуация складывалась хуже. В Гумбетовском, Агульском и Цунтинском районах смертность превышала заболеваемость на 18, 3 и 3% соответственно, что свидетельствовало о полном отсутствии в них организации онкологической службы (см. рис. 2). Низкие показатели наблюдались и в Бабаюртовском — 7% (см. рис. 1), Гергебильском — 8%, Цумадинском — 10%, Курахском — 11%, Унцукульском — 14% (см. рис. 2) и Дербентском — 15% (см. рис. 1) районах. Высокие показатели выживаемости за указанный период зафиксированы в Кумторкалинском — 80%, Ахвахском — 62%, Табасаранском — 61% и Тарумовском — 60% рай-

онах. Относительно высокие показатели отмечены в Лакском — 48%, Карабудахкентском — 45%, Гунибском — 42% и Дахадаевском — 42% районах (см. рис. 1—3).

Сравнительный анализ выживаемости, проведенный в городской и сельской местности РД, показывает, что значительно хуже она в городах, нежели в некоторых районах. Анало-

гичная картина наблюдалась и в отношении зон внутри РД. При этом выделялась предгорная зона (см. рис. 3), где ситуация с выживаемостью в сельских районах обстоит сравнительно лучше, чем в других областях и в городах данной зоны.

### Обсуждение

Поскольку до настоящего исследования данных о выживаемости больных РМЖ внутри РД не имелось, по показателям общей выживаемости как за 2002 (44,5%) [4], так и за 2006 (47,1%) годы [3] Дагестан в РФ находился и находится на одном из последних мест наряду с Саратовской областью — 43,6, Республикой Адыгея — 36,8 и 45%, Ингушской Республикой — 20,1 и 33,1% (2002 и 2006 гг. соответственно) и Краснодарским краем — 39,2% (2006) [3, 4]. Тем не менее, как уже было отмечено, выживаемость онкологических больных в РД значительно варьирует [4]. Высокая смертность и связанная с ней низкая выживаемость в ряде административных центров РД указывают не только на более и менее благополучные города и районы, но и на существенную недоработку в организации онкологической службы, что приводит к отсутствию прогресса в раннем выявлении РМЖ. В некоторых сельских районах отрицательные показатели выживаемости (уровень смертности выше, чем уровень заболеваемости), по-видимому, обусловлены полным отсутствием в них организации онкослужбы, а отсутствие выживаемости — миграцией больных в низменные районы и города. Таким образом, общая выживаемость в каждом городе и районе РД, определенная соотношением показателей смертности и заболеваемости, остается на низком уровне по сравнению с мировыми и российскими данными. В то же время достоверное различие показателей в сельской и городской местности, а также низкая выживаемость с отрицательной динамикой в некоторых районах горной зоны за время наблюдения свидетельствует, в большей степени, о наличии недостатков в сельском

Актуальная тема



Рис. 1. Выживаемость больных РМЖ в низменной зоне РД (1991–2002)



Рис. 2. Выживаемость больных РМЖ в горной зоне РД (1991–2002)



Рис. 3. Выживаемость больных РМЖ в предгорной зоне РД (1991–2002)



здоровоохранении и отсутствии прогресса в лечении РМЖ в РД. Исправить ситуацию можно только при внедрении прогрессивных методов лечения, применение которых, несомненно, будет способствовать улучшению показателей выживаемости. Изменить устоявшуюся консервативную систему здравоохранения в отношении

улучшения качественных показателей по онкологии за каких-то 1—2 года невозможно. Только научно обоснованная программа, утвержденная на уровне республики, с указанием целей, задач и конкретных сроков исполнения, возможно, остановит дальнейший регресс онкологической службы и заложит основу для ее будущего роста.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer incidence in five continents. V. VIII. Parkin D.M., Ferlay J., Whelan S.L. et al. Eds. IARC Scientific Publications №156. Lyon, 2003.  
2. Злокачественные новообразования в России в 2006 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова,

В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2008.  
3. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. Вестн РОНЦ

им. Н.Н. Блохина РАМН 2008;19(2 прил 1).  
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2002 г. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2003.

## Съезды и конференции

### **IV Международная конференция по раку молочной железы (30 января — 01 февраля 2010 г., Париж)**

Условно научную тематику конференции можно обозначить как «биологический портрет рака молочной железы» (РМЖ). В настоящее время на основании современных данных фундаментальных молекулярно-генетических исследований представляется целесообразным выделение нескольких различных по прогнозу подтипов РМЖ. Это так называемые luminal A- и B-, нормоклеточный и Her-2<sup>+</sup>-, а также базальный типы. Особое место занимает «трижды негативный РМЖ». Каждый из этих типов требует индивидуального подхода к выработке тактики лечения. Тем не менее общими остаются положения, полученные в международных исследованиях (EBC2CG):

- полихимиотерапия эффективна при раннем РМЖ, однако менее результативна у больных в возрасте >60 лет;
- лучшими являются комбинации химиопрепаратов с включениями таксанов;
- при Her-2<sup>+</sup>-раке целесообразно использовать таргетные препараты;
- лучевая терапия, особенно после органосохраняющих операций, позволяет значительно снизить долю местных рецидивов;
- при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах добавление лекарственного лечения к операции и лучевой терапии позволяет увеличить продолжительность жизни и снизить число локальных рецидивов.

Проф. В.П. Летягин

## ТЕРАПИЯ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

Н.В. Кулагина

Кафедра акушерства и гинекологии № 2 МАПО, Санкт-Петербург

ТHERAPY FOR FIBROCYSTIC BREAST DISEASE IN PATIENTS WITH UTERINE MYOMA

N.V. Kulagina

Obstetrics and Gynecology Department Two, Medical Academy of Postgraduate Education, Saint Petersburg

*Examination of 112 patients with uterine myoma revealed the high rate of concomitance of uterine and breast hyperplastic processes due to the commonness of the pathogenesis of these processes. Different forms of fibrocystic disease (FCD) were identified in 76.8% of the patients with uterine myoma; diffuse FCD with a predominance of a fibrous component was more common (54.7%). The efficacy of Indinol in the treatment of FCD was evaluated in the patients with uterine myoma. The clinical symptoms of mastodynia were relieved in 63.4% of the patients; 33.7% of the women had positive X-ray changes a year after start of therapy, as evidenced by mammography.*

**Key words:** fibrocystic disease, uterine myoma, medical nonhormonal therapy, Indinol

Результаты исследований последних лет показали высокую частоту патологических изменений, происходящих в молочной железе при различных гинекологических заболеваниях. У 60—92% женщин гиперпластические процессы женских половых органов сочетаются с доброкачественными заболеваниями молочной железы [1—5]. Среди больных мастопатией встречаемость гинекологических заболеваний составляет 84,6% [6]. Это обусловлено единством патогенеза процессов, происходящих в органах- мишенях — матке и молочной железе.

Основными звеньями патогенеза миомы матки и доброкачественных заболеваний молочной железы являются нарушения гормонального фона, активация сигнальных путей клеточной пролиферации, связанных с экспрессией факторов роста и неоангиогенеза, а также подавление апоптоза. В связи с этим представляет интерес поиск терапевтических методов, воздействующих на механизмы, вовлеченные в развитие патологического процесса.

В настоящее время для фармакологической коррекции в основном используются гормональные препараты: это агонисты и/или антагонисты половых гормонов — гестагены (дериваты прогестеронового и норстероидного ряда), антигестагены, антиэстрогены, антигонадотропины и агонисты гонадолиберина. Общим патофизиологическим феноменом воздействия перечисленных препаратов является временное и обратимое угнетение функции яичников и, в большинстве случаев, наступление псевдоменопаузы, на фоне которой могут наблюдаться некоторый регресс опухоли и купирование клинических симптомов миомы. Однако, несмотря на клинический эффект гормональной терапии (ГТ), длительное ее применение ограничено из-за риска развития побочных явлений, обусловленных в том числе гипоестрогемией и, соответственно, повышением риска возникновения метаболических нарушений, сердечно-сосу-

дистых заболеваний и остеопороза. Попытки предупреждения симптомов развивающейся гипоестрогемии назначением препаратов, предназначенных для проведения заместительной ГТ, сводят на нет достигнутый клинический эффект [7]. По мнению ряда авторов, применение ГТ является необоснованным, так как в ответ на прекращение гормонального воздействия может наблюдаться экспансивный рост опухоли [8]. Кроме того, необходимо определить степень риска развития онкопатологии при назначении гормональных препаратов. Использование гормональных средств требует тщательного предварительного обследования и правильного выбора препаратов, поскольку при неудачном подборе ГТ могут наблюдаться обострение болевого синдрома, пролиферация тканей молочной железы вплоть до развития узловых образований, возникновения кист и т.д. [9].

Этим определяется значимость поиска и разработки эффективных негормональных консервативных методов лечения пациенток, имеющих миому матки и доброкачественные заболевания молочной железы.

**Цель исследования** — изучение состояния молочной железы у больных с миомой матки, закономерностей сочетания опухоли матки с различными формами доброкачественных заболеваний молочной железы и их динамики на фоне негормональной консервативной терапии миомы матки.

Комплексное гинекологическое и маммологическое обследование и лечение прошли 112 пациенток, страдавших миомой матки. Критериями включения больных в исследование являлось наличие миомы матки, протекавшей с маловыраженной клинической симптоматикой, что позволило проведение консервативного лечения. Критерием исключения служило обнаружение злокачественной патологии органов репродуктивной системы или другой локализации.

Возраст женщин колебался от 28 до 49 лет (средний возраст  $46,6 \pm 0,5$  года). Из них 5,8% пациенток находились в репродуктивном возрасте, 38,4% — в позднем репродуктивном и 55,8% — в пременопаузальном.

При обследовании были использованы общепринятые методы: клиничко-анамнестический, ультразвуковое исследование (УЗИ) молочной железы и гениталий, рентгеномаммография (в том числе с тонкоигольной стереотаксической биопсией), гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием эндометрия, цитологическое исследование выделений из соска.

У 86 (76,8%) из 112 больных с миомой матки диагностированы доброкачественные заболевания молочной железы.

Патологические изменения, выявленные при изучении состояния молочной железы у больных с миомой, представлены в табл. 1.

В 47 (54,7%) из 86 наблюдений обнаружена диффузная фиброно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента, встречающаяся с одинаковой частотой у женщин позднего репродуктивного ( $n=18$ , 54,5%) и пременопаузального ( $n=29$ , 60,4%) возраста ( $p>0,1$ ). Узловая форма фиброзного фиброаденоматоза отмечена у 5 (15,2%) больных позднего репродуктивного возраста, в других возрастных группах она не встречалась ( $p=0,014$ ). Диффузный фиброно-кистозный фиброаденоматоз с преобладанием железистого компонента (аденоз) выявлен в 10 (11,6%) случаях: у 2 (40%) пациенток репродуктивного возраста и у 8 (24,2%) из 33 женщин — позднего репродуктивного возраста. Таким образом, эта форма ФКБ достоверно чаще встречалась у больных в возрасте до 44 лет ( $p<0,001$ ). У 7 (14,6%) пациенток пременопаузального возраста диагностирована ФКБ с преобладанием кистозного компонента ( $p<0,049$ ). Смешанная форма диффузного фиброно-кистозного фиброаденоматоза выявлена у 10 (11,6%) из 86 больных. Восемь (16,7%) из них были

пременопаузального возраста и 2 (40%) — находились в репродуктивном периоде ( $p<0,009$ ). Еще одна форма ФКБ — склерозирующий аденоз — обнаружена у 4 (8,3%) из 48 пациенток, находившихся в пременопаузальном периоде ( $p>0,10$ ).

У 3 (3,5%) больных верифицирована фиброаденома — у 1 (20%) — репродуктивного и у 2 (6,1%) — позднего репродуктивного возраста ( $p>0,10$ ), в связи с чем им было проведено хирургическое лечение в объеме секторальной резекции молочной железы с морфологической верификацией диагноза.

Основными клиническими проявлениями ФКБ у обследованных пациенток являлись: мастодиния — у 71 (82,6%) из 86 женщин, характеризовавшаяся более или менее выраженными болевыми ощущениями в одной или обеих молочных железах, отечностью, увеличением размеров молочных желез, усиливающимися в предменструальном периоде, и выделения из сосков, наблюдавшиеся у 13 (15,1%) больных. Выделения были в виде молозива или серозные. Больные с фиброаденомой молочной железы жалоб не предъявляли.

При морфологическом исследовании материала, полученного при выполнении тонкоигольной стереотаксической биопсии под рентгенологическим контролем у больных с узловой формой фиброзного фиброаденоматоза, обнаружено разрастание фиброзной гиалинизированной соединительной ткани — «очаговый фиброз» без гиперплазии эпителиальных структур, что позволило провести этим пациенткам консервативную терапию с последующим маммографическим динамическим наблюдением.

При цитологическом исследовании выделений из сосков ни в одном случае не выявлено атипичии клеток — отмечена лишь простая пролиферация.

Длительность существования миомы у обследованных пациенток, по данным анамнеза, составила у 43 (50%) женщин менее 3, у 22 (25,6%) — от 4 до 5 и у 21 (24,4%) — более 5 лет.

Таблица 1. Частота встречаемости различных форм доброкачественных заболеваний молочной железы у больных с миомой матки в разных возрастных группах

| Заболевание молочной железы ( $n=86$ )   | Возраст, годы  |                  |                  | P        |
|--|----------------|------------------|------------------|----------|
|  | < 34 ( $n=5$ ) | 35–44 ( $n=33$ ) | 45–49 ( $n=48$ ) |          |
| ФКБ:                                     |                |                  |                  |          |
| диффузная форма с фиброзным компонентом  | —              | 18 (54,5)        | 29 (60,4)        | $>0,1$   |
| узловая форма — «очаговый фиброз»        | —              | 5 (15,2)         | —                | 0,014    |
| диффузная форма с железистым компонентом | 2 (40)         | 8 (24,2)         | —                | $<0,001$ |
| диффузная форма с кистозным компонентом  | —              | —                | 7 (14,6)         | 0,049    |
| Смешанная форма диффузной ФКБ            | 2 (40)         | —                | 8 (16,7)         | $<0,009$ |
| Склерозирующий аденоз                    | —              | —                | 4 (8,3)          | $>0,1$   |
| Фиброаденома                             | 1 (20)         | 2 (6,1)          | —                | $>0,1$   |

**Примечание.** Представлено число больных, в скобках — процент. ФКБ — фиброно-кистозная болезнь.

У 4 (4,6%) из 86 больных миомой матки, сочетавшейся с патологией молочной железы, наблюдалось несколько симптомов опухолевого роста: быстрое увеличение размеров миомы, болевой синдром, нарушения функции смежных органов; у 18 (20,9%) — отмечено сочетание нерезко выраженного болевого синдрома и увеличения размеров миоматозных узлов. У 36 (41,9%) больных обнаружен рост миомы без болевого синдрома и у 28 (32,6%) — нарушения функции смежных органов.

Кроме того, у 67 (77,9%) из обследованных женщин отмечено нарушение менструального цикла: у 17 (19,8%) — ациклические маточные кровотечения и у 50 (58,1%) — гиперполименорея.

При морфологическом исследовании эндометрия у 25 (29,1%) пациенток выявлен пролиферативный, у 12 (13,9%) — секреторный эндометрий, у 17 (19,8%) — обнаружена железистая или железисто-кистозная гиперплазия, у 23 (26,7%) — полип эндометрия и у 9 (10,5%) — гипопластический или атрофичный эндометрий.

Репродуктивная функция обследованных женщин характеризовалась большим числом беременностей, значительная часть которых закончилась искусственным и/или самопроизвольным прерыванием.

Из гинекологических заболеваний у пациенток с ФКБ, помимо миомы матки, отмечен аденомиоз — в 47 (54,7%) случаях. Доброкачественные опухоли яичников (кисты) обнаружены у 12 (13,9%) обследованных больных. У 30 (34,8%) пациенток зарегистрированы проявления климактерического синдрома в легкой и средней форме.

Всем больным проведено консервативное лечение Индинолом, содержащим высокоочищенный индол-3-карбинол, в дозе 400 мг/сут в течение 6 мес.

Контроль эффективности проводимого консервативного лечения осуществляли при динамическом наблюдении, включавшем клиническое обследование, УЗИ молочной железы, проводившееся через каждые 6 мес в течение года, через 12 мес выполняли рентгеновскую маммографию.

В результате проведенной негормональной терапии у подавляющего большинства пациенток через 3 мес после начала приема индол-3-карбинола отмечен положительный клинический эффект (табл. 2). У 45 (63,4%) больных из 71, страдавших масталгией до лечения, исчез болевой син-

дром, прекратилось нагрубание молочной железы в предменструальном периоде ( $p < 0,001$ ). У 7 (53,8%) пациенток из 13 зафиксировано прекращение выделений из сосков ( $p > 0,10$ ).

У 16 (22,5%) из 71 женщины с болевым синдромом симптоматика стала менее выраженной. У 10 (14,1%) больных после проведенной терапии сохранились проявления мастодинии той же степени выраженности, что и до начала лечения.

Через 3 мес после начала терапии у 45 (54,2%) из 83 пациенток, по данным физикального обследования, наблюдалось улучшение состояния молочной железы при пальпации. У 38 (45,8%) женщин изменений в данных пальпаторного обследования не произошло. Три пациентки, имевшие фиброаденому молочной железы, были прооперированы. Отрицательной динамики не отмечено ни в одном случае.

При контрольном обследовании 83 пациенток через 6 и 12 мес после начала терапии обнаружен положительный эффект в ультразвуковой и рентгенологической картине. Результаты динамического маммографического наблюдения представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, при маммографическом исследовании, проводившемся через 1 год после начала терапии, у 28 (33,7%) женщин из 83 имела место положительная динамика, которая заключалась в уменьшении плотности железистого и фиброзного компонентов за счет снижения объема гиперплазированных элементов, а также отсутствовала тенденция к локализации процесса, новых узловых образований не возникало. Выраженная положительная динамика при рентгенологическом исследовании отмечалась в случаях смешанной диффузной и диффузной ФКБ с преобладанием кистозного компонента: у 12 (42,8%) больных из 28 с этими формами заболевания по сравнению со всеми остальными вместе взятыми —  $n=5$  из 55, или 11% ( $p < 0,001$ ).

При контрольных динамических УЗИ зафиксирован регресс кист: сокращение числа и диаметра, а также полное их исчезновение; уменьшение диаметра протоков.

У 55 (66,3%) пациенток из 83 выявлена стабилизация патологического процесса при рентгенологическом исследовании. Стабилизация процесса также отмечена у 36 (76,6%) из 47 больных с диффузной формой ФКБ с преобладанием фиброзного компонента и у 7 (70%) из 10 пациенток с диффузной формой ФКБ с преобладанием железистого компонента ( $p > 0,10$ ).

Ни в одном случае не наблюдалось ухудшения состояния молочных желез. Также не

Таблица 2. Динамика клинической симптоматики заболеваний молочной железы до и после консервативного лечения ( $n=86$ )

| Клинический симптом                      | До лечения |      | После лечения |                      |
|--|------------|------|---------------|----------------------|
|  | абс.       | %    | абс.          | %                    |
| Масталгия                                | 71         | 82,6 | 26            | 30,2 ( $p < 0,001$ ) |
| Выделения из сосков (серозные, молозиво) | 13         | 15,1 | 6             | 7,0 ( $p > 0,10$ )   |

Таблица 3. Динамика состояния молочной железы на фоне консервативной терапии (по данным рентгенологического обследования)

| Заболевание   | Число больных          |      |                       |      |
|---|------------------------|------|-----------------------|------|
|   | положительная динамика |      | стабилизация процесса |      |
|   | абс.                   | %    | абс.                  | %    |
| <b>ФКБ:</b>   |                        |      |                       |      |
| диффузная форма с преобладанием фиброзного компонента (n=47)  | 11                     | 23,4 | 36                    | 76,6 |
| узловая форма с преобладанием фиброзного компонента (n=5)     | 1                      | 20   | 4                     | 80   |
| диффузная форма с преобладанием железистого компонента (n=10) | 3                      | 30   | 7                     | 70   |
| диффузная форма с преобладанием кистозного компонента (n=7)   | 5                      | 71,4 | 2                     | 28,6 |
| смешанная форма диффузной ФКБ (n=10)                          | 7                      | 70   | 3                     | 30   |
| Склерозирующий аденоз (n=4)                                   | 1                      | 25   | 3                     | 75   |
| Всего (n=83) ...  | 28                     | 33,7 | 55                    | 66,3 |

было зарегистрировано осложнений и побочных эффектов при приеме индол-3-карбинола.

Таким образом, анализ результатов проведенного исследования показал, что патологические изменения молочной железы у больных с миомой матки выявлялись в виде различных форм ФКБ и доброкачественных опухолей. Наиболее распространенной была диффузная форма ФКБ с преобладанием фиброзного компонента — более чем у половины (54,7%) больных, при этом с одинаковой частотой она встречалась у пациенток позднего репродуктивного и пременопаузального возраста ( $p > 0,10$ ).

На фоне консервативной негормональной терапии миомы матки наблюдалась выраженная положительная динамика в течении различных форм доброкачественных заболеваний молочной железы. Терапия Индинолом оказалась эффективной у пациенток с различными формами ФКБ: отмечено купирование клинических симптомов мастодинии у 63,4% больных, уменьшение их выраженности — у 22,5%, нормализация психоэмоционального состояния — у 26,7%. Кроме того, у 33,7% женщин через год после начала терапии имела место положительная динамика рентгенологической картины по данным маммографии. Отсутствие положительной динамики в состоянии молочной железы на фоне

лечения больных индол-3-карбинолом может быть, в частности, связано с тем, что около 15% людей, вследствие генетического полиморфизма, могут относиться к категории «не отвечающих», устойчивых к лечению этим препаратом [10].

При этом нами отмечен выраженный терапевтический эффект, проявившийся в сокращении числа случаев клинической симптоматики миомы матки и уменьшении размеров миоматозных узлов [11].

Индинол, используемый нами для консервативного лечения ФКБ у пациенток с миомой матки, обладает выраженной антипролиферативной активностью: является антиэстрогеном, блокирует внутриклеточные пути передачи сигналов, поступающих от ростовых факторов и цитокинов, индуцирует апоптоз в опухолевых клетках [10].

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую частоту случаев сочетания миомы матки и доброкачественных гиперпластических процессов в молочной железе, указывающую на общность механизмов развития этих патологических состояний. Консервативная негормональная терапия, оказывающая воздействие на некоторые звенья патогенеза этих заболеваний, является эффективным и безопасным методом лечения ФКБ у пациенток с миомой матки.

## ЛИТЕРАТУРА

- Свистунова М.Н. Дифференцированный подход к лечению доброкачественных заболеваний молочных желез у гинекологических больных. Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М., 2004. с. 473—4.
- Тагиева Т.Т. Негормональные методы лечения доброкачественных заболеваний молочных желез. Гинекология 2002;4(4):184—9.
- Габуния М.С., Братин А.В., Олимпиева С.П. Факторы риска развития доброкачественных заболеваний молочной железы на фоне гинекологических заболеваний. Маммология 1988;(2):21—6.
- Иванова Т.Н. Нарушения репродуктивного здоровья женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
- Ильин А.Б. Оптимизация методов диагностики и лечения больных дисгормональными гиперплазиями молочных желез и миомой матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
- Ордианц И.М. Профилактика и лечение рецидивов доброкачественных дисплазий молочных желез. В сб.: Материалы II международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». СПб., 2005. с. 56—8.
- Rintala S., Kujansuu E., Teisala K. et al. GnRH analogues and uterine leiomyomas. Effect of hormone replacement therapy. Gynecol Obstet Invest 1999;48:276—9.
- Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). Под ред. И.С. Сидоровой. М.: МИА, 2002.
- Тагиева Т.Т., Волобуев А.И. Применение мастодинона у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией. Гинекология 2000;2(3):84—9.
- Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индинол — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. М., 2005.
- Кулагина Н.В., Иовель Г.Г. Альтернативная восстановительная терапия при гиперпластических процессах в матке. Амбулат хир 2006;24(4):53—6.

## ИММУНОГОРМОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ВУЛЬВЫ

Г.А. Неродо, Т.В. Мироненко, А.М. Тютюнова

*Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий*

### IMMUNOHORMONAL INTERACTIONS IN PATIENTS WITH VULVAR CANCER

G.A. Nerodo, T.V. Mironenko, A.M. Tyutyunova

*Rostov Oncology Research Institute, Russian Agency for Medical Technologies*

*A parallel study of some parameters of the endocrine and immune systems was conducted in 120 patients with vulvar cancer prior to treatment.*

*Most patients were found to have impaired immunogenesis: the reduced count and function of T and B lymphocytes, decreased natural killer cells, suppressed macrophageal transformation of monocytes, higher percentage of immunocomplexes, insufficient production of immunoglobulins (IgA, IgM, IgG), which was induced by the elevated level of cortisol in its slower metabolism at the periphery, reduced function of the pituitary-thyroid system, the balance of sex steroids shifted towards testosterone, a predominance of luteinizing hormone over follicle-stimulating hormone, and inhibited growth hormone production.*

**Key words:** *vulvar cancer, lymphocytes, natural killer cells, immune complexes, testosterone, thyroxine, triiodothyronine, thyroid-stimulating hormone, follicle-stimulating hormone luteinizing hormone*

#### Введение

В экспериментальных и клинических исследованиях получены неопровержимые данные, свидетельствующие о важной роли иммунных и гормональных факторов в формировании противоопухолевой резистентности.

Нарушение гормонального баланса, так же как и состояние иммунодепрессии, является не только фоном, но в большинстве случаев и обязательным фактором возникновения опухолевого процесса [1—4]. Между данными системами согласно современным воззрениям существует тесная взаимосвязь. В одном случае она носит синергический, в другом — антагонистический характер. Эти факторы послужили основой для выделения такой дисциплины, как эндокринологическая иммунология [5].

Исследования в этой области показали, что эндокринная система является важным компонентом регуляции иммуногенеза [6]. Гормональное равновесие при этом обеспечивает нормальное состояние иммунологического статуса.

Данные некоторых авторов свидетельствуют о том, что при стимуляции клеточного иммунитета у онкологических больных не только улучшаются иммунные показатели, но одновременно отмечается тенденция к нормализации гормонального статуса [7].

В данном исследовании нами проведено параллельное изучение некоторых показателей эндокринной и иммунной систем у больных раком вульвы (РВ) до лечения для выяснения характера их взаимоотношений и роли в становлении и развитии злокачественного процесса при данной локализации.

#### Материалы и методы

Под наблюдением находились 120 больных РВ менопаузального периода, у которых до лечения изучена функция гипофиз-адренокортикоидной, гипофиз-гонадной и гипофиз-тиреоидной систем и параллельно определены некоторые параметры, характеризующие состояние иммуногенеза.

Функцию гипофиз-адренокортикоидной системы изучали по содержанию в крови адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола (F) радиометрическими методами, а также по величине суточной экскреции F, кортизола (E), тетрагидрокортизола (ТНФ), тетрагидрокортизона (ТНЕ), дегидроэпиандростерона (ДЭА), которые определяли в суточной моче общепринятыми биохимическими методами.

О функции гипофиз-гонадной системы судили по уровням фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, тестостерона в крови и экскреции с мочой эстрона (Э<sub>1</sub>), эстрадиола (Э<sub>2</sub>), эстриола (Э<sub>3</sub>), андростерона (А), этиохоланолона (Эт), а также по соотношению между ними. Состояние тиреоидного статуса больных характеризовало содержание в периферической крови тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т<sub>4</sub>) и трийодтиронина (Т<sub>3</sub>), также исследовали концентрацию в крови соматотропного гормона (СТГ).

Для характеристики иммунного статуса больных изучали ингредиенты клеточного и гуморального иммунитета. При этом определяли не только число лимфоцитов, но и их функциональную активность при помощи реакции бласттрансформации (РБТ), оказываемой на такие митогены, как



фитогемаглютинин (ФГА) и конканавалин А (ConA). В реакции спонтанного розеткообразования (РСРО) с эритроцитами барана отличали число общих Т-Е-розеткообразованных (РОК) и Т-активных клеток. Образование Е-РОК в присутствии теофиллина (ТФ) квалифицировали как ТФ-резистентные (ТФ) лимфоциты. ТФ-чувствительные (ТФ<sup>+</sup>) лимфоциты вычисляли по разнице Е-РОК в среде 199 и Е-РОК с теофиллином. При делении первого показателя на второй получали коэффициент их соотношения (ТФ/ТФ<sup>+</sup>), характеризующий состояние равновесия субпулляции лимфоцитов, обогащенных хелперами и супрессорами. Функцию В-лимфоцитов определяли по лимфоцитарной реакции на пирогенал. В периферической крови изучали показатели макрофагальной трансформации моноцитов (ПМТМ), в нативном мазке крови — натуральные киллеры (НК), в сыворотке — уровень циркулирующих иммунных комплексов (ИК). Методом радикальной иммунодиффузии исследовали иммуноглобулины А, М, G.

## Результаты

Общее число лимфоцитов у больных РВ в среднем составляло  $0,85 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$  ( $21,1 \pm 1,9\%$ ), что было статистически достоверно ниже ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ ), чем у здоровых женщин сопоставимого возраста —  $2,04 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$  ( $31,3 \pm 2,2\%$ ).

У большинства больных пролиферация лимфоцитов (РБТ) на митоген-ФГА в абсолютных цифрах —  $0,31 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$  и относительных показателях ( $36,5 \pm 2,6\%$ ) была ниже ( $p < 0,01$ ), чем у здоровых —  $1 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$  и  $56 \pm 2,4\%$ .

Абсолютное число бласттрансформированных на ConA лимфоцитов ( $0,25 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ ) также существенно ( $p < 0,001$ ) отличалось от нормального —  $0,6 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$ . Т-общие лимфоциты в процентах у больных составили  $61,3 \pm 3,2$  при норме  $68 \pm 3,1$ . Из них  $35 \pm 1,2\%$  при норме  $42 \pm 2,1\%$  являлись активными рецепторными клетками (Т-активные).

В абсолютных величинах различия этих показателей еще более наглядны. Так, абсолютное число Т-общих лимфоцитов у больных равнялось  $0,52 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ , что было в 2,5 раза ниже, чем у здоровых ( $1,29 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,001$ ). Индекс соотношения ТФ- и ТФ<sup>+</sup>-клеток в абсолютных цифрах ( $0,03 \pm 0,002$ ) у больных был также вдвое ниже, чем у здоровых ( $0,06 \pm 0,004$ ,  $p < 0,001$ ).

Активность макрофагов при трансформации их из моноцитов периферической крови в абсолютных величинах ( $0,43 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ ) в 2,6 раза ниже, чем в норме ( $1,12 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$ ). Число НК в абсолютных показателях в среднем в 2,4 раза ниже нормального ( $0,1 \pm 0,009$  и  $0,24 \pm 0,02$ ).

Таким образом, значительные нарушения Т-системы иммунитета у больных РВ выражались

в относительной и абсолютной Т-лимфопении, угнетении РБТ, снижении способности к активному РО.

Функциональная разбалансированность была обусловлена наличием низкого количества основных регуляторных клеток ( $40 \pm 2,1\%$  при норме  $51 \pm 3,6\%$ ) и также выражалась в сниженной активности В-лимфоцитов и макрофагов. РБТ на пирогенал составила  $36,5 \pm 2,4\%$ , в норме —  $55,3 \pm 4,2$  ( $p < 0,01$ ). В абсолютных величинах этот показатель у больных был в 3 раза ниже, чем у здоровых ( $0,31 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$  и  $1,05 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ ). На этом фоне процентное содержание ИК ( $48 \pm 3,2$ ) почти в 2 раза выше, чем у здоровых ( $25 \pm 3,3$ ).

У подавляющего большинства больных со статистической значимостью снижен уровень иммуноглобулинов (Ig) всех классов: IgM —  $165 \pm 7,9$  при норме  $240 \pm 22$ , IgA —  $215 \pm 19$  при норме  $368 \pm 27$  и IgG —  $1142 \pm 55$  при норме  $2000 \pm 160$ .

Изучение гормонального статуса больных РВ свидетельствовало прежде всего о четко существующей разбалансированности между периферическими железами — кора надпочечников, яичники, щитовидная железа — и центральными механизмами, регулирующими функцию этих желез.

У большинства пациенток отмечено увеличение уровня F, как в кровяном русле ( $348 \pm 17,1$  нмоль/л при норме  $218 \pm 20,2$ ), так и в суточной моче ( $0,99 \pm 0,08$  при норме  $0,72 \pm 0,03$ ). Состояние гиперкортицизма усугубляется угнетением процессов метаболизма F. Активность трансформации F и его инактивации отражает коэффициент отношения F к сумме его метаболитов — E, ТНФ, ТНЕ, превышающий соответствующий показатель контрольной группы почти в 2 раза:  $4,96 \pm 0,28$  и  $8,98 \pm 0,47$ .

На фоне сниженной продукции ДЭА у большей половины больных содержание A ( $4,96 \pm 0,28$ ) и Эт ( $8,46 \pm 0,47$ ) со статистической достоверностью превышает норму ( $3,28 \pm 0,21$  и  $5,34 \pm 0,02$  соответственно).

Результаты исследования гипофиз-гонадной системы свидетельствуют не только о нарушении реципрокных отношений между половыми стероидами и гонадотропинами, но и об отклонении в нормально существующем равновесии между отдельными классами половых стероидов и их фракциями между собой.

Явное преимущество среди всех половых гормонов имел тестостерон. Количество его в циркулирующей крови составило в среднем  $1,96 \pm 0,1$  нмоль/л, что в 3 раза превышало нормальный уровень ( $0,68 \pm 0,09$ ), вдвое ниже нормы был уровень прогестерона. Равновесие между эстрогенами и андрогенами сдвинуто в пользу последних. Соотношение  $\text{Э}_1 + \text{Э}_2 / \text{тестостерон}$  у больных составило  $5,2 \pm 0,4$ , у здоровых —  $15 \pm 2$ .

Явление дисбаланса выявлено и в центральных звеньях регуляции гормонального статуса. Уровень АКТГ часто не зависел от содержания F, во II и III стадиях болезни почти в 2 раза выше, чем у здоровых, был коэффициент отношения ЛГ к ФСГ:  $1,12 \pm 0,08$  при норме  $0,69 \pm 0,06$ . У большинства пациенток была снижена продукция СТГ —  $0,68 \pm 0,05$  при норме  $1,80 \pm 0,2$  ТТГ, Т<sub>3</sub> —  $0,83 \pm 0,06$  при норме  $1,76 \pm 0,29$ .

Не исключено, что в сложной цепи нарушений гормонального статуса больных РВ первичным является повышенный уровень F, в основе которого может быть несостоятельность гормоно-метаболической функции печени или снижение

метаболически активного гормона щитовидной железы, принимающего участие в этом процессе.

Увеличение содержания неметаболизированного F в свою очередь влечет за собой огромную цепь последовательных нарушений: состояние гиперандрогении, угнетение трансформации Т<sub>4</sub> в Т<sub>3</sub>, подавление чувствительности тиреотрофов к тиреотропин-рилизинг-гормону, нарушение функции гипофиз-гонадной системы и состояния метаболизма стероидных гормонов, снижение продукции гонадотропинов и СТГ.

Наблюдаемые нами изменения в каждом звене эндокринной системы были сопряжены с угнетением иммуногенеза [6].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Балицкий К.П., Шмалько Ю.П. Стресс и метастазирование злокачественных опухолей. Киев, 1987.
2. Златник Е.Ю. Роль иммунологической системы в реализации эффекта химиотерапии на аутологических жидких тканях у онкологических больных: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ростов н/Д, 2003.
3. Сидоренко Ю.С. Состояние баланса стероидных гормонов у больных местно-распространенным и диссеминированным раком молочной железы. Ростов н/Д, 2000.
4. Сидоренко Ю.С. Эндокринные аспекты рака почки. Ростов н/Д, 2007.
5. Mullington G., Buckingham J. Thymic peptides and neuroendocrine-immune communication. J Endocrinol 1992;(2):163—8.
6. Hawkins R.A., Roberts M.M. Oestrogen receptors and breast cancer: current status. Br J Surg 1980;67(3):153—69.
7. Вагнер В.П., Войткевич Е.Г., Загора Г.И. Эффективность иммуномодуляторов при комплексном лечении больных раком легкого. Клиническая медицина 1991;69(12):55—9.
8. Шамбах Х., Кнаппе Г., Карол В. Гормонотерапия. М., 1988.

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СПОРАДИЧЕСКОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

М.М. Высоцкий, М.А. Дигаева  
ГОУ ВПО МГМСУ

### RISK FACTORS FOR SPORADIC OVARIAN CANCER

M.M. Vysotsky, M.A. Digayeva  
Moscow State University of Medicine and Dentistry

*The review of the literature on the problems of sporadic ovarian cancer details the present views of its disputable risk factors, such as dietary habits, body weight, contraception, and labor, and age of commencing a sexual activity. It discusses the dietary and sexual behavior model that has changed since the Neolithic, as well as the number of menses and ovulations throughout the reproductive period. The works by authors dealing with the impact of smoking and alcohol consumption on the risk of ovarian cancer are analyzed.*

**Key words:** ovarian cancer, risk factors

Новообразования яичников в общей структуре онкологических заболеваний выявляют почти у 14% всех пациенток с гинекологическими заболеваниями. Они характеризуются трудностями ранней диагностики, а при раке яичников (РЯ) — низкой эффективностью лечения и высокими показателями летальности.

В Западной Европе и США РЯ занимает 3-е место по частоте возникновения среди злокачественных опухолей женского полового тракта. В целом это 5-й по распространенности и причинам смертности от всех злокачественных новообразо-

ваний рак после рака молочной железы, колоректального рака, рака легкого и желудка. Однако по показателям смертности в течение первого года с момента выявления заболевания и показателю позднего его обнаружения РЯ лидирует [1, 2]. Средний возраст установления диагноза sporadic РЯ равен 58 годам [3]. Частота встречаемости заболевания возрастает до 75 лет, после чего начинается ее снижение.

Скорректированная заболеваемость РЯ варьирует в зависимости от стран и континентов. Так, по данным Мирового фонда по изучению рака,

наиболее высокая заболеваемость РЯ наблюдается в экономически развитых странах Северной и Западной Европы и США (19, 18 и 16 на 100 000 соответственно). Исключением является Япония с показателем 6 на 100 000. В Австралии, Новой Зеландии, Китае и Юго-Восточной Азии эти цифры колеблются от 1 до 6 [4].

Важную роль играют этнические и расовые факторы риска. Так, например, в США самая высокая частота развития РЯ наблюдается у белых женщин, промежуточная — у афроамериканок и американок испанского происхождения, а наименьшая — у азиаток и коренных жителей континента. В последние годы отмечено снижение частоты случаев заболевания среди испаноамериканок на фоне дальнейшего повышения частоты встречаемости опухоли среди белых [5]. У евреев ашкенази риск возникновения РЯ и рака молочной железы оценивался как один из самых высоких в мире [6]. Однако уже в 2006 г. J. Menczer и соавт. [7] сообщили о снижении заболеваемости РЯ в Израиле. Авторы предполагают, что снижение частоты возникновения РЯ может быть связано с массовой иммиграцией из стран бывшего Советского Союза, правда, с учетом трудностей эпидемиологических оценок в этой группе до 1996 г. В Европе самые высокие уровни заболеваемости отмечены в Дании, Австрии, Швеции и Ирландии. Промежуточные показатели зарегистрированы в Германии, а самые низкие — в Греции, Испании, Португалии и Франции [8]. Нетрудно заметить, что прослеживается некоторая зависимость от социально-экономических факторов, уровня жизни, возможно, диетических привычек, а также генотипа. При этом предполагается, что спорадический РЯ составляет > 90% всех наблюдений. Генетические факторы риска являются темой отдельного исследования и выходят за рамки данной публикации.

Предполагается, что на частоту РЯ серьезно влияет ряд репродуктивных факторов. Самым значимым протективным фактором является частота доношенных беременностей. Еще в 1992 г. в известной работе A.S. Whittemore и соавт. [9] отмечено снижение риска с каждой доношенной беременностью на 13—19%. Вообще риск уменьшается при каждой беременности — доношенной или прерванной, просто при беременности, завершившейся родами и грудным вскармливанием, его снижение более выражено. Однако предполагавшееся на примере опухолей молочной железы защитное действие ранней первой беременности пока подтвердить не удается. Более того, ряд авторов указывают на повышение риска заболеваемости РЯ в случае, если первая беременность наступила в возрасте менее 19 лет

по сравнению с более поздним (после 25 лет) ее наступлением [10]. Те же авторы продемонстрировали возрастание риска заболеваемости РЯ с увеличением количества лет, прошедших после последней беременности. Дополнительными факторами риска считают раннее менархе (до 11 лет), позднее вступление в период постменопаузы (после 55 лет), поздний возраст первой беременности (после 35 лет) [8]. Общепринятым является представление о бесплодии как о дополнительном факторе риска развития РЯ даже без дополнительного лечения стимуляторами овуляции. Женщины с необъяснимыми причинами бесплодия имеют значительно больший риск заболеть РЯ, чем можно было бы ожидать на основании анализа канцер-регистров, в то время как при применении препаратов, вызывающих суперовуляцию, не выявлено увеличения частоты встречаемости РЯ [11]. Дискуссия о том, повышают ли нестероидные стимуляторы овуляции и гонадотропные препараты риск развития опухолей яичников, ведется в литературе довольно давно. С точки зрения формальной логики, в случае если верна концепция Fathalla о «непрерывной овуляции», любое применение стимуляторов овуляции должно было бы повышать риск, однако не всегда и не всеми авторами это подтверждается [12].

Выключение овуляции и уменьшение гипергонадотропинемии приводит к снижению частоты возникновения РЯ. Это классические эпидемиологические данные для женщин, получающих монофазную гормональную контрацепцию. Известно, что пик заболеваемости новообразованиями яичников приходится на возраст гипергонадотропинемии, снижение которой приводит к сокращению частоты возникновения опухолей яичников [8, 13, 14]. Собственно, именно снижение гипергонадотропинемии и лежит в основе протективного действия не только оральной контрацепции, но и репродуктивного поведения в целом [15]. Использование оральных контрацептивов на протяжении более 5 лет наполовину сокращает частоту развития РЯ [14, 16]. Выполненный для оценки влияния оральных контрацептивов на уменьшение частоты возникновения РЯ метаанализ показал, что риск снижался на 10—12% в течение года и на 50% — после 5 лет использования (суммарный относительный риск — ОР 0,46, 95% доверительный интервал 0,36—0,59) [17, 18]. В фундаментальном руководстве ВОЗ по опухолям женских гениталий и молочной железы (WHO Classification of Tumours, 2003) [19] подчеркивается возможность снижения риска заболеваемости РЯ при применении оральной контрацепции и большом числе родов, однако без указания видов контра-

цепции (видимо, имеется в виду монофазная) и значения высокого паритета. Данные протективные механизмы предполагают участие каких-то внутрияичниковых процессов в генезе опухоли, но разнообразие гистотипов новообразований яичников не позволяет ответить на вопрос, каких именно. Так, возникновение инклюзионных кист покровного эпителия, по широко распространенному мнению [19], ассоциировано с серозными типами рака, но связь с остальными формами злокачественных опухолей яичников остается недоказанной. Овуляция, возможно, повышает риск развития серозного РЯ [20], но увеличение это никак не связано с мутациями гена *p53*, который предположительно связан с «семейными» формами этого заболевания, что свидетельствует против концепции о разном патогенезе «семейных» и спорадических опухолей. С учетом того, что основная концепция гистогенеза серозных форм злокачественных опухолей яичников подразумевает их развитие из инклюзионных кист именно покровного эпителия, неясно, как этот механизм может влиять на возникновение, например, опухолей полового тяжа или герминогенных опухолей.

Применение заместительной гормональной терапии в постменопаузе не позволяет получить однозначные данные о ее влиянии на риск развития РЯ. В целом при проведении заместительной гормональной терапии риск не увеличивается. Однако применение схем с чистыми эстрогенами может значительно повышать риск заболеваемости РЯ (особенно эндометриоидным и светлоклеточным) в постменопаузе [21, 22].

Довольно острые дискуссии ведутся о роли диетических факторов риска в генезе РЯ. Классические данные о высокой частоте развития РЯ в странах с западным стилем жизни и питания трудно оспорить. Со времени публикации работы Х.О. Shu и соавт. [23] эпидемиологи пытаются найти объяснение повышению частоты заболеваемости РЯ у японок, переехавших в США. Также бурные споры по-прежнему вызывает роль молочных продуктов, кофе, растительной клетчатки, витамина А и селена [14].

Многие общебиологические звенья патогенеза нейроэндокринных опухолей значительно изменились в процессе эволюционного развития человека [14]. Для современных женщин по сравнению с жительницами времен неолита характерно более раннее наступление менархе, меньшее число родов, более позднее вступление в период постменопаузы, частый и ранний отказ от грудного вскармливания. На примере примитивных племен показано, что там, где приходится добывать продовольствие самостоятельно, возраст наступления менархе равен 15,9 года,

а средний возраст первых родов 19,3 года. Нельзя исключить и тот факт, что медленный прирост массы тела и жировой клетчатки определяет позднее наступление менархе. Интервал между наступлением менархе и первыми родами для женщин примитивных племен охотников-собирателей составляет 3,5 года, а для современной американки — 14 лет. Возможно, большинство событий последующей репродуктивной жизни закладываются довольно рано. Продолжительность лактации у женщин примитивных и им подобных групп составляет 3—4 года в связи с отсутствием жидкой пищи для докорма детей. Длительная лактация обеспечивает необходимый интервал между родами. У женщин этих племен за всю жизнь происходит 130—132 овуляции. В индустриально развитых странах возраст наступления менархе составляет 12,5—13 лет. В США число женщин, впервые рожавших в возрасте старше 30 лет, возросло в 4 раза, а возраст наступления менопаузы вырос с 48,5 до 51,5 года, т.е. вступление в период постменопаузы сместилось в возраст более 52 лет. Именно раннее менархе, поздняя менопауза, нереализованная репродуктивная функция и ограничение лактации составляют группу так называемых репродуктивных факторов риска возникновения опухолей [1, 14, 24]. Нетрудно заметить, что все эти факторы тем или иным образом связаны с наличием гипергонадотропинемии и «непрерывной овуляцией». Только ли повышение уровня гонадотропных гормонов может обуславливать возрастание риска развития опухолей яичников? Эта проблема активно обсуждается в литературе. J.V. Greer и соавт. [25] показали, что высокий рост и увеличение массы тела ассоциированы с повышенным риском возникновения опухолей яичников, особенно у нерожавших, что, по мнению авторов исследования, связано с повреждением покровного эпителия яичников в результате непрерывной овуляции. A. Engeland и соавт. [26] изучали связь роста и массы тела с риском развития рака яичников. Включив в свое исследование, проводившееся в период с 1963 по 1999 г., 1,1 млн женщин в возрасте от 14 до 74 лет, авторы установили, что повышенный риск развития РЯ характерен для женщин, имевших избыточный вес в детстве или молодом возрасте. У пациенток старшего возраста такой закономерности не выявлено. Удалось установить связь между ростом и риском возникновения РЯ, особенно эндометриоидного, для женщин моложе 60 лет.

Особенности питания, физической активности, а также, возможно, некоторые социальные привычки, например злоупотребление кофе, относят к внерепродуктивным факторам ри-

ска. Исследований, касающихся физической активности, не так много и их данные также противоречивы. Несмотря на то что E. Weiderrass и соавт. [27] не обнаружили влияния физической активности на возникновение пограничных и злокачественных опухолей в перименопаузе, авторы ведут активную дискуссию по этой проблеме.

E.R. Bertone и соавт. [28] изучали связь между обычной физической активностью и риском развития РЯ. Исследование проводилось с помощью опросников, оценивавших частоту, регулярность, продолжительность и интенсивность нагрузки. Результаты сопоставляли с возрастом, паритетом, использованием оральной контрацепции, лигированием труб и другими возможными факторами, доказанно или гипотетически влияющими на частоту возникновения РЯ. Исследовав почти 100 тыс. женщин, авторы не смогли продемонстрировать защитное действие обычной физической активности на снижение частоты заболеваемости РЯ. Следует отметить, что под обычной физической активностью подразумевается рядовая нагрузка, описываемая авторами как «recreational», что на самом деле исключает как уменьшение массы тела, так и снижение конверсии гормонов в жировой клетчатке. Рассматривая физическую активность в отношении ее протективного действия, все-таки обычно имеют в виду занятия спортом, пусть и полупрофессиональные [14].

Из факторов питания, по мнению многих исследователей, наиболее значимым является содержание жира в пище. Так, в Японии, где в среднем доля жира составляет < 19% от общей калорийности рациона, уровень заболеваемости РЯ — один из самых низких в мире по сравнению, например, с США, где количество жира в пище часто превышает 45%, а проблема РЯ далека от своего разрешения. В ряде исследований указывается, что особенно важным является низкое содержание жира в пище в молодом возрасте. Установлено также, что в диете людей эпохи палеолита жир составлял до 20—25% энергетических поступлений [14]. Полагают, что потребление продуктов богатых клетчаткой способствует снижению частоты развития репродуктивных опухолей. С одной стороны, уменьшается резорбция эстрогенов в кишечнике, но с другой — такая диета содержит предшественники лигнина, которые после обработки кишечными бактериями абсорбируются как слабые эстрогены. Эти субстанции совместно с фитоэстрогенами стимулируют синтез половых стероидов связывающего глобулина в печени, снижая уровень свободных стероидных гормонов [1, 24, 29].

M. Mommers и соавт. [30] не обнаружили связи между употреблением молока, сыра, йогурта и некоторых других продуктов и развитием РЯ. Авторы считают, что широко обсуждаемая роль лактозы в генезе серозных опухолей яичников преувеличена. Изучив влияние употребления фруктов (т.е. клетчатки) на частоту возникновения РЯ в другой работе [31], авторы также не выявили зависимости между данными факторами и заболеваемостью РЯ в постменопаузе. Мы предполагаем, однако, что в случае с клетчаткой речь идет о настолько длительных механизмах влияния на звенья патогенеза, что, как и в случае с менархе и сроком до первых родов, все события в жизни индивидуума происходят очень рано и требуют оценки лишь при длительном использовании в популяции. Исследование же указанных авторов, несмотря на его длительность (11 лет), не охватывало женщин с пременопаузой до постменопаузы с одной и той же пищевой моделью. Этим же недостатком характеризуется большое многоцентровое исследование, касающееся роли каротиноидов [32]. Авторы изучили более 520 тыс. (!) женщин в течение 7—22 лет и не выявили протективной роли употребления  $\alpha$ - и  $\beta$ -каротинов,  $\beta$ -криптоксантинов, лютеина и ликопена в снижении частоты заболеваемости РЯ. С.Е. Wood и соавт. [33] указывают на сокращение уровня эстриола при применении соевых изофлавоноидов в экспериментальном исследовании, проведенном на человекообразных обезьянах. M. Rossi и соавт. [34] считают, что использование изофлавоноидов снижает частоту развития РЯ.

В литературе обсуждается влияние употребления алкоголя и табакокурения на частоту возникновения злокачественных опухолей яичников. S.J. Jordan и соавт. [35] показали увеличение частоты возникновения РЯ у курящих, однако в отношении алкоголя таких закономерностей не получено [36, 37]. При оценке роли активного и пассивного курения в качестве факторов риска развития РЯ J.A. Baker и соавт. [38] пришли к парадоксальным выводам. Снижение риска заболеваемости РЯ наблюдалось у некурящих, но подверженных так называемому пассивному курению (environmental tobacco smoking — ETS), бросивших курить и курящих (ОР 0,68; 0,76 и 0,53 соответственно). При этом защитный эффект отмечен у умеренно и сильно курящих. Авторы предположили, что за это свойство могут быть ответственны какие-то механизмы, разрушающие канцерогены, а не подавляющие овуляцию. Следовательно, в патогенезе спорадических форм новообразований яичников основное внимание уделяется гипергонадотропией, непрерывной овуляции, пробле-

мам репродуктивного и пищевого поведения, возникающим с раннего детства. Однако обилие накопленных знаний о факторах риска до настоящего времени не привело к формированию единой и стройной концепции механизмов развития РЯ.

Таким образом, даже умеренные размеры журнальной публикации позволяют продемонстрировать целый спектр разнообразных эпи-

демиологических моделей злокачественных опухолей яичников. С учетом появившихся в последние годы исследований, в которых отдельно проанализированы факторы риска для различных гистотипов не только злокачественных, но и пограничных опухолей яичников, объем литературы по проблеме эпидемиологии sporadического РЯ вырос в геометрической прогрессии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Манухин И.Б., Высоцкий М.М., Кушлинский Н.Е. Молекулярно-биологические факторы в патогенезе и хирургическом лечении опухолей яичников. М.: Династия, 2007.
2. Урманчеева А.Ф., Мешкова И.Е. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников. *Практ онкол* 2000;(4):7—13.
3. Ries L., Miller B.A., Hankey B.F. SEER cancer statistics review 1973—1991. National Institut of Health 1994.
4. World Cancer Research Fund. Ovary, food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, 1997. p. 288—93.
5. Howe H.J., Wingo P.A., Thun M.J. et al. Annual report to the nation on the status of cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001;(93):824—42.
6. Liede A., Karlan B., Baldwin R. Cancer incidence in a population of Jewish women at risk of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1570—7.
7. Menczer J., Liphshitz I., Barchana M. A decreasing incidence of ovarian carcinoma in Israel. *Int J Gynecol Cancer* 2006;(16):41—4.
8. Runnenbaum I.B., Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;123:73—9.
9. Whittemore A.S., Harris R., Itnyre J. et al. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case control studies. *Am J Epidemiol* 1992;136:1212—20.
10. Cooper G.S., Schildkraut J.M., Whittemore A.S. et al. Pregnancy recency and risk of ovarian cancer. *Cancer Caus Contr* 1999;10:397—402.
11. Venn A., Watson L., Bruinsma F. et al. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet* 1999;354:1586—90.
12. Zreik T.G., Ayoub C.M., Hannoun A. Fertility drugs and risk of ovarian cancer: dispelling the myth. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20(3):313—9.
13. Risch H.A., Marret L.D., Howe G.R. Parity, contraception, infertility and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994;140:585—91.
14. Итон С.Б., Хэтчер P.A., Коннер М.Дж. и др. Рак женских репродуктивных органов и процесс эволюции. *Вопр онкол* 1991;37(9—10):899—907.
15. Vessey M., Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968—2004. *Br J Cancer* 2006 [Epub ahead of print].
16. NIH Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994;55:4—14.
17. Hankinson S.E., Hunter D.J., Colditz G.A. et al. Tubal ligation, hysterectomy and risk of ovarian cancer: a prospective study. *JAMA* 1993;270(23):2813—8.
18. Riman T., Persson N.S. Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence. *Clin Endocrinol Oxf* 1998;49(6):695—707.
19. WHO classification of tumours. Lyon: IARC PRESS, 2003.
20. Mahdavi A., Pejovic T., Nezhad F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertil Steril* 2006;85(4):819—26.
21. Garg P.P., Kerlikowske K., Subal L. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:472—9.
22. Purdie D.M., Bain C.J., Siskind V. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1999;81:559—64.
23. Shu X.O., Gao Y.T., Yuan J.M. et al. Dietary factors and epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1989;59:92—6.
24. Манухин И.Б., Высоцкий М.М. Современные методы профилактики рака яичников. *Вопр гинекол акуш перинатол* 2003;2(3):37—44.
25. Greer J.B., Howe H.J., Wingo P.A. et al. Anthropometry and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2006; [Epub ahead of print]
26. Engeland A., Tretli S., Bjorge T. Height, body mass index, and ovarian cancer: a follow-up of 1,1 million Norwegian women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(16):1244—8.
27. Weiderpass E., Margolis K.L., Sandin S. Prospective study of physical activity in different periods of life and the risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 2006 [Epub ahead of print].
28. Bertone E.R., Willett W., Rosner B.A. et al. Prospective study of recreational physical activity and ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(12):942—8.
29. Edefonti V., Decarli A., La Vecchia C. Nutrient dietary patterns and the risk of breast and ovarian cancers. *Int J Cancer* 2008;122(3):609—13.
30. Mommers M., Schouten L.J., Goldbohm R.A. et al. Dairy consumption and ovarian cancer risk in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Br J Cancer* 2005 [Epub ahead of print].
31. Mommers M., Schouten L.J., Goldbohm R.A. et al. Consumption of vegetables and fruits and risk of ovarian carcinoma. *Cancer* 2005;104(7):1512—9.
32. Koushik A., Hunter D.J., Spiegelman D. Intake of the major carotenoids and the risk of epithelial ovarian cancer in a pooled analysis of 10 cohort studies. *Int J Cancer* 2006 [Epub ahead of print].
33. Wood C.E., Register T.C., Franke A.A. Dietary soy isoflavones inhibit estrogen effects in the postmenopausal breast. *Cancer Res* 2006;66(2):1241—9.
34. Rossi M., Negri E., Lagiou P. Flavonoids and ovarian cancer risk: A case-control study in Italy. *Int J Cancer* 2008 [Epub ahead of print].
35. Jordan S.J., Whiteman D.C., Purdie D.M. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; [Epub ahead of print].
36. Genkinger J.M., Hunter D.J., Spiegelman D. Alcohol intake and ovarian cancer risk: a pooled analysis of 10 cohort studies. *Br J Cancer* 2006 [Epub ahead of print].
37. Peterson N.B., Trentham-Dietz A., Newcomb P.A. Alcohol consumption and ovarian cancer risk in a population-based case-control study. *Int J Cancer* 2006 [Epub ahead of print].
38. Baker J.A., Odunuga O.O., Rodabaugh K.J. et al. Active and passive smoking and risk of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(Suppl):211—8.

## ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН: ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ

Ю.Г. Паяниди<sup>1</sup>, В.Ю. Сельчук<sup>1</sup>, К.И. Жордания<sup>1</sup>, И.Г. Комаров<sup>1</sup>,

Т.П. Казубская<sup>1</sup>, Т.В. Наседкина<sup>2</sup>, О.В. Федорова<sup>2</sup>, П.З. Куталия<sup>1</sup>, И.А. Кисличко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; <sup>2</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАМН, Москва

MULTIPLE PRIMARY MALIGNANCIES OF FEMALE GENITAL ORGANS: WAYS OF PREVENTION

*Yu.G. Payanidi<sup>1</sup>, V.Yu. Selchuk<sup>1</sup>, K.I. Zhordania<sup>1</sup>, I.G. Komarov<sup>1</sup>,*

*T.P. Kazubskaya<sup>1</sup>, T.V. Nasedkina<sup>2</sup>, O.V. Fedorova<sup>2</sup>, P.Z. Kutalia<sup>1</sup>, I.A. Kislichko<sup>1</sup>*

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

*<sup>2</sup>V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*Prevention of cancer and its early diagnosis is today one of the promising lines of oncology. The identification of the hereditary forms of malignancies is particularly urgent, which prevents the development of tumor pathology in apparently healthy individuals the relatives of whom have cancers.*

**Key words:** ovarian cancer, multiple primary malignancies, preventive ovariectomy

Выявление лиц, подверженных риску развития рака, и его ранняя диагностика сегодня являются одним из перспективных направлений онкологии. Наиболее эффективным подходом к решению этих вопросов следует считать выявление наследственных форм злокачественных заболеваний, которые развиваются в большинстве случаев из-за наличия мутаций в генах-супрессорах опухоли. С этих позиций чрезвычайно интересным является использование моделей первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН).

Под первичной множественностью опухолей в настоящее время понимают независимое возникновение и развитие у одного больного  $\geq 2$  новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные, а также мультицентрически один орган. В структуре полинеоплазий преобладает сочетание 2 опухолей (85—92% наблюдений). Случаи тройной локализации встречаются в 5—8% наблюдений. Наличие у одного больного 4—6 опухолей и более является редким и представляется казуистикой. По имеющимся наблюдениям, ПМЗН могут быть одним из проявлений различных наследственных синдромов (синдром «раковых семей», Пейтца — Егерса и т.п.). В связи с этим риск развития полинеоплазий выше для лиц из наследственно отягощенных семей [1].

На сегодняшний день идентифицировано, по крайней мере, 8 моногенных синдромов, проявляющихся семейной предрасположенностью к возникновению рака органов женской репродуктивной системы. Три из них являются органоспецифическими и выражаются развитием рака одной и той же анатомической локализации. К ним

относят семейный рак яичников (РЯ), эндометрия (РЭ), молочной железы (РМЖ).

Пять синдромов представляют варианты семейного ракового синдрома и проявляются системной предрасположенностью к возникновению РЯ, РМЖ, РЭ и некоторых других локализаций. Их называют органоассоциированными.

К ним относят:

- синдром семейного РМЖ/РЯ;
- синдром семейного РМЖ/РЯ/РЭ;
- синдром семейного РМЖ/РЭ/РЯ/ толстой кишки — РТК (синдром Линча-2);
- синдром семейного РМЖ/РЭ/ органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)/легкого;
- синдром семейного РЭ/органов ЖКТ.

В последние годы неоднократно были описаны наблюдения семейного накопления рака шейки матки (РШМ) и РЯ [2]. Более того, предполагается, что существуют самостоятельные наследственные синдромы семейного рака:

- брюшины/РЯ/РШМ;
- РМЖ/РЭ/РЯ/РТК/РШМ.

При полинеоплазиях, как и в случаях, не связанных с множественным процессом, наиболее распространенной морфологической формой злокачественных новообразований шейки матки является плоскоклеточный рак.

При анализе проведенного в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН исследования мы столкнулись с весьма примечательным фактом: было выявлено 36 (16,8%) больных плоскоклеточным РШМ, у которых вторая возникшая опухоль была представлена также плоскоклеточным раком.

При этом плоскоклеточный РШМ сочетался с плоскоклеточным раком кожи в 15 случаях, лег-

ких — в 7, влагалища — в 3, вульвы — в 6, тела матки и небной миндалины — по 2, восходящего отдела толстой кишки — 1.

Такое часто встречающееся проявление при полинеоплазиях плоскоклеточного рака различных локализаций (в настоящем исследовании — практически у каждой 6-й больной), вероятно, связано с единой вирусной этиологией. На сегодняшний день уже установлена роль папилломавирусной инфекции в канцерогенезе плоскоклеточного рака для следующих локализаций: мягкого неба, основания языка, небных миндалин, глотки и гортани, носовой полости, конъюнктивы, кожи, влагалища/вульвы, полового члена, ануса, пищевода, легких и мочевого пузыря [3].

В связи с этим целесообразно относить пациенток с плоскоклеточным РШМ к группе риска по развитию аналогичного рака других локализаций.

Более того, в последние годы неоднократно были описаны сходные наблюдения семейного накопления плоскоклеточного рака. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, накопление плоскоклеточного рака в семьях наблюдается у 30% больных плоскоклеточным РШМ.

На рис. 1 представлена родословная больной С., которая в возрасте 38 лет получала хирургическое лечение по поводу плоскоклеточного рака кожи спины, а в 43 года — по поводу плоскоклеточного преинвазивного РШМ. У ее матери в возрасте 71 года был выявлен плоскоклеточный рак кожи лица, у тети по маме в 47 лет — плоскоклеточный РШМ (была проведена сочетанная лучевая терапия), а у деда по материнской линии в 76 лет — плоскоклеточный рак кожи верхней губы. Дочь больной С. (24 лет) находится под наблюдением специалистов Медико-генетического центра.

Таким образом, можно предположить появление нового синдрома в онкологии — синдрома семейного плоскоклеточного рака.

Наиболее объективную информацию для формирования групп повышенного риска развития злокачественных новообразований дает ДНК-диагностика. Одним из значительных достижений молекулярно-генетических исследований явилось

открытие генов *BRCA1* и *BRCA2*, выявление мутаций которых на сегодняшний день стало уже рутинным. Они впервые были идентифицированы как гены, врожденные мутации которых ассоциированы с наследственными формами РМЖ.

У женщин с герминальными мутациями одного из аллелей гена *BRCA1* риск развития в течение жизни РМЖ составляет около 85% (этот риск несколько варьирует в зависимости от местоположения и/или типа мутаций). Для опухолей яичника такой риск несколько меньше — около 50%. У носителей врожденных мутаций гена *BRCA1* высока также вероятность развития опухолей толстой кишки и простаты.

При герминальных мутациях гена *BRCA2* риск развития опухолей молочной железы и яичников несколько ниже, чем при мутациях *BRCA1* [4]. Отличительными чертами мутаций *BRCA2* являются более частое возникновение РМЖ у мужчин и меньший риск развития опухолей яичника. Гены *BRCA1* и *BRCA2* ведут себя как классические опухолевые супрессоры: для инициации опухолевого роста, помимо врожденной мутации, в одном из аллелей необходима и инактивация второго аллеля, которая происходит уже в соматической клетке. Как правило, мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* приводят к прекращению синтеза полноразмерного белка. Особенностью мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* является то, что они характерны для наследственных форм новообразований и значительно реже обнаруживаются в ненаследственных опухолях той же локализации.

Мутации в гене *BRCA1* встречаются приблизительно в 65% семей с наследственной предрасположенностью к РЯ и в 85% — к РМЖ и РЯ. Только от 5 до 10% случаев наследственного РЯ обусловлены мутациями в гене *BRCA2* [4, 5].

Увеличение риска развития новообразований наблюдается и при врожденных мутациях чекпойнткиназы *CHK2*. Оказалось, что у некоторых пациентов с клиническими проявлениями синдрома Ли — Фраумени (этот вариант ассоциирован с предрасположенностью к РМЖ у женщин и раку предстательной железы у мужчин), но не имеющих мутаций *p53*, выявляются герминальные гетерозиготные мутации гена *CHK2*. Этот факт свидетельствует о ключевой роли нарушений сигнального пути *CHK2* — *p53*, контролирующего реакции клетки на повреждения ДНК, в возникновении сильной предрасположенности к развитию самых разных новообразований. Соматические инактивирующие мутации чекпойнткиназ *CHK2* и *CHK1* обнаруживаются в некоторых случаях наиболее распространенных опухолей: рака легкого, матки, РТК и др.

В исследовании, которое проводилось на базе Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАМН, определялась частота встречаемости 8 мутаций в генах *BRCA1/2* и *CHK2* (185delAG,

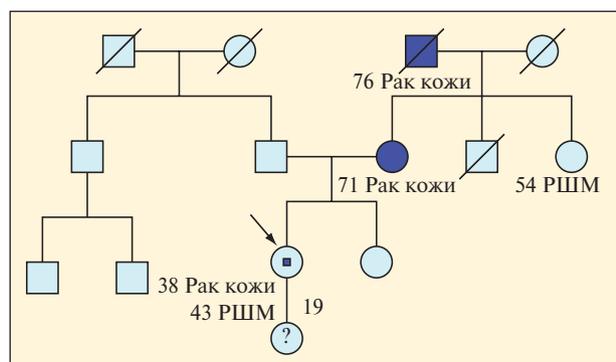


Рис. 1. Родословная больной С., 43 лет

300T>G, 4153delA, 4158A>G и 5382insC — в гене *BRCA1*, 695insT — в гене *BRCA2*, варианта 1100delC — в гене *CHEK2*) у женщин с диагнозом РЯ при использовании технологии биочипов.

Все эти пациентки находились на лечении в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. По числу первичных опухолей их распределили на 2 группы. В 1-ю вошли женщины с диагнозом органоспецифический РЯ ( $n=68$ , возраст от 31 до 76 лет, средний возраст —  $54,9 \pm 11,1$  года). Вторая группа состояла из пациенток с диагнозом ПМЗН с поражением яичников ( $n=19$ , возраст от 27 до 76 лет, средний возраст —  $49,4 \pm 12,1$  года). Образцы ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови и ткани опухолей яичников (см. таблицу).

Частота мутаций в группе больных ПМЗН с поражением яичников существенно выше по сравнению с группой пациенток с органоспецифическим РЯ ( $p < 0,01$ ). Это позволяет сделать вывод о том, что мутации в гене *BRCA1* увеличивают риск развития полинеоплазий.

Следует отметить, что в 2 изучаемых нами группах мутаций в генах *BRCA2* и *CHEK2* не обнаружено. Это соответствует полученным ранее данным о частоте встречаемости мутаций в этих генах при РЯ в других популяциях. В отличие от *BRCA1*, мутации гена *BRCA2* могут носить соматический характер и выявляться на поздних стадиях спорадического РЯ [6]. Относительно варианта 1100delC в гене *CHEK2* можно предположить, что данная мутация не ассоциирована с риском развития РЯ, однако для подтверждения этого факта необходимы широкомасштабные исследования.

На основании проведенного исследования можно сделать очень важный с точки зрения онколога-клинициста вывод: роль как наследственных, так и спорадических мутаций в этиопатогенезе и прогнозе интересующих нас заболеваний чрезвычайно высока.

Своевременная идентификация этих генетических нарушений позволяет разрабатывать наиболее эффективную стратегию для лечения уже протекающего заболевания и осуществлять профилактику других злокачественных новообразований.

На сегодняшний день уже известны следующие меры профилактики спорадического РЯ у носителей мутаций генов *BRCA* [7]:

- прием оральных контрацептивов (ОК). При этом снижается заболеваемость РЯ в общей популяции. Однако эффект от приема ОК у носителей мутаций генов *BRCA* — вопрос спорный;

Частота мутаций в гене *BRCA1* у больных РЯ и ПМЗН с поражением яичников

| Показатель                         | Органоспецифический РЯ |       | ПМЗН с поражением яичников |       |
|------------------------------------|------------------------|-------|----------------------------|-------|
|                                    | абс.                   | %     | абс.                       | %     |
| Мутация гена <i>BRCA1</i> :        |                        |       |                            |       |
| 185delAG                           | 1                      | 1,47  | 1                          | 5,26  |
| 300T>G                             | 0                      | 0     | 3                          | 15,79 |
| 4153delA                           | 0                      | 0     | 1                          | 5,26  |
| 5382insC                           | 6                      | 8,82  | 5                          | 26,32 |
| Всего больных, несущих мутацию ... | 7                      | 10,29 | 10                         | 52,63 |
| Всего обследовано ...              | 68                     |       | 19                         |       |

- прием нестероидных противовоспалительных препаратов — также способствует снижению риска развития злокачественных новообразований яичников до 60% наблюдений;
- перевязка маточных труб (ПМТ) — снижает риск развития заболевания у носителей мутаций генов *BRCA* в 61% наблюдений (механизм на сегодняшний день не известен);
- ПМТ и прием ОК — уменьшают риск развития заболевания в 72% наблюдений;
- профилактическая овариэктомия.

На данном этапе профилактическая овариэктомия является одним из самых эффективных (снижает риск развития РЯ до 98% наблюдений) и вместе с тем вызывающих много споров методом профилактики РЯ. Естественно, возникает вопрос: когда же ее лучше проводить?

Известно, что средний возраст заболевания спорадическим РЯ составляет 63 года. РЯ при мутации генов *BRCA1* может проявляться значительно раньше: в 17% наблюдений — до 40 лет; в 33% — до 50 лет; средний возраст — 54 года.

Таким образом, овариэктомия рекомендуется проводить сразу же после выполнения женщиной детородной функции, предпочтительно до 40 лет. При этом значительно снижается и риск развития РМЖ.

Мировой опыт наглядно показывает, что осуществление профилактических мероприятий у практически здоровых носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* позволило значительно снизить заболеваемость РЯ — до 3% [7].

Риск развития новообразований значительно повышается и при наличии врожденных дефектов системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair), исправляющей главным образом ошибки репликации ДНК и неточности репарации дуплетных разрывов. В результате таких ошибок и потери комплементарности нитей ДНК возникают петли, которые распознаются комплексами белков *MSH2/MSH6* или *MSH2/MSH3* (они отличаются по способности узнавать разные типы петель,

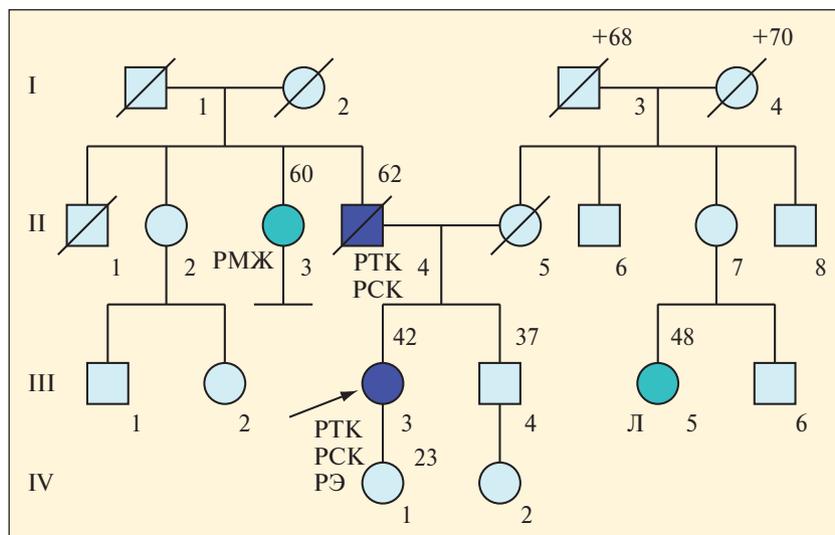


Рис. 2. Родословная больной Н. 42 лет (PCK — рак сигмовидной кишки, Л — лейкоз)

образующихся при замене оснований, инсерциях и делециях). Эти комплексы рекрутируют к местам с нарушенной структурой ДНК комплексы белков *MLH1/PMS2* или *MLH1/MLH3*, которые, в свою очередь, привлекают экзо- и эндонуклеазы, осуществляющие эксцизию аномального фрагмента ДНК, а также факторы репликации (PCNA, ДНК-полимеразы), обеспечивающие застройку бреши и восстановление нормальной структуры ДНК.

Врожденные гетерозиготные мутации по меньшей мере 4 генов *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* и *PMS2* из компонентов этой системы вызывают синдром Линча. Главной чертой этого синдрома является развитие в молодом возрасте опухолей толстой кишки (так называемый наследственный неполипозный колоректальный рак) и/или злокачественных опухолей эндометрия и яичников.

Необходимо отметить, что при наличии мутаций хотя бы одного из генов системы репарации (*MSH2*, *MLH1*, *MSH3* или *PMS2*) риск развития в течение жизни РТК у женщин составляет около 85%, РЭ — около 30% и РЯ — около 10% [7].

Выявление подобных мутаций у больных используется для оценки риска развития рака указан-

ных локализаций у их ближайших родственников, что позволяет подтвердить генетический диагноз и идентифицировать носителей мутаций. Ярким подтверждением этих слов является родословная больной Н. [III (3)], представленная на рис. 2.

У женщины в 32-летнем возрасте был обнаружен рак поперечно-ободочной кишки, а в 40 лет — синхронный РТК и рак сигмовидной кишки. Ее отец [II (4)] в 49 лет был оперирован по поводу синхронного рака поперечно-ободочной и слепой кишки, у сестры отца [II (3)] в 57 лет обнаружен РМЖ. Больной и ее дочери [IV (4)] проведено ДНК-тестирование в лаборатории ДНК-диагностики

Медико-генетического научного центра РАМН. При исследовании ДНК выявлена мутация в 1-м экзоне гена *MLH1-67delG* у больной и у ее 23-летней дочери, которая была включена в группу риска.

У 17% больных РТК были выявлены метастазы в яичниках, а у 25% из них наряду с поражением яичников имели место метастазы в миометрии.

С учетом высокой доли поражения метастазами яичников и даже миометрия женщинам, страдающим РТК, особенно при наличии мутации в генах *BRCA1/2* и генах системы репарации, в пре- и менопаузе целесообразно производить симультантную операцию — экстирпацию матки с придатками. Вопрос о большом сальнике решается ситуационно.

Следовательно, формирование групп риска по развитию как единственных, так и множественных новообразований, а также дальнейшие поиски в области молекулярной генетики необходимы не только для пациентов, но и для их практически здоровых родственников, у которых еще не возникла опухолевая патология. Разработка комплекса профилактических мероприятий позволит предотвратить возникновение заболевания и/или выявить его на более ранних стадиях процесса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Нефедов М.Д. и др. Клинико-генетический анализ первично-множественных злокачественных новообразований. Рос онкол журн 2007;(2):4—9.
2. Акуленко Л.В., Шабалина Н.В., Манухин И.Б. Современные взгляды на этиопатогенез и профилактику семейного рака органов женской репродуктивной системы (обзор литературы). Пробл репродукц 2000;6(1):14—9.
3. Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J. et al. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2007;370:890—907.
4. Antoniou A., Pharoah P., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003;72:1117—30.
5. Федорова О.Е., Любченко Л.Н., Паяниди Ю.Г. и др. Использование биочипов при изучении распространенных мутаций в генах BRCA 1/2 и CHEK2 у больных органоспецифическим раком яичников и первично-множественными злокачественными новообразованиями с поражением яичников (российская популяция). Мол биол 2007;41(1):37—42.
6. Papp J., Raicevic L., Milasin J. et al. Germline mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Yugoslav breast/ovarian cancer families. Oncol Rep 1999;(6):1435—8.
7. Lippman S.M., Hawk E.T. Cancer prevention: from 1727 to Milestones of the past 100 years. Cancer Res 2009;69(13):5269—84.



## МОНИТОРИНГ ЖЕНЩИН - НОСИТЕЛЬНИЦ ВИРУСА ПАПИЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА С ФОНОВЫМИ И ПРЕДРАКОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ

Н.Н. Захирова, Н.Э. Атаханова, Б.К. Ирисбаев, Н.Н. Гаппарова

Ташкентская медицинская академия; Ташкентский городской онкологический диспансер;  
Институт генетики и экспериментальной биологии растений АН Республики Узбекистан

### MONITORING OF FEMALE HUMAN PAPILLOMAVIRUS CARRIERS WITH BACKGROUND AND PRECANCER DISEASES OF THE CERVIX UTERI

N.N. Zakhirova, N.E. Atakhanova, B.K. Irisbayev, N.N. Gapparova

Tashkent Medical Academy, Tashkent City Cancer Dispensary, Institute of Plant Genetics  
and Experimental Biology, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

*In women with background diseases of the cervix uteri, human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 infection was found in 26.9% of cases, while in those with varying cervical intraepithelial neoplasia, it was in 68.5% of cases, i.e. 2.5 times higher, mainly at the age of 25 to 30 years. Polymerase chain reaction serum assays for HPV infection were negative in 99.9% of cases.*

*After diathermo-electronization of the cervix uteri, HPV was identified in 28.6% of the female virus carriers with background diseases and in 49.9% of the women with varying dysplasia, i.e. half the female virus carriers in this group continued to have the earlier identified HPV types 16 and 18.*

**Key words:** human papillomavirus, cancer of the cervix uteri, screening for cancer of the cervix uteri, erosion of the cervix uteri

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) все еще остается одной из наиболее часто встречающихся форм новообразований и является вторым по распространенности злокачественным новообразованием у женщин, что составляет 9,8% всех раковых заболеваний в данной популяции [1].

При анализе статистических данных по Ташкенту 2008 г. отмечена тенденция увеличения в 1,2 раза числа первично выявленных больных РШМ по сравнению с 2001 г. — со 112 до 135 случаев. Пик смертности (88 случаев) отмечен в 2006 г.

Несмотря на то что проблеме заболеваемости РШМ уделяется пристальное внимание как онкологов, так и гинекологов, в течение уже почти 100 лет и до настоящего времени многие вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики (особенно ранней) остаются открытыми.

Проведенные за последние 25 лет эпидемиологические исследования убедительно продемонстрировали связь между РШМ и вирусом папилломы человека (ВПЧ), в частности ВПЧ 16-го и 18-го генотипов, передаваемых в 46—76% случаев половым путем и относящихся по онкогенной значимости к группе высокого риска развития злокачественных новообразований шейки матки [2]. В то же время перечисленные генотипы вирусов являются условными патогенами и в 2—39% наблюдений обнаруживаются у абсолютно здоровых женщин [3]. В клиническом течении ВПЧ-инфекции выделяют несколько форм: классическую, субклиническую и латентную. Как правило, ла-

тентная форма протекает без проявления какой-либо симптоматики, но при этом диагностируется примерно в 5,5—37,5% случаев [4].

Несмотря на проведение научно-исследовательских работ в этом направлении, предлагаемые некоторыми авторами скрининговые программы не дают возможности проследить за ВПЧ-инфицированными женщинами с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки в процессе их лечения и после него. Наблюдение за носителями вируса в динамике в течение нескольких лет показало, что за это время часть женщин избавилась от вируса, а часть — вновь приобрели его. Частое приобретение и потеря ВПЧ без клинических проявлений характерны для женщин молодого возраста [5].

Кроме того, в прогрессировании ВПЧ-инфекции имеет значение наличие ряда кофакторов: цитомегаловирус (ЦМВ), уреоплазмоз, курение, ведение беспорядочной половой жизни [2, 4, 5]. Однако в популяции женщин Ташкента данная проблема пока еще не изучена.

Следует подчеркнуть, что в проведенных до настоящего времени отечественных научно-исследовательских работах материалом для исследования служили мазки с поверхности шейки матки, в ряде случаев биоптаты из шейки матки, тогда как нами выполнено исследование сыворотки крови всех обследованных пациенток с целью выявления ВПЧ инфекции посредством диагностики методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Таблица 1. Распределение пациенток по группам и возрасту

| Группа           | Возраст, годы |           |           | Всего    |
|------------------|---------------|-----------|-----------|----------|
|                  | 18–30         | <40       | <50 лет   |          |
| 1-я              | 10 (38,5)     | 11 (42,4) | 5 (19,2)  | 26 (100) |
| 2-я              | 7 (36,8)      | 4 (21)    | 8 (42,1)  | 19 (100) |
| 3-я              | 8 (25)        | 12 (50)   | 4 (16,7)  | 24 (100) |
| Всего (n= 69)... | 25 (36,2)     | 27 (39,1) | 17 (24,6) | 69 (100) |

*Примечание.* Здесь и далее представлено число больных, в скобках — процент.

В связи с этим для оптимизации программы скрининга РШМ в популяции женщин Ташкента нами проведено исследование, целью которого было выявление частоты носительства ВПЧ 16-го и 18-го генотипов у пациенток с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки до и после лечения в сравнительном аспекте с больными РШМ на базе ПЦР-диагностики.

**Материалы и методы**

Всего нами обследованы 69 пациенток в возрасте от 18 до 50 лет. По патологическим изменениям шейки матки и возрасту женщины были распределены на 3 группы (табл. 1).

Первую группу составили 26 (37,7%) пациенток с гистологически доказанным эндоцервикозом и эрозированным эктропионом, 2-ю — 19 (27,5%) женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН) различной степени, 3-ю — 24 (34,8%) больные РШМ I—III стадии.

Материалом для исследования послужили биоптаты и соскобы с поверхности шейки матки, которые помещались в специальные одноразовые пробирки фирмы «Eppendorf» (Германия) со стерильным физиологическим раствором, а также сыворотка крови в количестве 1 мл, помещенная в идентичные пробирки без раствора.

ПЦР-диагностику ВПЧ проводили в лаборатории генной инженерии и биотехнологии Института генетики и экспериментальной биологии растений АН РУз.

В исследовании использовали тест-системы Gentex-Master-HPV<sub>скрин</sub><sup>TM</sup> — ПЦР-тест и «Gentex-

Master-HPV h.g<sub>скрин</sub><sup>TM</sup> — ПЦР-тест (Ташкент), предназначенные для диагностики ВПЧ методом ПЦР.

Принцип работы тест-системы основан на использовании процесса детекции ДНК методом ПЦР, с помощью которого можно размножить и выделить определенную последовательность ДНК в количестве, превышающем первоначальное в 10<sup>8</sup> раз и выше. При осуществлении

амплификации с помощью ПЦР применяли 2 немодифицированных олигонуклеотидных праймера, синтезированных на основе уникальных нуклеотидных последовательностей генома ВПЧ.

Для «выравнивания» сиквенсов использована программа MegaLine, а для выбора праймеров — Primer Select («LazerGene», США).

Детекцию продукта ПЦР проводили электрофорезом в агарозном геле, окрашенном бромистым этидием, в ультрафиолетовом свете при длине волны 302 нм. Регистрацию результатов осуществляли визуально или с помощью фотографирования. Произведена идентификация ВПЧ 16-го и 18-го генотипов.

Полученные результаты подвергались статистической обработке на IBM PC P-II-400 с использованием программ Statgraphics v.7.0. и пакета электронных таблиц Excel v.6.0. Различия показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Результат считали достоверным при p<0,05.

**Результаты**

Как видно из табл. 2, из числа обследованных женщин 1-й группы вирусы обнаружены у 7 (26,9%) пациенток, причем в одинаковом числе случаев, т.е. в 3 (11,5%), выявлены ВПЧ 16-го и ВПЧ 16-го и 18-го типов одновременно, тогда как ВПЧ 18-го типа имел место только в 1 (3,8%) наблюдении. У 19 (73%) женщин ВПЧ-инфекции не зафиксировано. Во 2-й группе были инфицированы 13 (68,4%) пациенток, у них также чаще выявлялись ВПЧ 16-го и ВПЧ 16-го и 18-го типов одновременно, т.е. 5 (26,3%) и 6 (31,5%) случаев соответственно, тогда как носительство ВПЧ 18-го типа в данной группе установлено у 2 (10,5%) женщин. У 6 (31,6%) пациенток этой группы факт вирусносительства не установлен. Положительные реакции на наличие ВПЧ-инфекции наблюдались в биоптатах из шейки матки, во всех образцах сыворотки крови отмечена отрицательная реакция.

Таблица 2. Частота выявления ВПЧ 16-го и 18-го типов у женщин обследуемых групп

| Группа           | Средний возраст, годы | ВПЧ-тип   |           |          | Всего вирусоносителей |
|------------------|-----------------------|-----------|-----------|----------|-----------------------|
|                  |                       | 16        | 16 и 18   | 18       |                       |
| 1-я (n=26)       | 25±0,5                | 3 (11,5)  | 3 (11,5)  | 1 (3,8)  | 7 (26,9)              |
| 2-я (n=19)       | 30±0,7                | 5 (26,3)  | 6 (31,5)  | 2 (10,5) | 13 (68,4)             |
| 3-я (n=24)       | 32±0,5                | 6 (25)    | 13 (54,2) | 4 (16,7) | 23 (95,8)             |
| Всего (n=69) ... |                       | 14 (20,3) | 22 (31,9) | 7 (10,1) | 43 (62,3)             |

Таблица 3. *Кофакторы, влияющие на прогрессирование папилломавирусной инфекции*

| Группа    | Кофактор  |                  | курение, сигарет в день |           | беспорядочная половая жизнь | Число обследованных женщин |
|-----------|-----------|------------------|-------------------------|-----------|-----------------------------|----------------------------|
|           | ВПЧ + ЦМВ | ВПЧ + уреоплазма | ≤5                      | > 5       |                             |                            |
| 1-я       | 2 (7,7)   | 1 (3,8)          | 2 (7,7)                 | 4 (15,4)  | 2 (7,7)                     | 26 (100)                   |
| 2-я       | —         | 1 (5,3)          | 1 (5,3)                 | 3 (15,8)  | 2 (10,5)                    | 19 (100)                   |
| 3-я       | —         | —                | 2 (8,3)                 | 4 (16,7)  | 3 (12,5)                    | 24 (100)                   |
| Всего ... | 2 (2,9)   | 2 (2,9)          | 5 (7,2)                 | 11 (15,9) | 7 (10,1)                    | 69 (100)                   |

В 3-й группе ВПЧ-инфицированность наблюдалась у 23 (95,8%) из 24 пациенток, причем все положительные результаты отмечены в образцах биоптатов, и лишь у 1 больной в возрастной категории от 30 до 40 лет наличие ВПЧ 18-го типа прослежено в сыворотке крови. Чаще встречалась инфицированность ВПЧ 16-го и 18-го типов одновременно — 13 (54,2%) случаев, в то время как ВПЧ 16-го и 18-го типов имели место в 6 (25%) и 4 (16,7%) наблюдениях соответственно.

По данным, представленным в табл. 3, можно заключить, что синергизм ВПЧ и ЦМВ отмечен у 2 из 26 больных 1-й группы, что составило 7,7% случаев от числа пациенток с фоновыми заболеваниями шейки матки и 2,9% — от общего количества обследуемых женщин, тогда как в других обследуемых группах этот синергизм не прослежен. Присутствие ВПЧ и уреоплазмы наблюдалось у 1 (3,8%) пациентки 1-й группы и 1 (5,3%) — 2-й. В 3-й группе признаков наличия синергизма ВПЧ с ЦМВ и уреоплазмой не выявлено.

Среди всех обследуемых женщин 5 (7,2%) пациенток курили ≤5 сигарет в день, тогда как 11 (15,9%) — > 5 сигарет. Ведение беспорядочной половой жизни, т.е. наличие > 5 половых партнеров, также отмечено у больных всех групп — 10,1% случаев, тогда как у женщин 3-й группы данный показатель составил 12,5%.

Всем обследованным нами пациенткам была проведена диатермоэлектрокоагуляция (ДЭК) шейки матки в условиях Ташкентского городского онкологического диспансера, после чего через 3

мес у них были взяты соскобы с поверхности шейки матки на выявление ВПЧ 16-го и 18-го типов посредством ПЦР-диагностики.

В табл. 4 представлены результаты данного исследования.

Как видно из табл. 4, у 10 (47,6%) инфицированных ранее пациенток после локального лечения (ДЭК шейки матки) присутствовал ВПЧ-инфекция. Чаще отмечалось наличие ВПЧ 18-го типа в обеих группах женщин — 2 (28,6%) и 4 (28,6%) случая соответственно, тогда как ВПЧ 16-го типа выявлен у 1 (14,3%) пациентки из числа вирусоносительниц 1-й группы и у 1 (7,1%) — 2-й. Одновременное обнаружение ВПЧ 16-го и 18-го типов наблюдалось у больных 2-й группы — 2 (14,3%) случая из числа ранее инфицированных во всех возрастных категориях, но большее число вирусоносительниц были в возрасте 25±0,5 годы.

**Обсуждение**

В нашем исследовании частота инфицированности ВПЧ, по данным ПЦР-диагностики, составила 44,4%, а по результатам исследований, проведенных в клинике Калифорнийского университета, этот показатель равен 46% [6]. Положительная ПЦР-реакция на ВПЧ наблюдалась преимущественно у женщин в возрасте от 25 до 30 лет, что совпадает с данными литературы [6, 7].

Следует подчеркнуть, что в нашей работе носительство ВПЧ у пациенток с фоновыми заболеваниями шейки матки имело место в 26,9% случаев, в то время как у женщин с дисплазией

Таблица 4. *Частота выявления носительства ВПЧ 16-го и 18-го типов у женщин с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки через 3 мес после ДЭК шейки матки*

| Средний возраст, годы | 1-я группа (n=7) |        |          | ВПЧ-тип | 2-я группа (n=14) |          |          | Всего (n=20) |
|-----------------------|------------------|--------|----------|---------|-------------------|----------|----------|--------------|
|                       | 16               | 16, 18 | 18       |         | 16                | 16, 18   | 18       |              |
| 25±0,5                | 1 (14,3)         | —      | 2 (28,6) | 16      | —                 | 1 (7,1)  | 2 (14,3) | 6 (28,6)     |
| 30±0,7                | —                | —      | —        | 18      | 1 (7,1)           | 1 (7,1)  | 1 (7,1)  | 3 (14,3)     |
| 32±0,5                | —                | —      | —        | 16      | —                 | —        | 1 (7,1)  | 1 (4,8)      |
| Всего ...             | 1 (14,3)         | —      | 2 (28,6) | 18      | 1 (7,1)           | 2 (14,3) | 4 (28,6) | 10 (47,6)    |

шейки матки — в 68,4%, т.е. в 2,5 раза больше, чем в 1-й группе. Наличие ЦМВ-инфекции, по данным нашего исследования, зафиксировано в 7,7%, уреаплазмоз — в 9,1% наблюдений, по сведениям других авторов [5], этот показатель составляет 22 и 24% соответственно. Такие факторы риска прогрессирования ВПЧ-инфекции, как курение > 5 сигарет в день и ведение беспорядочной половой жизни, наблюдались у пациенток обеих групп приблизительно в одинаковом числе случаев. Сочетание  $\geq 2$  кофакторов усиливает прогрессирование ВПЧ-инфекции [4]. На основании данных табл. 3 можно сделать вывод о том, что распространенность ВПЧ-типов — 16-го и 18-го была более высокой у больных с предраковой патологией шейки матки, чем у пациенток с фоновыми заболеваниями данной локализации.

С учетом результатов собственных исследований также следует отметить, что после локального лечения (ДЭК шейки матки) ВПЧ-инфекция продолжала сохраняться почти у половины (47,6%) вирусоносительниц. Более того, преобладало наличие одновременно 2 типов ВПЧ — 16-го и 18-го — 31,9% случаев, затем ВПЧ 16-го типа — 20,3%. Однако ВПЧ 18-го типа чаще встречался после проведения ДЭК шейки матки, что свидетельствует о его агрессивности [8]. Это подтверждается также определением данного генотипа в сыворотке крови больной — 1,1%.

По данным литературы [4, 9, 10], особенностью инфицирования ВПЧ является способность вируса к самопроизвольной регрессии при отсутствии ЦИН (66,7% случаев), ЦИН I (50—55%), II (43—56%), III (20,7%) степени. Таким образом, чем выраженнее поражение шейки матки, тем ниже частота регрессии.

### Заключение

Инфицирование ВПЧ 16-го и 18-го типов у женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки зафиксировано в 26,9% случаев, а у пациенток с ЦИН различной степени — в 68,5% (в 2,5 раза больше), в основном в возрасте от 25 до 30 лет. Исследование сыворотки крови на наличие ВПЧ-инфекции, по результатам нашего исследования, не является целесообразным, так как в 99,9% случаев был получен отрицательный результат.

При контрольном проведении ПЦР-диагностики ВПЧ-инфицированных женщин после выполнения им ДЭК шейки матки факт вирусоносительства установлен у 28,6% пациенток с фоновыми заболеваниями и у 49,9% пациенток с ЦИН различной степени т.е. почти половина вирусоносительниц этой группы женщин не избавилась от идентифицированных ранее вирусов 16-го и 18-го типов. По данным литературы [11], проведение ДЭК шейки матки позволяет добиться полного излечения от ВПЧ-инфекции в 94% наблюдений. Однако в случае если ВПЧ-инфекция продолжает сохраняться и после этого лечения, что было установлено и по результатам нашего исследования, то возможен весьма высокий риск развития рецидива дисплазии — 8,6% [12]. В связи с этим основными компонентами комплексного лечения ВПЧ-инфицированных женщин с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки являются проведение системной противовирусной терапии и диспансерное наблюдение этих пациенток с последующим контрольным исследованием у них мазков с поверхности шейки матки при помощи метода ПЦР каждые 6 мес, что поможет выделить группу женщин с высоким риском развития РШМ и определить контингент, подлежащий ВПЧ-вакцинации.

### ЛИТЕРАТУРА

- Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг. *Практ онкол* 2002;3(3): 156—65.
- Роговская С.И., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. и др. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. *Вестн дерматол венерол* 1998;(6):48—51.
- Александрова Ю.Н., Лышев А.А., Сафронникова Н.Р. и др. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга. *Вопр онкол* 2000;46(2):175—9.
- Волков В.Г., Захарова Т.В. Роль вируса папилломы человека в возникновении рака шейки матки. *Вестн нов мед технол* 1999;(2):85—8.
- Филатенков А.Г., Богатырева И.И., Самсонов В.А. и др. Особенности клиники и лечения урогенитальных поражений ВПЧ у женщин на фоне других заболеваний, передаваемых половым путем. *Вестн дерматол венерол* 1997;(3):73—6.
- Голованова В.А., Новик В.И., Гуркин Ю.А. Частота и факторы риска папилломавирусной инфекции и дисплазии эпителия шейки матки у сексуально активных девушек-подростков. *Вопр онкол* 1999;(6): 623—6.
- Cecchini S., Grazzini G., Iossa A. et al. Subclinical vulvar papillomavirus infection. *J Reprod Med* 1991;36(2):143—6.
- Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. — СПб., 1999.
- Дубенский В.В. Урогенитальная папилломавирусная инфекция (обзор). *Рос журн кож венер бол* 2000;(5):50—5.
- Abadi M.A., Ho G.Y., Burk R.D. et al. Stringent criteria for histological diagnosis of koilocytosis fail to eliminate overdiagnosis of human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 1. *Hum Pathol* 1998;29(1):54—9.
- Kusera E., Sluitz G., Czervenka K. Is high risk HPV-infection associated with cervical intraepithelium neoplasia? *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2001;100(1):72—6.
- Вишневецкий А.С., Сафронникова Н.Р. Дискуссионные вопросы лечения папилломавирусной инфекции шейки матки. *Практ онкол* 2002;3(3):166—72.



# ЗНАЧЕНИЕ МОРФОУЛЬТРАЗВУКОВЫХ СОПОСТАВЛЕНИЙ В КОМПЛЕКСНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ТЕЛА МАТКИ

М.А. Чекалова, М.А. Шабанов, Т.И. Захарова, М.Н. Колпакова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

## SIGNIFICANCE OF ULTRASOUND MORPHOLOGICAL COMPARISONS IN THE COMPLEX ULTRASOUND DIAGNOSIS OF THE CERVIX UTERI

M.A. Chekalova, M.A. Shabanov, T.I. Zakharova, M.N. Kolpakova

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

*Ten ultrasound morphological comparisons were made on the removed uterus for endometrial cancer. The specific features of its ultrasound image were studied in details. An attempt was undertaken to explain these or those echographic signs when comparing with tumor histotopographic sections.*

**Key words:** endometrial cancer, echography, ultrasound study

### Введение

Рак эндометрия (РЭ) входит в число наиболее часто встречающихся злокачественных неоплазий в структуре онкогинекологической патологии [1–3]. В России РЭ по показателям заболеваемости женского населения злокачественными новообразованиями занимает 4-е место (6,4%) [3], а среди злокачественных опухолей женских половых органов — 1-е (18,8 нового случая на 100 000 населения) [2, 3].

В настоящее время использование высокотехнологичных методик делает эхографию ведущим методом диагностики РЭ. Высокая информативность, неинвазивность, возможность изучения особенностей васкуляризации опухоли обеспечивают несомненный приоритет ультразвукового (УЗ) метода среди других способов визуализации [1, 4].

Вместе с тем повышение эффективности эхографии возможно не только за счет совершенствования УЗ-аппаратуры и квалификации специалиста, но и путем углубленного изучения проблемы. Одна из возможностей — проведение морфоультразвуковых сопоставлений на операционном материале [5–9].

**Цель исследования** — детальное изучение особенностей УЗ-изображения РЭ и объяснение тех или иных эхографических признаков на основании морфоультразвуковых параллелей.

### Материалы и методы

Изучено 10 случаев аденокарциномы эндометрия с использованием гистотопографических срезов.

Возраст пациенток варьировал от 33 до 82 лет. Большинство больных, включенных в наше исследование, находились в возрасте 45–65 лет. Более половины ( $n=6$ , 60%) наблюдений соста-

вили больные РЭ I стадии. У 3 (30%) больных была установлена III стадия заболевания, у 1 (10%) — II. В исследуемой группе не было пациенток, получавших тамоксифен.

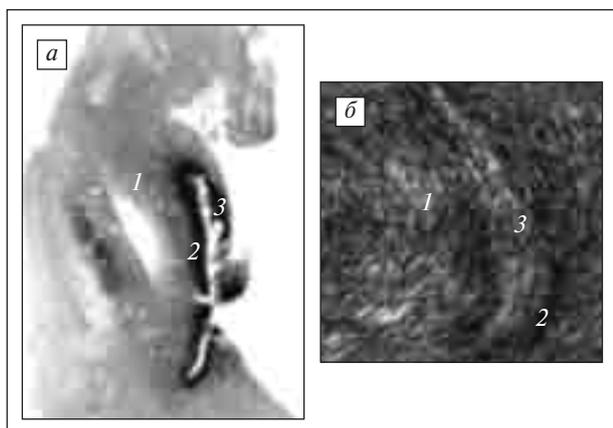
Эндометриоидная аденокарцинома характеризовалась различной степенью дифференцировки: наибольшее число наблюдений составили высоко- и умереннодифференцированные варианты ( $n=4$ , 40%). В 2 (20%) случаях диагностирована низкодифференцированная аденокарцинома эндометрия.

УЗ-исследование (УЗИ) проводилось на аппарате Aplio («Toshiba», Япония). С гистотопографическими препаратами сравнивали эхографическую картину послеоперационного материала.

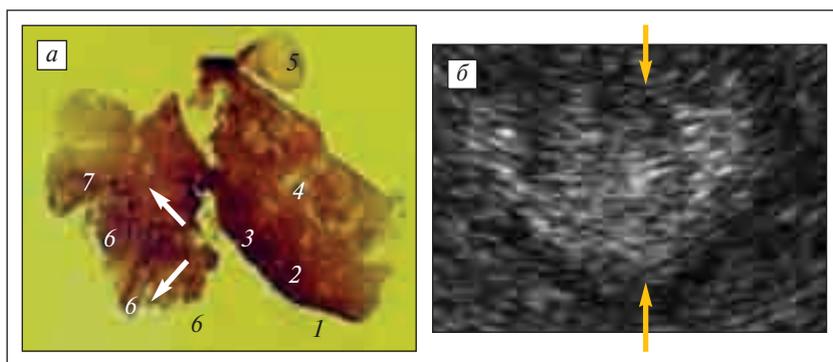
### Результаты и обсуждение

В качестве контроля для оценки структуры эндометрия и миометрия были сопоставлены эхограммы неизмененного эндометрия двух пациенток, оперированных по поводу миомы матки, с соответствующими гистотопографическими срезами. При этом отмечено практически полное соответствие толщины эндометрия и миометрия (рис. 1).

Толщина опухоли эндометрия по результатам эхографии в 4 (40,0%) наблюдениях составляла 2,1–5,5 см, в 3 (30%) — 1,1–2 см, в 2 (20%) — 0,6–1 см. У 1 (10%) пациентки толщина опухоли эндометрия была < 0,5 см. При сопоставлении эхограмм РЭ с гистотопографией опухоли в удаленном органе выяснилось следующее: общий размер опухоли с большой точностью совпадал с параметрами, полученными при УЗИ (рис. 2, 3). В 7 (70%) наблюдениях определялось полное совпадение результатов морфологического исследования и эхографии. В 3 (30%) случаях размеры опухоли при эхографии были завы-

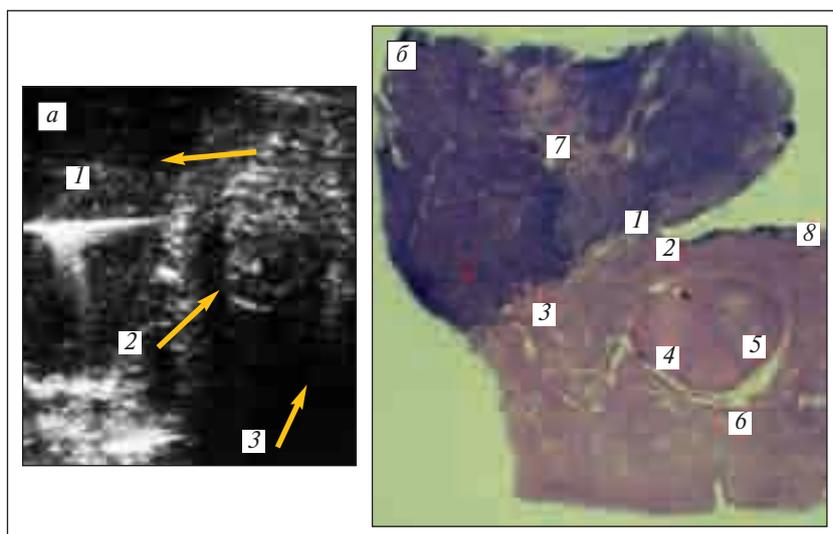


**Рис. 1.** Тело матки: а — гистотопографический срез; б — эхограмма; 1 — миометрий; 2 — базальный слой эндометрия; 3 — функциональный слой эндометрия



**Рис. 2.** Железистоплоскоклеточный РЭ; а — гистотопографический срез: 1, 2, 3 — эндометрий атрофичный; миометрий с участками клеточного строения; 4 — толстостенный сосуд; 5 — узел лейомиомы с гиалинозом стромы, участком оссификации; б — железистоплоскоклеточный РЭ; 7 — граница с миометрием; б — эхограмма

шены: толщина опухоли при УЗИ составила



**Рис. 3.** Высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия; а — эхограмма: 1 — высокодифференцированная аденокарцинома; 2 — узел лейомиомы; 3 — миометрий; б — гистотопографический срез: 1, 2 — высокодифференцированная аденокарцинома; 3 — граница с нормальным миометрием; 4 — узел лейомиомы с участками гиалиноза стромы, участками клеточного строения (5); б — выраженный ангиоматоз; 7 — очаги некроза; 8 — эндометрий с признаками атипической гиперплазии

2,3—2,5 см, тогда как по результатам морфологического исследования этот показатель был равен 1,9—2,1 см. По результатам эхографии размеры опухоли были завышены на 0,2—0,6 см.

Происходило это из-за включения в изображение опухоли небольших миоматозных узлов, особенно если эти узлы имели строение клеточной лейомиомы. Гиперцеллюлярный узел лейомиомы настолько органично вплетался в базальные слои опухоли, что даже на удаленном препарате и гистотопографическом срезе трудно выделялся от опухолевой ткани. Примером может послужить случай, когда указанный узел содержал эндометриальные железы, т.е. представлял собой так называемую аденомиому (рис. 4).

Эхоструктура опухолевых очагов большей частью ( $n=8$ , 80%) была однородной, мелкозернистой, а иногда ( $n=2$ , 20%) — «ноздреватой» и характеризовалась отражениями пониженной интенсивности. Микроскопически опухоли представляли собой аденокарциномы эндометрия разной степени дифференцировки, содержащие иногда ( $n=2$ , 20%) обширные участки эпидермизации, которые при эхографии визуализировались в виде гиперэхогенных участков. В нашем материале не было рака с дифференцировкой в сторону трубного или эндоцервикального эпителия, когда так называемая ноздреватость практически совпадает с очагами, представленными сосочками, и, по-видимому, обусловливается чередованием плотного остова стромального и венчиком эпителиального компонентов. Указанное обстоятельство, т.е. возможность идентифицировать в опухолевой ткани при помощи УЗИ сосочковые структуры небольшого размера, имеет большое принципиальное значение, поскольку дальнейшее адекватное методическое усовершенствование подходов теоретически может помочь в выявлении на дооперационном этапе серозного рака, имеющего преимущественно сосочковое строение [4].

Следующий важный пара-

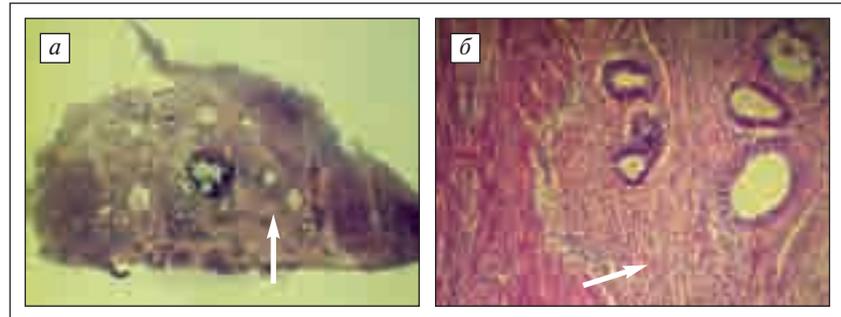
метр — граница между опухолью и тканью миометрия. Характеристика этой границы в 9 (90%) наблюдениях правильно определялась при УЗИ. Визуализация четкой или нечеткой границы между опухолью и миометрием была обусловлена инфилтративным или оттесняющим характером роста карциномы эндометрия (рис. 5, 6).

При эхографии на границе между опухолью и участком миометрия, где наблюдается инвазия, практически в половине наблюдений ( $n=4$ , 40%) выявлялся гипоэхогенный ободок. При анализе микроскопической структуры процесса было установлено, что морфологическим субстратом этого ободка могут быть 2 типа структур:

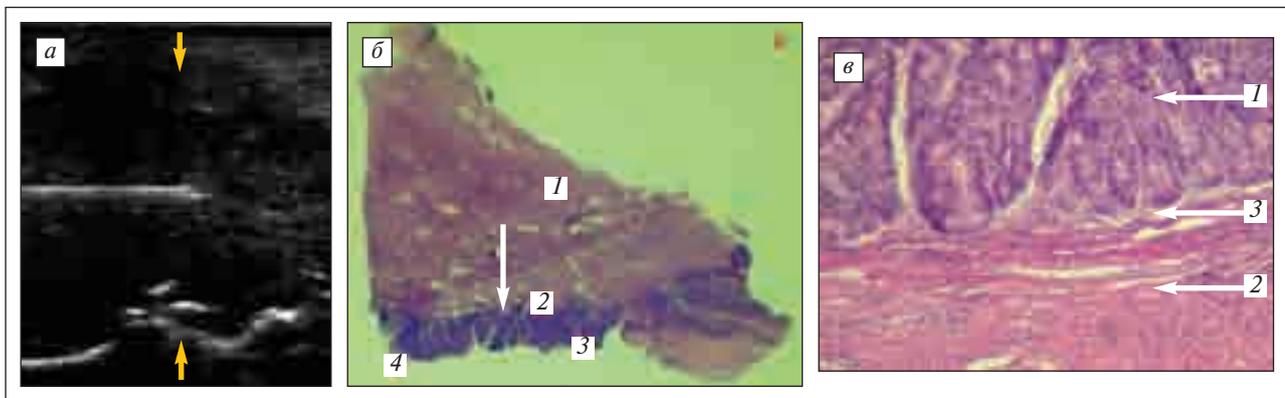
— толстостенные сосуды <

3 мм в диаметре (рис. 7);  
— вал из воспалительных клеток, перемешанных с единичными опухолевыми элементами (рис. 8).

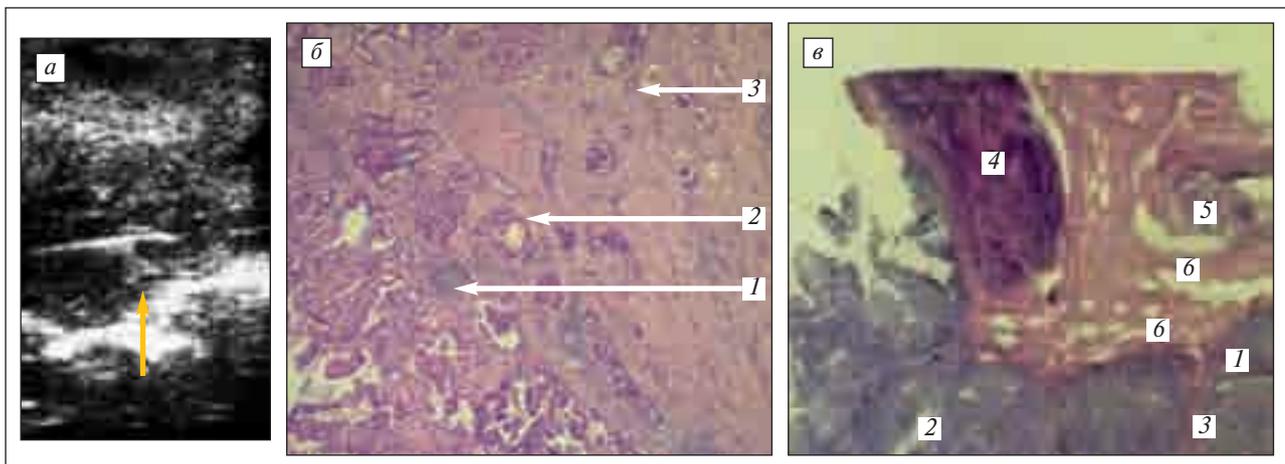
В обоих случаях УЗИ дает возможность визу-



**Рис. 4.** Аденокарцинома эндометрия:  
а — гистотопографический срез: очаги эндометриоза;  
б — гистологическое исследование: умереннодифференцированная аденокарцинома эндометрия, узел аденомиомы



**Рис. 5.** Умереннодифференцированная аденокарцинома эндометрия. Оттесняющий характер роста опухоли:  
а — эхограмма; б — гистотопографический срез: 1 — миометрий; 2 — граница с эндометрием; 3 — опухолевоизмененный железистый компонент; 4 — эпителиальный компонент; в — гистологическое исследование, окраска гематоксилин-эозином ( $\times 40$ ): 1 — миометрий; 2 — опухоль; 3 — граница опухоли и неизмененного миометрия



**Рис. 6.** Умереннодифференцированная аденокарцинома эндометрия. Инфилтративный характер роста опухоли:  
а — эхограмма; б — гистологическое исследование, окраска гематоксилин-эозином ( $\times 40$ ): 1 — опухоль; 2 — инфильтрация опухолью миометрия; 3 — миометрий; в — гистотопографический срез: 1, 2, 3 — умереннодифференцированная аденокарцинома эндометрия; 4, 5 — миометрий с гиперплазированными гладкомышечными волокнами, с повышенной клеточностью; 6 — ангиоматоз

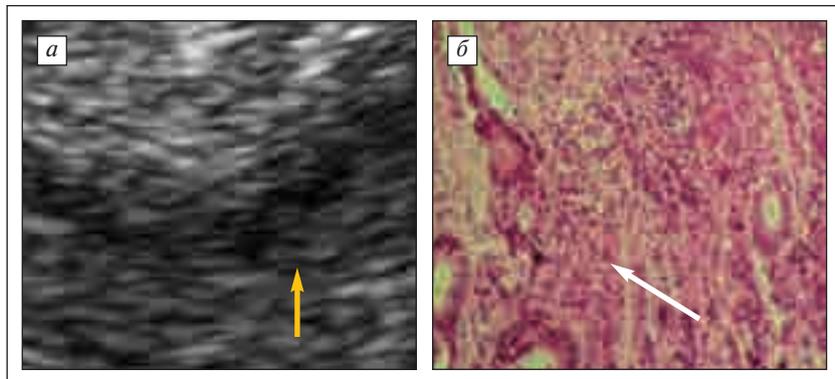
ализировать реакцию окружающей ткани на опухолевый рост.

Здесь же необходимо упомянуть о следующем обстоятельстве: при наличии слишком интенсивной пролиферации клеток миометрия на

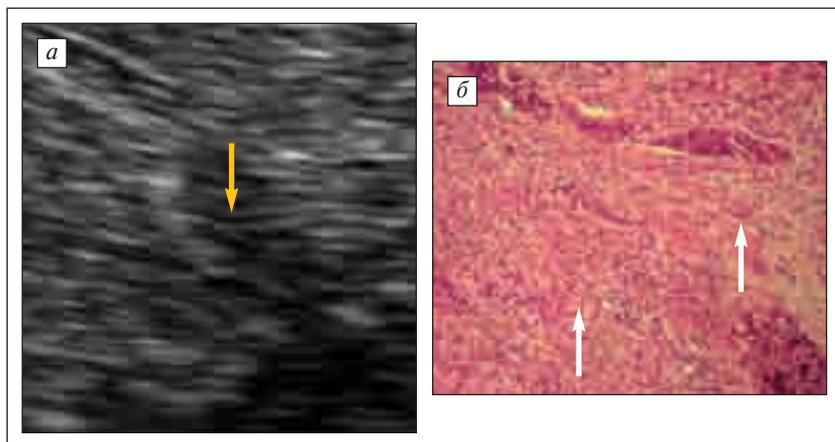
границе с опухолью (при выраженной лимфоидной инфильтрации на границе миометрий — опухоль) возникает опасность гипердиагностики инвазии опухоли. В целом в 7 (70%) случаях определение инвазии с помощью УЗИ совпадает с данными микроскопического исследования.

При УЗИ возможно выявление деструктивных процессов в виде изъязвления ближе к поверхности опухоли, пролабирующей в полость матки (данные изменения визуализировались в 3 (30%) наблюдениях). Однако вопрос обнаружения мелких очагов некроза в самой толще опухолевой ткани неоднозначен. Мелкие зоны некроза (0,2—0,3 см) при эхографии визуализируются неотчетливо в виде гиперэхогенных участков (рис. 9).

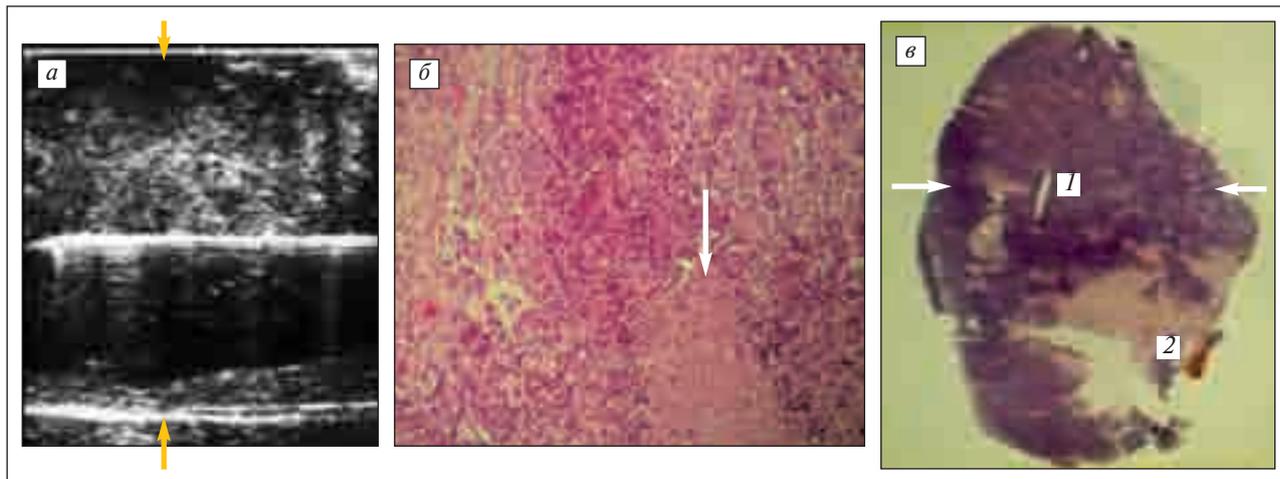
Таким образом, сопоставление морфологических и УЗ-данных расширило наше представление об особенностях эхографической картины РЭ и дало возможность скорректировать подходы к диагностике характера его инвазии в миометрий. Морфоультразвуковые сопоставления дают возможность объяснить особенности УЗ-изображения опухоли с позиции патоморфологического исследования.



**Рис. 7.** Высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия: а — эхограмма; б — гистологическое исследование, окраска гематоксилин-эозином (×40). Толстостенные сосуды на границе с опухолью



**Рис. 8.** Умереннодифференцированная аденокарцинома эндометрия: а — эхограмма; б — гистологическое исследование, окраска гематоксилин-эозином (×40). Воспалительный вал вокруг опухолевых клеток на границе с опухолью



**Рис. 9.** Умереннодифференцированная аденокарцинома эндометрия; а — эхограмма; б — гистологическое исследование; в — гистотопографический срез: 1 — аденокарцинома, 2 — очаг некроза



## ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Огрызкова В.Л. и др. Современные возможности сонографии в первичной и уточняющей диагностике рака эндометрия. *Вопр онкол* 1999;45(1):87—92.
2. Баринов В.В. Рак тела матки (диагностика, лечение, факторы прогноза). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999.
3. Бокман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. с. 275—340.
4. Опухоли женской репродуктивной системы. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летьгина, В.В. Кузнецова. М., 2007. с. 228—54.
5. Топчиева О.И., Прянишников В.А., Жемкова З.П. Биопсия эндометрия. М.: Медицина, 1978. 232 с.
6. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. СПб.: СОТИС, 2000.
7. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. СПб.: СОТИС, 1994.
8. Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика злокачественных опухолей тела матки. Автореф. дис. ... Докт. мед. наук. М., 1998.
9. Abeler V.M., Vergote I.B., Kjorstad K.E. et al. Clear cell carcinoma of the endometrium/ Prognosis and metastatic pattern. *Cancer* 1996;78:1740—7.
10. Bokhman J.V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15(1):10—7.

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ ПЛАЦЕНТАРНОГО ЛОЖА

Д.А. Лисаев, Б.О. Толокнов, Е.Е. Махова, Т.И. Захарова, И.В. Маркина

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; кафедра онкологии ФПДО МГМСУ

### SPECIFIC FEATURES OF THE CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND TREATMENT OF TROPHOBLASTIC TUMOR OF THE PLACENTAL BED

D.A. Lisaev, B.O. Toloknov, E.E. Makhova, T.I. Zakharova, I.V. Markina

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

Department of Oncology, Moscow State University of Medicine and Dentistry

*Trophoblastic tumor of the placental bed is a highly malignant form of trophoblastic disease that occurs extremely rarely: 0.4-2% of all the trophoblastic tumors. In the world literature, there are reports on about 200 cases of this disease. The tumor occurs at a reproductive age (median age 30 years), occasionally even long after pregnancy, which makes the problem of diagnosis and treatment of the pathology particularly pressing. In 30% of cases, there are metastases more frequently to the lung and vagina. The diagnostic features of a placental bed tumor include the low serum levels of chorionic gonadotropin  $\beta$ -subunits and the higher level of human placental lactogen. Due to low tumor susceptibility to chemotherapy, the patients should undergo surgical intervention as uterine extirpation at the first treatment stage, which is followed by chemotherapy.*

**Key words:** trophoblastic tumor of the placental bed, human placental lactogen.

В понятие трофобластической болезни входят: доброкачественные опухоли — пузырьный занос (полный, частичный, инвазивный) и сугубо злокачественные — хориокарцинома матки, опухоль плацентарного ложа (ОПЛ), эпителиоидная трофобластическая опухоль. ОПЛ — редкая и уникальная форма трофобластической болезни, всего в литературе описано около 200 наблюдений данного заболевания. По данным Т.В. Ajithkumar и соавт. [1], ОПЛ составляет 0,4—2% от всех трофобластических опухолей. ОПЛ чаще диагностируется у женщин, находящихся в репродуктивном периоде и наиболее социально активном возрасте — от 31 до 33 лет, что делает проблему диагностики и лечения этой патологии особенно актуальной [2].

В 1976 г. R.J. Kurman и соавт. [3] одними из первых описали ОПЛ, наблюдая за пациентками

с различными формами трофобластической болезни, при этом данная опухоль была расценена ими как «преувеличенная» форма взаимодействия нормального трофобласта с плацентарным ложем. В 1981 г. L.B. Twiggs и соавт. [4] наблюдали пациентку с диагнозом «трофобластическая псевдоопухоль», погибшую от прогрессирования заболевания, несмотря на применение массивной химиотерапии (ХТ), которая оказалась неэффективной. R.H. Young и соавт. [5] в 1981 г. на основании данных литературы и собственных наблюдений впервые дали современное название этой патологии — placental site trophoblastic tumor (PSTT) — ОПЛ.

По данным A.V. Hoekstra и соавт. [6], наблюдавших 7 случаев заболевания, диагностированных в трофобластическом центре Brewer в период с 1982 по 2003 г., удалось установить, что предше-

ствовавшая заболеванию беременность завершилась у 5 пациенток нормальными родами и у 2 — абортми (средний временной интервал между предшествовавшей беременностью и началом заболевания составлял 3,2 года, в диапазоне от 4 мес до 8 лет).

В госпитале Charing Cross (Лондон) в течение 26 лет (1975—2001) наблюдались 1685 пациенток с той или иной формами трофобластической болезни, и только 30 (2%) из них имели диагноз ОПЛ. По данным этого исследования, у 18 (53%) пациенток заболеванию ОПЛ предшествовала нормальная беременность, которая закончилась родами, у 7 (21%) — пузырный занос и у 5 (15%) — аборт (средний временной интервал между предшествовавшей беременностью и началом заболевания составлял 3,4 года) [7].

Прежде чем описать своеобразную клинику и особенности диагностики ОПЛ, следует сообщить о некоторых фактах происхождения данного заболевания. По мнению многих авторов [1, 3], ОПЛ в основном состоит из цитотрофобласта, одного из важнейших компонентов раннего эмбриогенеза человека.

Спустя 24—30 ч после оплодотворения во время движения зародыша по маточной трубе начинается процесс дробления с превращением зиготы в морулу, а затем в бластулу. Непосредственно перед попаданием в полость матки в течение 1—2 дней после него зародыш превращается в зрелую бластоцисту. Впоследствии бластомеры дифференцируются на 2 типа: темные и светлые. Скопление светлых бластомеров (эмбриобласт) оттесняется к эмбриональному полюсу бластоцисты. Таким образом из эмбриобласта формируются тело зародыша и большинство внезародышевых органов и тканей. Темные бластомеры окружают эмбриобласт и замыкают полость бластоцисты. Они формируют первичный трофобласт, который является источником развития эпителия хориона, а затем и эпителия плацентарных ворсин. В течение 1—2 дней, когда зародыш находится в полости матки в состоянии свободной бластоцисты, в трофобласте происходят изменения, необходимые для внедрения зародыша в эндометрий — имплантации. Помимо внутреннего клеточного слоя — цитотрофобласта, из которого в дальнейшем и развивается ОПЛ, снаружи за счет слияния и деления клеток цитотрофобласта образуется многоядерный слой — синцитиотрофобласт. На этой стадии клетки трофобласта начинают активно продуцировать гормон беременности — хориогонический гонадотропин (ХГ). Следующим этапом процесса эмбриогенеза является имплантация (надация) зародыша в стенку матки, происходящая на 6—7-е сутки после оплодотворения.

В стадии адгезии бластоциста расплывается эмбриональным полюсом на поверхности эндометрия, что увеличивает площадь соприкосновения синцитиотрофобласта со слизистой оболочкой матки.

Особенностью раннего эмбриогенеза человека является быстрое погружение всей бластоцисты в толщу эндометрия — так называемая интерстициальная имплантация. Так, за 24 ч бластоциста погружается более чем наполовину, а через 40 ч — полностью. Дефект в месте имплантации заполняется имплантационным коагулятом (кровь, фибрин, фрагменты тканей), который к 12-му дню полностью эпителизируется. За счет пролиферации трофобласта формируются клеточные тяжи, называемые первичными ворсинками. Эти выросты увеличивают глубину проникновения зародыша. Из первичного трофобласта формируется ворсинчатая оболочка — хорион. К 14—15-му дню формируются вторичные (мезенхимальные) ворсины. На сроке 17—19 дней происходит проникновение трофобласта до уровня спиральных сегментов эндометриальных артерий с их разрушением и вскрытием. Таким образом, в этот период устанавливается маточно-плацентарное кровообращение.

С 3-й недели внутриутробного развития условно исчисляется период плацентации. В среднем на 32-й день ворсины превращаются в третичные, и устанавливается кровообращение между плодом и плацентой — фетоплацентарное кровообращение. Таким образом, после 3-й недели беременности большинство ворсин должны содержать кровеносные сосуды.

Дальнейшие изменения в структуре плаценты, происходящие после периода плацентации, характеризуются как период фетализации плаценты и период зрелой плаценты. Этот период длится в течение всего II триместра (4—6-й месяцы) беременности до 35-й недели III триместра и характеризуется дальнейшим ростом и усложнением ворсинчатого дерева [8].

Материнская часть плаценты образована базальной пластинкой эндометрия, от которой в межворсинчатое пространство отходят соединительнотканые перегородки (септы). Интенсивность обмена крови в межворсинчатом пространстве значительно возрастает к концу беременности. После рождения плаценты эндометрий в области имплантации оказывается разорванным на 2 части. Та часть, которая остается в полости матки, называется ПЛ и состоит из тканей децидуальной оболочки, содержащей эндометриальные сосуды, пучков миоцитов миометрия, фрагментов ворсин, вневорсинчатого (интерстициальный и внутрисосудистый)

цитотрофобласта, многоядерных гигантских клеток [9].

По данным R.H.J. Beget и соавт. [10], особенностью злокачественной ОПЛ является достаточно медленный рост, при этом опухоль обычно имеет форму узла, который локализуется в эндометрии и инфильтрирует миометрий. Основным клеточным компонентом опухоли служит пролиферирующий цитотрофобласт. Клетки его находятся на промежуточной стадии развития, как бы между цитотрофобластом и синцитиотрофобластом. Клетки цитотрофобласта имеют тенденцию образовывать скопления в виде групп клеток, похожих на слои или гнезда, и проникать между мышечными волокнами миометрия. Кроме того, этим клеткам опухоли свойственно прорастать в кровеносные сосуды, что делает развитие опухоли похожим на развитие нормальной беременности, а именно — на стадию имплантации. Большинство клеток опухоли имеет округлую форму, некоторые из них могут быть вытянутыми или веретенообразными. Основное число клеток опухоли — одноядерные, но в процессе прогрессирования заболевания происходит объединение клеток в гигантские многоядерные клетки (см. рисунок). Цитоплазма прозрачная, амфотильная или эозинофильная. При этом следует отметить, что гистологическая верификация заболевания представляет большие трудности и требует от патоморфолога высокой квалификации. Необходимо учитывать, что клиническая картина ОПЛ не имеет каких-либо резких отличий от клинической картины хориокарциномы матки. Так, наиболее распространенный симптом в том и другом случае — кровотечение из половых путей — 79% наблюдений [6]. Не менее важным симптомом является увеличение матки, не соответствующее сроку беременности [11].

По данным A.J. Papadopoulos и соавт. [7], в 44% наблюдений опухоль локализовалась в полости матки, у 24% пациенток наблюдалось поражение параметрия или стенки влагалища, у 29% — обнаружены метастазы в легких.

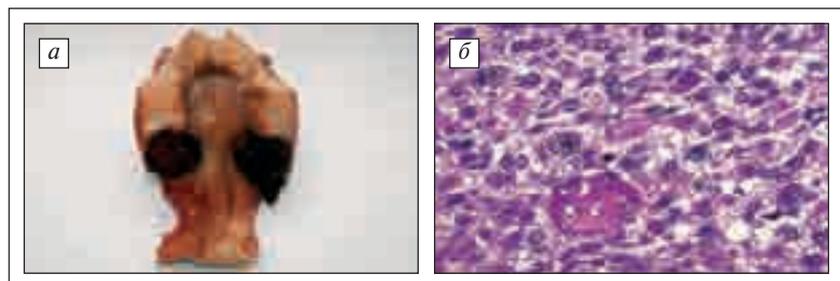
Как показали исследования J. Metindir и соавт. [12], ОПЛ метастазирует в 30% случаев. При этом наиболее часто встречающаяся локализация метастазов — легкие и влагалище. Кроме того, по данным E.S. Guvendag и соавт. [13], имеются наблюдения, в которых были описаны метастазы опухоли в кожу головы, мозг, желудок, печень, селезенку, кишечник, поджелудочную железу и почки [14].

Необходимо отметить, что самые ранние симптомы заболевания могут появляться как через 3—4 мес после последней беременности или аборта, так и в более длительные сроки, и даже через 15 лет после перенесенной беременности [15]. По данным R.H. Young и соавт. [5], у 10% пациенток заболевание может протекать в сочетании с нефротическим синдромом, связанным с оседанием на клубочковой мембране иммуноглобулинов и отложением на ней фибрина. Иногда заболевание может сопровождаться такими симптомами, как эритроцитоз, пневмоторакс, сепсис, анорексия — 1—1,5% случаев [16].

Несмотря на то что наиболее важным биохимическим лабораторным методом диагностики любой трофобластической опухоли является определение  $\beta$ -субъединиц ХГ ( $\beta$ -ХГ) в сыворотке крови (уровень  $\beta$ -ХГ при хориокарциноме матки повышается до десятков тысяч МЕ), при ОПЛ  $\beta$ -ХГ повышается незначительно, всего до 500 МЕ/мл в 58% и до 1000 МЕ/мл — в 79% наблюдений [7]. Это является одной из важнейших отличительных особенностей данной опухоли и в какой-то степени дает возможность дифференцировать ее от других форм трофобластической болезни.

Еще один важный момент в дифференциальной диагностике ОПЛ — определение человеческого плацентарного лактогена (ЧПЛ). По данным R.J. Kurman и соавт. [3], клетки цитотрофобласта, из которых в основном и состоит ОПЛ, характеризуются повышенными показателями ЧПЛ, в то время как для хориокарциномы, состоящей из смеси клеток цитотрофобласта и синцитиотрофобласта, более характерным показателем служит  $\beta$ -ХГ. По данным тех же авторов, ЧПЛ определяется в 50—100% наблюдений, а ХГ — только в 10%. Результаты этого исследования, получающего все большее распространение, используют для дифференциальной диагностики ОПЛ.

Кроме того, исследования, проведенные в области патологии трофобласта, показали, что основной ассоциированный с беременностью протеин (pMVP) также является специфическим



Макро- (а) и микро- (б) строение ОПЛ

иммуногистохимическим маркером промежуточного трофобласта, который может способствовать осуществлению дифференциальной диагностики ОПЛ и других форм трофобластической болезни, поскольку бывает позитивным в 78% случаев [17].

По мнению многих авторов [3, 18], ОПЛ малочувствительна и практически резистентна к лекарственной противоопухолевой терапии. В связи с этим, по мнению специалистов, занимающихся лечением трофобластических опухолей, эти пациентки должны подвергаться оперативному вмешательству в объеме экстирпации матки уже на I этапе лечения.

Однако, если еще некоторое время назад установленный диагноз ОПЛ однозначно был связан с экстирпацией матки, выполнявшейся на I этапе лечения (при этом придатки могли быть сохранены, если макроскопически они выглядели нормально), в последнее время наблюдается тенденция к проведению органосохраняющих операций у этого контингента больных [19], при которых происходит только удаление опухолевого узла в матке. При этом для определения более точной локализации опухоли и ее размеров используют интраоперационную компьютерную томографию и гистероскопы высокого разрешения [20].

Т. Monclair и соавт. [21] считают, что наиболее эффективными схемами химиотерапии являются комбинации ЕМА/СО (этопозид, метотрексат, дактиномицин/циклофосфамид, онковин) и ЕМ/ЕР (этопозид, метотрексат/этопозид, цисплатин), но, к сожалению, полный лечебный эффект при использовании режима ЕМА/СО получен лишь в 28% случаев [22].

Режим ЕМА/СО должен использоваться в качестве 1-й линии ХТ, а режим ЕМА/ЕР необходимо применять только в случае резистентности опухоли к первому режиму, при ее резистентности к препаратам—производным платины следует вводить в комбинацию ХТ таксаны [23].

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за последние 10 лет наблюдалось 165 пациенток с различными формами трофобластической болезни, и только у одной из них имелась трофобластическая ОПЛ.

Больная М., 29 лет. После срочных родов в июле 2007 г. возникло нарушение менструального цикла по типу метроррагии, по поводу чего пациентка обратилась к гинекологу, где при ультразвуковом исследовании (УЗИ) малого таза выявлен полип эндометрия. Проведено раздельное диагностическое выскабливание (20.12.2009 г.). При гистологическом исследовании соскоба высказано предположение о наличии трофобластической опухоли. Направлена

в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. При поступлении — жалобы на кровянистые выделения из половых путей. Гинекологическое обследование: слизистая влагалища цианотичного цвета, матка немного увеличена.

Содержание  $\beta$ -субъединиц ХГ в сыворотке крови 15 мЕд/мл. При УЗИ малого таза данных о наличии трофобластической опухоли не выявлено, диагностирован хронический сальпингофорит. Для уточнения диагноза выполнено иммуногистохимическое исследование соскоба с использованием панели антител к виментину, цитокератину АЕ/АЕ3, эпителиальному мембранному антигену, плацентарной щелочной фосфатазе, плацентарному лактогену, Ki-67%, ХГ. Обнаружена экспрессия опухолевыми клетками виментина, кадхерина, плацентарного лактогена, цитокератина АЕ/АЕ3, эпителиального мембранного антигена, Ki-67 — 60%, что с учетом выявленного морфоиммунофенотипа соответствует трофобластической ОПЛ. Экспрессия ЧПЛ в сыворотке крови от 10.02.2009 г. — 0,08 мг/л. При рентгенологическом исследовании грудной клетки метастатических изменений в легких не обнаружено. 27.02.2009 г. выполнена позитронно-эмиссионная томография — данных о наличии активной специфической ткани в организме не получено.

Клинически у больной наблюдалась типичная картина трофобластической ОПЛ. С учетом резистентности этой опухоли к ХТ проведена экстирпация матки без придатков. При гистологическом исследовании послеоперационного материала в толще миометрия выявлены скопления клеток промежуточного трофобласта, что подтверждает правильность установки клинического диагноза и выбора тактики лечения. В послеоперационном периоде ХТ не проводилась. При дальнейшем наблюдении больной, осуществлявшемся в течение 6 мес, данных, подтверждающих наличие рецидива и метастазирование заболевания, не зафиксировано.

Таким образом, ОПЛ — чрезвычайно редкое заболевание, характеризующееся высокой степенью злокачественности и агрессивностью, что требует на I этапе лечения проведения оперативного вмешательства с последующей противоопухолевой лекарственной терапией. Следует также отметить, что в отличие от других форм трофобластических опухолей ОПЛ может возникать через длительное время после предшествовавшей беременности, а в мониторинге диагностических мероприятий наблюдаются определенные особенности: прежде всего это невысокие показатели  $\beta$ -ХГ, положительные значения ЧПЛ и ассоциированного с беременностью протеина.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Ajithkumar T.V., Abraham E.K., Rejnishkumar R., Minimole A.L. Placental site trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:484—8.
2. Deng S., Yang X.Y. Diagnosis and therapeutics of placental site trophoblastic tumor. *Zhongguo Yi Xue Yuan Xue Bao* 2002;24:418—21.
3. Kurman R.J., Scully R.E., Norris H.J. Trophoblastic pseudo tumor of the uterus. An exaggerated form of «Syncytial endometritis» simulating a malignant tumor. *Cancer* 1976;38:1214—26.
4. Twiggs L.B., Okagaki T., Phillips G.L. et al. Trophoblastic pseudotumor, evidence of malignant disease potential. *Gynecol Oncol.* 1981;12:238—48.
5. Young R.H., Scully R.E., Mecluskey R.T. A distinctive glomerular lesion complication (PSTT), report or two cases. *Hum Pathol* 1985;16:35—42.
6. Hoekstra A.V., Keh P., Lurain J.R. Placental site trophoblastic tumor: a review of 7 cases and their implications for prognosis and treatment. *J Reprod Med* 2004;49:447—52.
7. Papadopoulos A.J., Foskett M., Seckl M.J. et al. Twenty five years clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002;47:460—4.
8. Данилов Р.К., Боровая Т.Г. Общая и медицинская эмбриология. СПб.: СпецЛит, 2003.
9. Брусиловский А.И. Развитие, строение и функции плаценты человека. Лекция для студентов медицинских вузов и практических врачей. Симферополь: КМИ, 1986.
10. Begent R.H.J. Gestational trophoblastic tumors. In: *Oxford textbook of oncology.* Peckham M., Pinedo H., Veronesi U., eds. Vol 2. Oxford: University press, 1995. p. 1363—78.
11. Fukunaga M., Ushigome S. Malignant trophoblastic tumor. *Hum Pathol* 1993;24:1098—106.
12. Metindir J., Pak I., Ozdilekcan C., Eren E. Chemoresistant placental site trophoblastic tumor with hilar lymph node metastasis: an unusual site of involvement. *Gynecol Oncol* 2005;96:552—5.
13. Guvendag E.S., Guven S., Esinler I. et al. Placental site trophoblastic tumor in a patient with brain and lung metastases. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:558.
14. Tanaka K., Kase H. Placental site trophoblastic tumor presenting as subaponeurotic metastasis. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(2):358—88.
15. Feltmate C.M., Genest D.R., Wise L., Bernstein M.R. Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol* 2001;82:415—9.
16. Brewer C.A., Adelson M.D., Elder R.C. Erythrocytosis associated with a PSTT. *Obstet Gynecol* 1992;79:846.
17. Rhoton-Vlasak A., Wagner J.M., Rutgers J.L. et al. Placental site trophoblastic tumor, HPL and pregnancy associated major basic protein as immunohistologic markers. *Hum Pathol* 1998;29:280—8.
18. Lathrop F.C., Lauchlan S., Ramakrishna N. et al. Clinical characteristics of placental site trophoblastic tumor (PSTT). *Gynecol Oncol* 1988;31:32—42.
19. Tsuji Y., Tsubamoto H., Hori M. et al. Case of placental site trophoblastic tumor treated with chemotherapy followed by open uterine tumor resection to preserve fertility. *Gynecol Oncol* 2002;87:303—7.
20. Bower M., Paradinas F.J., Fisher R.A. et al. Placental site trophoblastic tumor, molecular analysis and clinical experience. *Clin Cancer Res* 1996;2:897—902.
21. Monclair T., Abeler V.M., Kaern J. et al. STT in mother and child, first report of PSTT in infancy. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:187—91.
22. Swisher E., Drescher C.W. Metastatic placental site trophoblastic tumor, long term remission a patient treated with EMA/CO/chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1998;68:62—5.
23. Newslands E.S., Mulholland P.J., Holden L. et al. Etoposide and cisplatin/etoposide, methotrexate and actinomycin D (EMA) chemotherapy for patients with high-risk gestational trophoblastic tumors refractory to EMA/cyclophosphamide and vincristine chemotherapy and patients with metastatic PSTT. *J Clin Oncol* 2000;18:854—60.
24. Behtash N., Ghaemmaghami F., Hasanzadeh M. et al. Longterm remission of metastatic placental site trophoblastic tumor, case report and review of literature. *World J Surg Oncol In press*, 2004.

## НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

С.В. Хохлова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

A NEW VIEW OF TREATMENT FOR OVARIAN CANCER

S.V. Khokhlova

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

*The basic investigations in the past year are dedicated to search for new markers for the screening and early diagnosis of ovarian cancer, to the definition of a role of retroperitoneal lymph dissection, the time of initiation of second-line treatment in the marker progression of this disease, to the development of different modified regimens in both first-line therapy and recurrent ovarian cancer.*

**Key words:** ovarian cancer, markers, genetic characteristics

После впечатляющего прорыва в лечении рака яичников (РЯ) при появлении вначале препаратов платины, а затем таксанов существенных изменений не произошло. Клинические исследования последних лет идут по пути изучения модификаций уже известных схем, присоединения третьего компонента к уже известному режиму, анализа различных путей введения цитостатиков, активного использования хирургии на различных этапах лечения заболевания и индивидуального подбора лечения с учетом молекулярно-биологических и генетических характеристик опухоли.

Наиболее важными задачами онкогинекологов являются обнаружение факторов, снижающих риск развития заболевания, и совершенствование скрининговых программ с целью выявления РЯ на ранних стадиях.

Одним из крупных достижений 2009 г. стал опубликованный анализ 45 проведенных эпидемиологических исследований по применению пероральных контрацептивов с целью снижения риска развития РЯ. Результаты показали, что у женщин, применявших пероральные контрацептивы, риск развития РЯ снижался на 20% за каждые 5 лет приема препаратов. Риск остается пониженным на протяжении > 30 лет после прекращения приема пероральных контрацептивов, однако с течением времени степень его снижения ослабевает. В случае если препарат отменен менее чем 10 лет назад, снижение пропорционального риска на каждые 5 лет приема контрацептивов составляет 29%, при отмене 10–19 лет назад — 19%, 20–29 лет — 15%. Ранее уже было известно о роли пероральных контрацептивов в снижении риска развития РЯ за счет подавления овуляции, однако это исследование является крупномасштабным (проанализированы данные > 110 000 женщин) [1]. В последнее время увеличилось число работ по внедрению в практику нового

маркера HE4 в комбинации с СА-125 для скрининга и диагностики РЯ. При совместном использовании обоих маркеров у 129 из 566 исследованных женщин был выявлен РЯ и у 22 — пограничные опухоли. Повышение HE4 отмечалось в 80% наблюдений, а СА-125 — в 48% и увеличение хотя бы одного из маркеров — в 91% всех случаев РЯ [2].

Маркер СА-125 также присоединяется для мониторинга заболевания. Часто повышение маркера являлось сигналом для многих онкологов к немедленному началу лечения 2-й линии. В этом году опубликованы данные проспективного рандомизированного исследования (MRC OV05/EORTC 55955), в котором пациенток разделили на 2 рукава: в одном ( $n=263$ ) при повышении маркера больных наблюдали и начинали лечение с появлением у них клинических признаков рецидива, а в другом ( $n=264$ ) — при 2-кратном увеличении уровня СА-125 немедленно начинали химиотерапию (ХТ) 2-й линии [3]. В группе пациенток с немедленно начатым лечением в среднем ХТ проводили на 5 мес раньше, чем в группе с отложенным ее проведением. При наблюдении в течение 49 мес с момента рандомизации различий в медиане выживаемости в группах не отмечено (отношение рисков — ОР 1,01, 95% доверительный интервал — ДИ 0,82–1,25,  $p=0,91$ ). Таким образом, при выборе начала ХТ 2-й линии сегодня следует полагаться на появление клинических признаков рецидива.

Также до сих пор был спорным вопрос об обязательном осуществлении забрюшинной лимфодиссекции при РЯ. В этом году опубликован анализ 11 известных исследований, проведенных в период с 1995 по 2008 г., о роли тотальной забрюшинной лимфаденэктомии (ЛАЭ), в которых участвовали 30 534 пациентки с эпителиальным РЯ [4]. Проводилось сравнение выживаемости пациенток, подвергшихся системной ЛАЭ, и без

нее. Продемонстрировано преимущество выполнения системной ЛАЭ (ОР 0,76, 95% ДИ 0,65—0,88) как в группе больных (3 исследования) с ранними стадиями РЯ — I—II по классификации FIGO (ОР 0,7, 95% ДИ 0,63—0,77), так и у пациенток (5 исследований) с распространенными стадиями заболевания — FIGO III—IV (ОР 0,91, 95% ДИ 0,85—0,96). Вопрос об увеличении объема оперативного вмешательства с обязательным включением системной ЛАЭ на сегодняшний день также определен.

В этом году много работ посвящено роли пегилированного липосомального доксорубина (ПЛД) в лечении РЯ, как в 1-й линии терапии, так и при рецидивах. В мультицентровом рандомизированном исследовании MITO-2 сравнивали комбинации карбоплатина с таксолом и карбоплатина с ПЛД у 820 пациенток с Ic—IV стадией распространенного РЯ в 1-й линии лечения. При сроке наблюдения 35 мес в марте 2009 г. умерли 269 больных. Общая эффективность лечения комбинацией таксола с карбоплатином составила 59%, ПЛД с карбоплатином — 57% ( $p=0,7$ ). При оценке нетаргетных очагов полная ремиссия в группе пациенток, леченных таксолом и карбоплатином, наблюдалась в 33% случаев, а в группе с ПЛД и карбоплатином — в 29% ( $p=0,64$ ). Эффективность комбинаций была одинаковой, различия имели место в токсическом профиле. В подгруппе пациенток, получавших ПЛД с карбоплатином, отмечено большее число случаев анемии — все стадии (68 и 59% соответственно), тромбоцитопении (48 и 19%) при значительно низком — алопеции (14 и 63%), нейротоксичности (15 и 47%), диареи (6 и 14%). Кожная токсичность и стоматит в группе с ПЛД встречались в 20% наблюдений по сравнению с 6 и 9% соответственно в группе с таксолом [5].

Стандартным подходом к лечению пациенток с платиночувствительным рецидивом РЯ является использование комбинированных режимов таксола с карбоплатином и гемзара с цисплатином. При детальном анализе этих исследований выявлено, что большая часть больных в 1-й линии лечения не получили таксанов.

В связи с этим в настоящее время проводится исследование по сравнению таксола с карбоплатином и келикса с карбоплатином у пациенток с платино-таксаночувствительным рецидивом РЯ (CALYPSO). В исследование включены 976 пациен-

ток с рецидивом заболевания, развившимся в течение > 6 мес с момента окончания платино- и таксаносодержащей ХТ 1-й линии. При сроке наблюдения 21 мес медиана времени до прогрессирования в группе пациенток с экспериментальным режимом лечения (карбоплатин + ПЛД) составила 11,3 мес, а в группе больных, получавших таксол с карбоплатином, — 9,4 мес (ОР 0,821, 95% ДИ 0,72—0,94,  $p=0,005$ ). О результатах общей выживаемости (ОВ) говорить пока рано. На сегодняшний день умерли 308 женщин. Результаты лечения и данные о его токсичности представлены в таблице.

На данном этапе это единственное самое большое, хорошо спланированное исследование, проведенное в этой группе. Выявлено, что применение комбинации ПЛД с карбоплатином является предпочтительным у пациенток с платино- и таксаночувствительным рецидивом РЯ с достаточно низкой долей случаев тяжелой токсичности [6]. Появляется все большее число работ, посвященных исследованию уже известных модифицированных режимов введения цитостатиков. В 2008 г. были опубликованы 2 работы по изучению еженедельного уплотненного режима введения таксола и карбоплатина как в 1-й линии терапии (исследование NOVEL, где 2-летняя выживаемость больных при лечении таксолом в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни и карбоплатином — АUC 6 в 1-й день составила 83,6% по сравнению с 77,7% в группе стандартного лечения,  $p=0,049$ ) [7]), так и во 2-й линии лечения у пациенток с рецидивом РЯ (режим Leuven: карбоплатин — АUC 4 и таксол — 90 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни; достигнута высокая эффективность как у больных с платинорезистентным рецидивом — 57%, так и у пациенток с частично плати-

Токсичность и результаты терапии (CALYPSO)

| Признаки токсичности и эффективности          | Режим лечения             |                              |
|---|---------------------------|------------------------------|
|   | карбоплатин + ПЛД (n=467) | карбоплатин + таксол (n=509) |
| Нейтропения III—IV степени                    | 35                        | 46                           |
| Тромбоцитопения III—IV степени                | 16                        | 6                            |
| Негематологическая токсичность III—IV степени | 28                        | 37                           |
| Алопеция > II степени                         | 7                         | 84                           |
| Нейротоксичность > II степени                 | 4                         | 27                           |
| Гиперчувствительность > II степени            | 5                         | 18                           |
| Ладонно-подошвенный синдром > II степени      | 13                        | 2                            |
| Мукозиты > II степени                         | 14                        | 7                            |
| Раннее прекращение лечения из-за токсичности  | 7                         | 15                           |

**Примечание.** Представлено число больных в процентах.

ночувствительным — 79% и платиночувствительным — 79% рецидивами).

При сравнении 3-недельного режима введения таксола и карбоплатина и еженедельного режима в 1-й линии лечения РЯ в мультицентровом рандомизированном исследовании с участием 270 пациенток различий в выживаемости не отмечено (медиана выживаемости 3-недельного режима составила 44 мес по сравнению с 45 мес для еженедельного режима,  $p=0,87$ , при 5-летней выживаемости — 36 и 37% соответственно). Спектр токсичности был схожим. Однако обращает на себя внимание дизайн исследования. В группе 3-недельного введения на I этапе проводили 3 курса ХТ в стандартном режиме и далее еще 6 курсов 3-недельного введения, а в группе с еженедельным введением — сначала 6 еженедельных введений (таксол —  $90 \text{ мг/м}^2$  с цисплатином —  $70 \text{ мг/м}^2$  или карбоплатином — АУС 4) и далее также 6 курсов 3-недельного стандартного введения цитостатиков. Таким образом, проведение прямого сравнения режимов нецелесообразно [8].

У 165 пациенток с платино- и таксанорезистентным/рефрактерным рецидивом РЯ сравнивали еженедельные режимы: монотерапию таксолом ( $80 \text{ мг/м}^2/\text{нед}$ ), комбинации таксола ( $80 \text{ мг/м}^2/\text{нед}$ ) и топотекана ( $3 \text{ мг/м}^2/\text{нед}$ ) и таксола ( $80 \text{ мг/м}^2/\text{нед}$ ) с карбоплатином — АУС 5 каждые 4 нед. В отношении негематологической токсичности различий в подгруппах больных не зафиксировано. Нейтропения III–IV степени и все степени анемии чаще возникали в комбинированных режимах (48 и 24% соответственно), чем в группе с монотерапией таксолом (13 и 6%). Объективный эффект во всех группах был практически одинаковым и составил для больных, получавших монотерапию таксолом, 34%, комбинации таксола с топотеканом — 38% и таксола с карбоплатином — 39%. Медиана времени до прогрессирования также была схожей: в группе монотерапии таксолом она составила 149 дней, таксола и топотекана — 152 и в группе больных, получивших комбинированное лечение таксолом и карбоплатином, — 146 [9].

В исследовании TOWER сравнивали стандартный 5-дневный режим применения топотекана в дозе  $1,25 \text{ мг/м}^2$ , 21-дневный курс с еженедельным его введением в дозе  $4 \text{ мг/м}^2$  в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного курса у 194 больных с платинорезистентным рецидивом РЯ. Группы были сбалансированы по возрасту, распространенности заболевания и числу проведенных линий ХТ. Эффективность стандартного режима наблюдалась в 57% случаев, а еженедельного — в 47% (ОР 1,22, 95% ДИ 0,89–1,66). Медиана времени до прогрессирования и ОВ составили для стандарт-

ного режима 4,4 и 10,0 мес соответственно, а для еженедельного — 3,2 и 9,8 мес (ОР 1,3, 95% ДИ 0,96–1,77 — для времени до прогрессирования и ОР 1,08, 95% ДИ 0,77–1,52 для ОВ), т.е. разница в отдаленных результатах статистически не достоверна. Однако риск развития тяжелой гематологической токсичности был значительно ниже в группе с еженедельным введением препарата: анемия — ОР 0,35,  $p=0,007$ , нейтропения — ОР 0,38,  $p=0,0001$ , тромбоцитопения — ОР 0,23,  $p=0,0004$  [10].

При еженедельном введении доцетаксела в дозе  $36 \text{ мг/м}^2$  в течение 6 нед 8-недельного курса 25 пациенткам с платино- и таксанорезистентным рецидивом РЯ у 26% из них достигнут частичный эффект и у 16% — стабилизация заболевания. Гематологическая токсичность была средней тяжести [11].

Эра активного изучения таргетных препаратов не обошла и РЯ. Тем не менее пока ни один таргетный препарат не показал высокой эффективности. Наиболее высокая эффективность наблюдается только при лечении бевацизумабом (16–18% при контроле роста опухоли 40%) [12, 13].

Препараты, ингибирующие эпидермальные факторы роста (EGFR, Her-2), несмотря на достаточно высокий процент их гиперэкспрессии в опухоли яичников, демонстрируют достаточно низкую эффективность (3–7%) как в монотерапии, так и в комбинации с ХТ [14–17].

На конгрессе Европейского общества медицинской онкологии — ESMO и европейской онкологической организации — ECCO (2009) была высказана очень интересная мысль о том, что, несмотря на наличие высоких экспрессий и мутаций тех или иных факторов в цепочке передачи сигнала к ядру клетки, активными являются только некоторые из них, которые и надо выявить. К одной из основных причин в развитии РЯ относят генетические нарушения генов BRCA1, 2. Под действием эпигенетических изменений и каких-либо генетических факторов происходят нарушения функции гена BRCA в 42–82% sporadic случаев РЯ [18].

Эти гены-супрессоры опухолевого роста (BRCA1, 2) участвуют в регуляции пролиферации клеток, стабильности хромосом и репарации ДНК посредством механизмов гомологичной рекомбинации. Клетки с нарушенной функцией генов, ответственных за гомологичную рекомбинацию, не способны восстанавливать разрывы двойной цепи ДНК, что приводит к нестабильности генома и предрасположенности к злокачественной трансформации. Недавно было показано, что нарушение функции генов, ответственных за гомологичную рекомби-

нацию, увеличивает чувствительность к ингибированию поли (АДФ — аденозиндифосфат-рибоза)-полимераза (PARP) — фермента, участвующего в механизмах репарации оснований. В исследованиях I фазы ингибитора PARP Олапариба (AZ2281) противоопухолевая активность наблюдалась более чем у 50% больных с BRCA-положительным РЯ [19]. Эффективность препарата AZ2281 у пациенток с мутированным статусом BRCA и у больных с платинорезистентным/рефрактерным рецидивом РЯ составила 44 и 18% соответственно. В 2009 г. появились данные по II фазе изучения Олапариба в дозе 400 мг/сут у 33 пациенток и 100 мг/сут — у 24. Все больные ранее получили в среднем 3 линии ХТ и носили мутации генов BRCA1, 2. При лечении данным препаратом в дозе 400 мг/сут объективный эффект наблюдался у 33% больных, а при использовании дозы 100 мг/сут эффективность составила 12,5%. Из признаков токсичности наблюдались тошнота I—II степени у 44% пациенток, слабость I—II степени — у 35% и анемия I—II степени — у 14%. Третья степень токсичности

проявлялась в виде тошноты (7%) и лейкопении (5%) [20]. Клетки с нарушением гомологичной рекомбинации отличаются высокой чувствительностью к производным платины, поскольку не способны устранять вызванные ею повреждения ДНК. При анализе парафиновых блоков 97 больных у пациенток с положительным статусом BRCA1 медиана времени до прогрессирования составила 17,4 мес по сравнению с 12,2 мес у больных без данных изменений ( $p=0,04$ ). У женщин с экспрессией BRCA1, получавших в качестве 1-й линии лечения только препараты платины, безрецидивный период составил 14,5 мес по сравнению с 10,8 мес у пациенток без изменений данного гена [21].

Таким образом, несмотря на отсутствие существенных изменений в терапии РЯ за последний год, не удалось прояснить некоторые спорные вопросы в его лечении. Так же как и при других нозологиях, при РЯ проводится активное изучение молекулярно-генетических и биологических факторов опухоли с целью персонального подбора лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Winer E., Gralow J. et al. Успехи клинической онкологии 2008: наиболее значимые достижения в лечении, профилактике и скрининге онкологических заболеваний. J Clin Oncol 2009;3(2).
2. Ovarian cancer. R. Bast, M. Markman, eds. 2009.
3. Rustin G., Van der Burg M. A randomized trial in ovarian cancer of early treatment of relapse based on CA-125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). J Clin Oncol 2009;27:18. Abstr 1.
4. Kim H., Ju W. et al. The efficacy of systemic lymphadenectomy for overall survival in epithelial ovarian cancer. A systematic review and meta-analysis by KOGYMAG. J Clin Oncol 2009;27. Abstr 16509.
5. Pignata S., Scambia G., et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus liposomal doxorubicin in patients with advanced ovarian cancer; MITO-2. ASCO 2009. Abstr LBA 5508.
6. Pujade-lauraine S., Mahner J. et al. A randomized, phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer; CALYPSO (GCI). ASCO 2009. Abstr LBA5509.
7. Isonishi S., Yasuda F. et al. Randomised phase III trial of conventional paclitaxel and carboplatin (c-TC) versus dose dense weekly paclitaxel and carboplatin (dd-TC) in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: Japanese Gynecologic Oncology. J Clin Oncol 2008;26:1642—9. Abstr 5506.
8. Burg J., Jannssen P. et al. Multicenter randomized phase III trial of 3-weekly paclitaxel/platinum versus weekly paclitaxel/platinum induction therapy followed by 3-weekly maintenance therapy in advanced epithelial ovarian cancer. ASCO 2009. Abstr 5538.
9. Gladieff L., Lortholary A. et al. Weekly paclitaxel as single agent or in combination with weekly topotecan or carboplatin in patients with resistant ovarian cancer. The phase II CARTAX-HY randomized trial from GINECO. ASCO 2009. Abstr.5557
10. Sehouli J., Oskay-Oezcelik G. et al. Topotecan weekly versus routine 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer (TOWER). ASCO 2009. Abstr 5553.
11. Odunsi K., Ghamande S. et al. A phase II. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of weekly docetaxel in patients with platinum-resistant ovarian cancer. ASCO 2009. Abstr 16531.
12. Burger R., Still M. et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer. ASCO 2005. Abstr 5009.
13. Cannistra S., Matulonis U. et al. Bevacizumab in pts with advanced platinum-resistant ovarian cancer. ASCO 2006. Abste 5006.
14. Crijs A., Boezen H. et al. Prognostic factors in ovarian cancer: current evidence and future prospects. Eur J Cancer Suppl 2005;1(6):127—45.
15. Bookman M., Darcy K. et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab in pts with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of Her-2. J Clin Oncol 2003;21:283—90.
16. Guastalla J.P., Allouache D. et al. Her-2 overexpression and amplification ovarian cancer. ASCO 2007. Abstr 5559.
17. Amler L., Makhija S. et al. HER pathway gene expression analysis in a phase II study of pertuzumab + Gemcitabine v.s. Gemcitabine + placebo in patients with platinum-resistant epithelial ovarian cancer. ASCO 2008. Abstr 5552.
18. Cass I., Baldnin R. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. Cancer 2009;97:2187—95.
19. Tan D., Rothermundt C. et al. Клинические особенности BRCA-синдрома при раке яичников. J Clin Oncol 2008;26:5530—6.
20. Auden M., Penson R. et al. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD 2281) in BRCA-deficient advanced ovarian cancer. ASCO 2009. Abstr 5500.
21. Carser J., Quinn J. et al. BRCA1 protein expression as a predictor of outcome following chemotherapy in sporadic epithelial ovarian cancer. ASCO 2009. Abstr 5527.

## МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Ю.Н. Пономарева<sup>1</sup>, И.Б. Манухин<sup>2</sup>, Л.А. Ашрафян<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Московская областная больница №5; <sup>2</sup>кафедра акушерства и гинекологии МГМСУ; <sup>3</sup>ФГУ РНЦРР, Москва

### MOLECULAR BIOLOGICAL FACTORS IN THE DIAGNOSIS OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIAS

*Yu. N. Ponomareva<sup>1</sup>, I. B. Manukhin<sup>2</sup>, L. A. Ashrafyan<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Moscow Regional Hospital Five; <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Moscow State University of Medicine and Dentistry; <sup>3</sup>Russian X-ray Radiology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow*

*The authors have made a complex analysis of the molecular biological factors associated with cervical intraepithelial neoplasia. They have revealed that infection by oncogenic human papillomavirus types is associated with suppressed apoptosis and enhanced cellular proliferative activity, which can be effectively used in the diagnosis and prediction of cervical neoplasias to optimize management tactics and to improve the results of treatment.*

**Key words:** cervix uteri, cervical neoplasia, apoptosis, proliferation

Широкая распространенность, разнообразие патологических состояний и потенциальный риск злокачественной трансформации эпителия шейки матки (ШМ), определяют высокую значимость прогностических критериев возникновения и развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН). Частота возникновения предраковых заболеваний ШМ составляет, по данным различных авторов, от 10,7 до 38,8%, опухолей от 3,7 до 22,5% [1–3].

На протяжении двух десятилетий рак ШМ (РШМ) остается одним из наиболее распространенных новообразований и составляет около 5% в структуре злокачественных опухолей у женщин [2]. Тенденцией настоящего времени является значительный рост заболеваемости среди молодых женщин, представляющих не только репродуктивно значимую часть населения, но и активную в социальном отношении группу [3, 4]. При этом в возрастной группе от 20 до 40 лет РШМ является основной причиной смерти среди всех больных злокачественными новообразованиями женской половой сферы [2].

Общепризнано, что проблема цервикальных опухолей связана не только с устойчиво высокой заболеваемостью раком, но и с трудностями диагностики эпителиальных дисплазий, представляющих собой один из этапов малигнизации цервикального эпителия. По мнению экспертов ВОЗ, РШМ, выявленный на стадии предрака, — полностью предотвратимое заболевание [5]. В связи с этим изучение механизмов цервикального онкогенеза с позиций взаимосвязи различных молекулярно-биологических маркеров при ЦИН и во время их прогрессии в рак представляет огромный клинический интерес.

#### Материалы и методы

Для изучения диагностической и прогностической значимости папилломавирусной инфекции (вирус папилломы человека — ВПЧ), регуляторов апоптоза и пролиферации клеток при ЦИН

проведено комплексное клинко-морфологическое исследование 214 пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом предрака ШМ. Возраст обследованных варьировал от 23 до 42 лет и составил в среднем 35,3±8,1 года.

Диагностика заболеваний шейки матки включала в себя клинические, кольпоскопические, цитогистологические и иммуногистохимические (ИГХ) методы исследования. Стадирование и систематизацию предраковых процессов ШМ проводили в соответствии с общепринятой Международной статистической классификацией болезней (1992), гистологической классификацией опухолей женского полового тракта ВОЗ (1995). В обследованной группе женщин у 62 (29±3,1%) пациенток выявлена ЦИН I, у 60 (28±3,1) — II и у 92 (49±3,4) — III степени.

При оценке цервикального биотопа определяли наличие ассоциированных с патологией ШМ сексуально-трансмиссивных инфекций: ВПЧ типов 6/11, 16/18, 31/33, 35/45, *Chlamydia trachomatis*, вируса простого герпеса (ВПГ)-430 1-го и 2-го типа, цитомегаловируса (ЦМВ)-500. Диагностика проводилась методом анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР) по общепринятой методике с применением тест-систем АмплиСенс-100-R (Москва) [6]. Материалом для ПЦР-исследования служили соскобы эпителия цервикального канала и пораженных ШМ, взятые одноразовыми зондами до проведения комплексного обследования и лечения заболеваний ШМ. Контрольную группу при определении типа ВПЧ составили 50 здоровых женщин без патологических изменений в ШМ, отобранных методом случайного выбора из общей популяции.

Определение мутантного гена-супрессора p53 (p53mut), антиапоптозного гена bcl-2, антигена ядер пролиферирующих клеток (Proliferating Cell Nuclear Antigen — PCNA) проведено ИГХ-методом с использованием моноклональных антител к p53mut

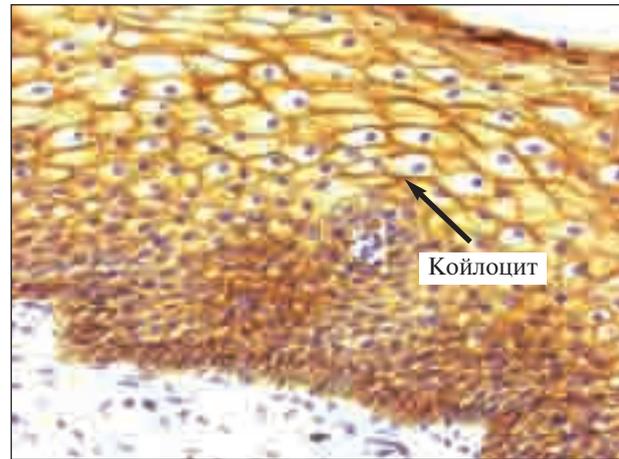
(клон D07, разведение 1:100, «Dako», Дания), bcl-2 (клон 124, рабочее разведение 1:20, «Dako», Дания) и PCNA (клон PC-10, предварительное разведение, «Dako», Дания). Для иммунного окрашивания использован стрептавидин-биотин-пероксидазный метод («Dako», Дания) [7]. Подсчет иммунопозитивных клеток проводился в 20 произвольно выбранных полях зрения при кратности увеличения  $\times 400$ . Индексы мечения p53mut и PCNA рассчитывали как отношение числа позитивно окрашенных ядер к общему числу ядер. При оценке bcl-2 определялось соотношение числа клеток с окрашенной цитоплазмой и общего количества клеток [8]. ИГХ-исследование проведено с применением биопратов ШМ, полученных до начала лечения пациенток. Контрольную группу составили 10 образцов морфологически неизмененных тканей ШМ.

Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — ошибка среднего. Для оценки статистически значимых различий полученных данных использовали критерий Стьюдента ( $t$ ), критический уровень значимости принимался меньшим или равным 0,05. В табл. 1—4 приведены коэффициенты только статистически значимых различий.

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования обнаружено, что в подавляющем большинстве случаев ЦИН ассоциированы с ВПЧ-инфицированием. В многочисленных данных литературы продемонстрирована высокая клиническая значимость диагностики ВПЧ [1, 3, 5, 9, 10]. Это определяется необходимостью формирования групп онкологического риска с выявлением тех пациенток, которым показано проведение активной комплексной профилактики и доклинической диагностики РШМ.

Характерными для ВПЧ клетками считаются койлоциты, образующиеся в тканях в результате цитопатического эффекта вирусов и представляющие собой клетки плоского эпителия промежуточного типа неправильной формы с увеличенными в разной степени ядрами, неровной складчатой мембраной, гиперхроматозом и выраженной перинуклеарной зоной просветления [9, 10]. В группе обследованных у  $53,2 \pm 3,4\%$  больных неоплазиями отмечена койлоцитарная атипия цервикального эпителия (см. рисунок).



Образец цервикального эпителия с койлоцитарной атипией клеток при инфицировании ВПЧ. Окрашивание гематоксилин-эозином,  $\times 400$

В настоящее время основным методом идентификации папилломавирусной инфекции является молекулярно-биологическое выявление ДНК ВПЧ различных типов. Известно, что около 12 типов ВПЧ — потенциально онкогенные [1, 9].

При определении типа ВПЧ (см. табл. 1) обнаружено, что частота выявления ДНК-последовательности ВПЧ у женщин с неизмененным цервикальным эпителием соотносилась с аналогичными показателями при ЦИН. Достаточно высокий уровень инфицированности среди здоровых женщин ( $12 \pm 4,6\%$ )

Таблица 1. Распределение типов ВПЧ у обследованных женщин

| Тип ВПЧ   | Число пациенток, % инфицированных |                               |   |  |
|-----------|-----------------------------------|-------------------------------|---|--|
|           | Контроль (n=50)                   | ЦИН I степени (n=62)          | ЦИН II степени (n=60)   | ЦИН III степени (n=92)                         |
| 6         | 6 $\pm$ 3,4                       | 9,7 $\pm$ 3,8                 | 6,7 $\pm$ 3,2   | —  |
| 11        | 4 $\pm$ 2,8                       | 6,5 $\pm$ 3,1                 | 3,3 $\pm$ 2,3   | 1,1 $\pm$ 1,1                                  |
| 16        | 2 $\pm$ 2                         | 9,7 $\pm$ 3,8                 | 13,3 $\pm$ 4,4<br>$p_1 < 0,031$<br>$p_2 = 0,003$              | 34,8 $\pm$ 5<br>$p < 0,001$<br>$p_1 = 0,009$   |
| 18        | —                                 | 3,2 $\pm$ 2,2                 | 6,7 $\pm$ 3,2<br>$p_2 = 0,038$                                | 18,4 $\pm$ 4<br>$p_1 = 0,004$                  |
| 31        | —                                 | —                             | —   | 4,4 $\pm$ 2,1                                  |
| 33        | —                                 | —                             | 3,3 $\pm$ 2,3   | 3,3 $\pm$ 1,9                                  |
| 35        | —                                 | —                             | —   | 5,4 $\pm$ 2,4                                  |
| 45        | —                                 | —                             | 6,7 $\pm$ 3,2   | 4,4 $\pm$ 2,1                                  |
| Смешанный | —                                 | —                             | 10,0 $\pm$ 3,9  | 6,5 $\pm$ 2,6                                  |
| Итого ... | 12,0 $\pm$ 4,6                    | 29,1 $\pm$ 5,8<br>$p = 0,028$ | 50 $\pm$ 6,5<br>$p < 0,001$<br>$p_1 = 0,018$<br>$p_2 < 0,001$ | 78,3 $\pm$ 4,3<br>$p < 0,001$<br>$p_1 < 0,001$ |

Примечание.  $p$  — статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля;  $p_1$  — с ЦИН I;  $p_2$  — с ЦИН III степени.

Таблица 2. Экспрессия p53mut при ЦИН

| Экспрессия p53mut           | Число пациенток, %   |                       |   |
|-----------------------------|----------------------|-----------------------|---|
|                             | Степень ЦИН I (n=62) | Степень ЦИН II (n=60) | Степень ЦИН III (n=92)                                      |
| Число положительных случаев | 6,5±3,1              | 16,7±4,8              | 40,2±5,1<br><i>p</i> <0,001<br><i>p</i> <sub>1</sub> =0,002 |
| Уровень экспрессии          | 4,8±1,2              | 2,3±1,2               | 13,1±2,9<br><i>p</i> =0,048<br><i>p</i> <sub>1</sub> =0,013 |

**Примечание.** *p* — статистическая значимость различий с ЦИН I степени; *p*<sub>1</sub> — с ЦИН II степени.

обусловлен преимущественно папилломавирусами популяционного риска — 6-го и 11-го типов и лишь в 2±2% наблюдений отмечен ВПЧ 16-го типа.

ВПЧ 6-го и 11-го типов также идентифицировались при ЦИН I—II степени и редко встречались при III степени заболевания. Из онкогенных типов ВПЧ при ЦИН превалирующим был 16-й тип вируса, он достоверно чаще встречался при тяжелой степени поражения ШМ. Отмечена прямая корреляционная зависимость между выявлением в цервикальном эпителии 16, 18, 31, 33, 35, 45-го типов ВПЧ, которые принято рассматривать как канцерогенные, и степенью тяжести предраковых изменений ШМ. Так, коэффициент корреляции *r* между инфицированием ВПЧ и тяжестью поражения эпителиального пласта при ЦИН I степени составил 0,762 (*p*=0,001), при ЦИН II — 0,862 (*p*=0,047) и при ЦИН III степени — 0,835 (*p*=0,037).

Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что наиболее выраженное цитопатическое действие на цервикальный эпителий с формированием стойких неспецифических патологических изменений с хронизацией процесса и усилением дисбаланса между пролиферацией и апоптозом клеток оказывают ассоциированные сексуально-трансмиссивные инфекции [1, 3, 9, 11].

При изучении особенностей распределения смешанных сексуально-трансмиссивных инфек-

ций в зависимости от степени тяжести ЦИН установлено, что частота выявления хламидийно-папилломавирусной инфекции составила 16,8±2,6%. Именно с этим вариантом инфицирования, за исключением моноинфекции ВПЧ, связано развитие эпителиальных дисплазий ШМ с тенденцией увеличения числа инфицированных пациенток при ЦИН II—III степени. Значительно реже по сравнению с хламидийной инфекцией встречалось сочетание ВПЧ с ЦМВ и ВПГ — 5,1±1,5 и 6,1±1,6% (*p*=0,004 и *p*=0,034) соответственно.

Постоянство клеточного состава эпителия ШМ поддерживают строго скоординированные между собой процессы: пролиферация, дифференцировка и апоптоз клеток [11, 12], одними из основных регуляторов которых считаются онкогены p53 и bcl-2.

При исследовании p53mut и bcl-2 выявлены следующие особенности их экспрессии при ЦИН. Онкоген p53mut определялся в 21,3±4,2% случаев ЦИН (см. табл. 2), в здоровых тканях ШМ этого онкогена не обнаружено. Число p53mut-положительных случаев и средние значения экспрессии p53mut при ЦИН I и II степени не различались в отличие от ЦИН III степени, при которой экспрессия p53mut встречалась более чем в 40% наблюдений и превышала 13% окрашенных ядер.

Только в 2,3±1% случаев одновременно с p53mut определялся bcl-2. В большинстве наблюдений обнаружены bcl-2-положительные поражения при отсутствии экспрессии p53mut, либо bcl-2-негативные образцы экспрессировали p53mut. Рядом исследователей показано, что регуляция экспрессии bcl-2 по принципу обратной связи ассоциирована с геном p53 и вполне вероятно, что в регуляции экспрессии bcl-2 может участвовать не только нормальный p53, но и его мутированный тип, при этом определенный уровень продукции p53 способен нивелировать гиперэкспрессию bcl-2 [13].

В цервикальном эпителии здоровых женщин bcl-2 определялся преимущественно в базальной части эпителиального пласта, а уровень его экспрессии не превышал 4% клеток. При ЦИН I—II степени частота и уровень экспрессии bcl-2 не отличались от показателей группы контроля. Отличительной чертой ЦИН III степени явилось уменьшение случаев определения bcl-2 с появлением образцов с гиперэкспрессией этого онкогена (см. табл. 3).

Представленные данные показывают, что появление p53mut и aberrантная экспрессия bcl-2 имеют критическое значение в процессе развития неопластических изменений цервикального

Таблица 3. Экспрессия bcl-2 в неизменном цервикальном эпителии и при ЦИН

| Экспрессия bcl-2            | Число пациенток, %     |                             |                            |                             |
|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                             | Группа контроль (n=10) | Степень ЦИН I (n=62)        | Степень ЦИН II (n=60)      | Степень ЦИН III (n=92)      |
| Число положительных случаев | 90±9,5                 | 87,1±4,3<br><i>p</i> <0,001 | 80±5,6<br><i>p</i> <0,001  | 51,1±5,2<br><i>p</i> =0,018 |
| Уровень экспрессии          | 2,1±0,3                | 4,5±0,6<br><i>p</i> =0,006  | 6,3±1,4<br><i>p</i> =0,048 | 12,4±2<br><i>p</i> =0,044   |
| Число отрицательных случаев | 10±9,5                 | 12,9±4,3<br><i>p</i> <0,001 | 20±5,6<br><i>p</i> <0,001  | 48,9±5,2<br><i>p</i> =0,018 |

**Примечание.** Здесь и в табл. 4: *p* — статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля; *p*<sub>1</sub> — с ЦИН III степени.

эпителия в результате нарушения гибели инфицированных клеток, что закономерно приводит к их нерегулируемой пролиферации. Так, при ЦИН число PCNA-позитивных клеток возрастало более чем в 5 раз по сравнению с показателями контрольной группы, при этом пролиферирующие клетки занимали большую часть толщины эпителиального пласта, составляя в среднем от 10 до 30% (см. табл. 4). Показатели экспрессии PCNA при ЦИН I и II степени не отличались. Цервикальные неоплазии тяжелой степени характеризовались значительным увеличением пролиферативной активности клеток по сравнению с таковой в группе контроля и соответствующими показателями при ЦИН I—II степени.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о достаточно высокой распространенности ВПЧ у здоровых женщин, которые формируют группу потенциального риска осуществления злокачественной трансформации цервикального эпителия. Определение ВПЧ как диагностического критерия неопластических процессов ШМ в ряде случаев не позволяет прогнозировать развитие цервикального рака, так как в большинстве наблюдений инфицирование имеет кратковременный характер и заканчивается спонтанным выздоровлением и элиминацией вируса. Однако прогностическая значимость ВПЧ-тестирования значительно возрастает, в случае если на фоне ВПЧ-инфицирования уже имеется картина ЦИН, что может свидетельствовать о наличии канцерогенного риска. Длительная персистенция вирусов сопровождается их интеграцией в клеточный геном и появлением мутаций, причем неопластическая трансформация возникает с большей вероятностью при взаимодействии папилломавирусов с другими сексуально-трансмиссивными инфекциями — хламидиями, ВПГ и ЦМВ [9, 10].

Известно, что изменения в генетическом аппарате инфицированных клеток могут быть обусловлены нарушением программы клеточной гибели. Одним из механизмов нарушения апоптоза являются мутации в генах, контролирующей гибель клеток.

Таблица 4. Уровень экспрессии PCNA в неизменном цервикальном эпителии и при ЦИН

| Группа               | Число пациенток, %                           |
|----------------------|--|
| Контроль (n=10)      | 3,5±1,5                                      |
| Степень ЦИН I (n=62) | 15,5±3,3<br>p=0,053<br>p <sub>i</sub> =0,045 |
| II (n=60)            | 15,5±3<br>p=0,03<br>p <sub>i</sub> =0,048    |
| III (n=92)           | 28,6±4,3<br>p=0,023                          |

p — статистическая значимость различий с контролем; p<sub>i</sub> — статистическая значимость различий с CIN III.

В ряду этих процессов находятся потеря функций гена-супрессора опухолевого роста p53 в результате его превращения в мутантный тип и гиперэкспрессия протоонкогена bcl-2. В результате проведенных исследований показано увеличение продукции p53mut по мере нарастания неопластических изменений ШМ и уменьшение частоты определения bcl-2 с высоким уровнем экспрессии этого онкогена в bcl-2-положительных случаях. Генетические нарушения посредством изменения темпов гибели клеток влияют на пролиферативную активность, динамически возрастающую при ЦИН, и создают условия для неконтролируемого роста клеток.

Совокупность указанных молекулярно-биологических особенностей течения ЦИН имеет определяющее значение в развитии предрака ШМ и его клиническом течении. Выявление сексуально-трансмиссивных инфекций с типированием вирусов папиллом, определение уровня p53mut, bcl-2, пролиферативной активности могут эффективно использоваться в комплексной диагностике ЦИН, благодаря формированию дифференцированного подхода к тактике ведения, выбору метода терапии и прогнозированию заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989.
2. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, РАМН, 2004.
3. Кулаков В.И., Тохиян А.А. Проблемы злокачественных новообразований репродуктивной системы в практике гинеколога. Журн акуш жен болезн 2002; LI(вып 1):9—12.
4. Новикова Е.Г. Диагностика предраковых заболеваний и начальных форм рака шейки матки. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции). Под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс, 2000. с. 153—60.
5. Кондриков Н.И., Прилепская В.Н.
6. Бауэр Х.М., Грир К.Е., Мано М.М. Применение ПЦР для диагностики папилломавирусных инфекций гениталий. В кн.: Молекулярная клиническая диагностика. Методы. Пер. с англ. Под ред. С. Херрингтон, Дж. Макги. М.: Мир, 1999.
7. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райлина. Казань, 2004.
8. Эллиниди В.Н., Аникеева Н.В., Максимова Н.А. Практическая иммуноцитохимия. СПб.: ВЦЭРМ МЧС России, 2002.
9. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М.: Аэрограф-медиа, 2001.
10. Schlecht N.F., Kulaga S., Ferreira S. et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. JAMA 2001;286(24):3106—14.
11. Hale A.J., Smith C.A., Sutherland L.C. et al. Apoptosis: molecular regulation of cell death. Eur J Biochem 1996;236(1):26.
12. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). М.: Медицина, 2001.
13. Liang J.Y., Jiang J.X., An X.H. et al. Bcl-2 protooncogene expression in cervical carcinoma cell lines containing inactive p53. J Cell Biochem 1995;57(3):509—21.

**НЕИНВАЗИВНЫЙ ОПТИЧЕСКИЙ МЕТОД ОЦЕНКИ  
КИСЛОРОДНОГО СТАТУСА НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*А.В. Масленникова<sup>1,2</sup>, Г.Ю. Голубятников<sup>2</sup>, А.Г. Орлова<sup>2</sup>, В.И. Плеханов<sup>2</sup>,  
А.А. Артифксова<sup>1,2</sup>, Н.М. Шахова<sup>2,1</sup>, В.А. Каменский<sup>2</sup>, И.В. Турчин<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, <sup>2</sup>Институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород

Представлены результаты исследования кислородного статуса молочной железы методом оптической диффузионной томографии (ОДТ). Детектирование ткани молочной железы на длинах волн 684, 794 и 850 нм позволило получить информацию о распределении основных тканевых хромофоров: оксигенированного и деоксигенированного гемоглобина. Нормальная ткань молочной железы характеризовалась равномерным распределением и стабилизацией уровня данных соединений. Распределение окси- и дезоксигемоглобина в случае рака молочной железы отличалось неравномерностью, а насыщение крови кислородом было снижено в проекции опухолевого узла. Данные о насыщении крови кислородом, полученные с помощью метода ОДТ, демонстрируют физиологические различия между нормальной и опухолевой тканью в различных зонах опухоли.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, оксигенация опухоли, оптическая диффузионная томография, неинвазивная диагностика

**Контакты:** Анна Владимировна Масленникова [maslennikova.anna@gmail.com](mailto:maslennikova.anna@gmail.com)

**ОСОБЕННОСТИ КАРЦИНОМАТОЗНЫХ ПЛЕВРИТОВ  
ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ)**

*О.Г. Григорук<sup>1</sup>, Л.М. Базулина<sup>2</sup>, Л.Н. Добровольская<sup>2</sup>, Т.А. Максименко<sup>1</sup>, М.Н. Чечулин<sup>2</sup>, А.Ф. Лазарев<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; <sup>2</sup>ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул

Изучены особенности карциноматозных плевритов у 119 больных раком молочной железы (РМЖ). Отмечены наиболее характерные черты строения клеток и состава плевральной жидкости при инфильтрующем протоковом и дольковом типах РМЖ. Проведена дифференциальная диагностика мезотелиомы (17%) и рака яичника (25%); осуществление ее при дольковом раке было затруднено.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, карциноматозный плеврит, цитологическая диагностика

**Контакты:** Ольга Григорьевна Григорук [aoc@ctmed.ru](mailto:aoc@ctmed.ru)

**ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ**

*Г.А. Хакимов, Н.Р. Шапосупов, Г.Ф. Мирюсупова*

Ташкентский городской онкологический диспансер, Республика Узбекистан

Средняя продолжительность жизни больных диссеминированным раком молочной железы (ДРМЖ) не достигает 3 лет, при этом > 5 лет живут 25—30%, > 10 лет — 10% пациенток. Проведение современной системной терапии только на 3—4 мес увеличивает медиану выживаемости по сравнению с больными ДРМЖ, не получавшими такого лечения. Представленные в работе данные основаны на анализе наблюдений за 36 женщинами (возраст от 30 до 57 лет), имеющими диссеминацию РМЖ через 2 года после проведенного комплексного лечения в условиях Ташкентского городского онкологического диспансера в период с 2006 по 2008 г. Несмотря на проведение современных схем полихимиотерапии, яркой динамики в показателях выживаемости не наблюдалось. Однако достижение стабилизации и регресса метастатических очагов у данной категории больных позволяет клиницистам, онкологам и их пациентам надеяться на получение контроля над заболеванием.

**Ключевые слова:** диссеминированный рак молочной железы, системная терапия, комплексная терапия, полихимиотерапия, выживаемость

**Контакты:** Гуля Мирюсупова [gulua\\_uz2003@rambler.ru](mailto:gulua_uz2003@rambler.ru)

**ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНЫХ, ГУМОРАЛЬНЫХ И АКТИВАЦИОННЫХ МАРКЕРОВ  
ИММУННОЙ СИСТЕМЫ, А ТАКЖЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПОВЕРХНОСТНЫХ  
МЕМБРАН ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Л.Т. Алимходжаева<sup>1</sup>, А.Д. Зикирходжаев<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>РОНЦ МЗ Республики Узбекистан, Ташкент; <sup>2</sup>ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Изучены особенности клеточных и гуморальных факторов иммунной системы, а также активационных маркеров лимфоцитов у больных раком молочной железы (РМЖ). Проанализированы биофизические параметры поверхностных мембран лимфоцитов периферической крови пациенток. Особенности реагирования иммунной системы оказались: выраженный Т-клеточный иммунодефицит, дефицит CD4<sup>+</sup>-Т-хелперов/индукторов на фоне повышенной экспрессии CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, подавление иммунорегуляторного индекса, дисбаланс гуморального звена иммунитета, активность экспрессии CD16<sup>+</sup> и CD56<sup>+</sup> на натуральных киллерах и повышение экспрессии CD38<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> на лимфоцитах. Изучение биофизических параметров поверхностных мембран лимфоцитов позволило выявить статистически значимые изменения, характеризующиеся усилением электрического поля и повышением микровязкости, очевидно, приводящие к исчезновению или ослаблению межклеточных взаимодействий.

**Ключевые слова:** клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, активационные маркеры лимфоцитов, микровязкость мембран, поверхностный заряд мембран лимфоцитов, рак молочной железы

**Контакты:** Лола Тельмановна Алимходжаева [sergei\\_kamyshov@mail.ru](mailto:sergei_kamyshov@mail.ru)



## ДИНАМИКА МАРКЕРОВ АНГИОГЕНЕЗА НА ФОНЕ НЕОАДЬЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.А. Ким<sup>1</sup>, И.В. Высоцкая<sup>1</sup>, Н.Е. Кушлинский<sup>2</sup>, В.П. Летагин<sup>2</sup>, Е.С. Герштейн<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ММА им. И. М. Сеченова; <sup>2</sup>НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Проведена оценка влияния различных схем неоадьювантного лечения на содержание ангиогенных маркеров фактора роста эндотелия и его рецептора 2-го типа в цитозоле опухолей и сыворотке крови, определенных иммуноферментным методом, у 30 больных местно-распространенным раком молочной железы (РМЖ). Полученные результаты свидетельствуют о перспективности изучения факторов неоангиогенеза, преимущественно в опухолевой ткани, с целью их возможного использования как прогностических биологических маркеров у больных РМЖ.

**Ключевые слова:** фактор роста эндотелия сосудов, рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа, ангиогенез, рак молочной железы, неоадьювантная терапия

**Контакты:** Елена Анатольевна Ким [helene-kim@yandex.ru](mailto:helene-kim@yandex.ru)

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОЗ ПРИ РЕДКИХ ФОРМАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.В.Высоцкая, Г.В.Мартынова, В.П.Летагин, В.Д.Ермилова, Е.М.Погодина, Е.А.Ким, К.В.Максимов

ММА им. И.М.Сеченова; ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

В основу работы положен ретроспективный анализ 1033 клинических историй больных, проходивших лечение в клиниках РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за период с 1985 по 2005 г. с диагнозом тубулярного, слизистого, папиллярного, медулярного или метастатического рака. Максимальная общая выживаемость наблюдалась в группе пациентов с тубулярным, слизистым и папиллярным раком: после первичного лечения 5 лет — для более 90%, 10 лет и более — для 85% больных. Минимальная продолжительность жизни отмечена в группе пациентов с метастатическим раком: 5 лет — только для 65% и 10 лет и более — для менее 50% больных. Кроме того, при этой форме карциномы наиболее часто определяли отрицательный статус по рецепторам стероидных гормонов ( $p < 0,05$ ), а в 20% случаев — гиперэкспрессию HER-2/neu ( $p < 0,002$ ). Для всех редких форм рака молочной железы наличие любого радикального оперативного вмешательства гарантирует то, что более 80% больных проживут 10 лет, а без операции — только 60% пациенток ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** редкие формы рака молочной железы, клинико-морфологические особенности, прогноз, радикальное оперативное вмешательство

**Контакты:** Ирина Викторовна Высоцкая [vysotskaya.irina@mail.ru](mailto:vysotskaya.irina@mail.ru)

## ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН

О.М. Магомедов

ГОУ ВПО Дагестанская государственная медицинская академия МЗиСР РФ, Махачкала

В работе с учетом определения соотношения смертности и заболеваемости по формуле рассчитаны показатели общей выживаемости пациенток с раком молочной железы как в целом по Республике Дагестан (РД), так и по ее регионам. Установлено, что уровень выживаемости внутри РД варьирует и зависит от места жительства женщин. Выявлены благополучные и неблагополучные города и районы, а также административные центры, где выживаемость имеет отрицательное значение (т.е. уровень смертности превышает уровень заболеваемости). Автор приходит к выводу, что создавшаяся в РД ситуация обусловлена недоработками в организации онкослужбы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, выживаемость, низменность, предгорье, горы, город, село

**Контакты:** Омардибир Магомедович Магомедов [omtagomedov@yandex.ru](mailto:omtagomedov@yandex.ru)

## ТЕРАПИЯ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

Н.В. Кулагина

Кафедра акушерства и гинекологии №2 МАПО, Санкт-Петербург

При обследовании 112 пациенток с миомой матки выявлена высокая частота сочетания гиперпластических процессов в матке и молочной железе, обусловленная общностью патогенеза этих процессов. У 76,8% больных с миомой матки обнаружены различные формы фиброзно-кистозной болезни (ФКБ), наиболее часто (в 54,7% случаев) встречалась диффузная форма ФКБ с преобладанием фиброзного компонента. Оценена эффективность Индинола в лечении ФКБ у больных с миомой матки. У 63,4% пациенток отмечено купирование клинических симптомов мастодинии, у 33,7% женщин через год после начала терапии имела место положительная динамика рентгенологической картины по данным маммографии.

**Ключевые слова:** фиброзно-кистозная болезнь, миома матки, консервативная негормональная терапия, Индинол

**Контакты:** Наталья Владимировна Кулагина [dr.kulagina@mail.ru](mailto:dr.kulagina@mail.ru)

**ИММУНОГОРМОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ВУЛЬВЫ**

*Г.А. Неродо, Т.В. Мироненко, А.М. Тютюнова*

*ФГУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий*

*Проведено параллельное изучение некоторых показателей эндокринной и иммунной систем у 120 больных раком вульвы до лечения.*

*У большинства пациенток установлено нарушение иммуногенеза: снижение количества и функции Т- и В-лимфоцитов, уменьшение числа натуральных киллеров, подавление макрофагальной трансформации моноцитов, повышение процента иммунокомплексов, недостаточная продукция иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) — что обусловлено повышением уровня кортизола при замедлении его метаболизма на периферии, снижением функции гипофиз-тиреоидной системы, смещением равновесия между половыми стероидами в пользу тестостерона, преобладанием лютеинизирующего гормона над фолликулостимулирующим и торможением продукции соматотропного гормона.*

**Ключевые слова:** *рак вульвы, лимфоциты, натуральные киллеры, иммунные комплексы, тестостерон, тироксин, трийодтиронин, тиреотропный гормон, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон*

**Контакты:** *Галина Андреевна Неродо [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru)*

**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СПОРАДИЧЕСКОГО РАКА ЯИЧНИКОВ**

*М.М. Высоцкий, М.А. Дигаева*

*ГОУ ВПО МГМСУ*

*В обзоре литературы, посвященном проблемам sporadicского рака яичников, подробно рассматриваются современные взгляды на такие спорные факторы риска его возникновения, как особенности пищевых привычек, роль массы тела, контрацепции, родов и возраста начала половой жизни. Обсуждаются изменившаяся со времен неолита модель пищевого и полового поведения, число менструаций и овуляций в течение всего репродуктивного периода. Проанализированы работы авторов, изучавших влияние курения и употребления алкоголя на риск развития рака яичников.*

**Ключевые слова:** *рак яичников, факторы риска*

**Контакты:** *Максим Маркович Высоцкий [visotsky-gyn@mtu-net.ru](mailto:visotsky-gyn@mtu-net.ru)*

**ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ЖЕНЩИН: ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ**

*Ю.Г. Паяниди<sup>1</sup>, В.Ю. Сельчук<sup>1</sup>, К.И. Жордания<sup>1</sup>, И.Г. Комаров<sup>1</sup>,*

*Т.П. Казубская<sup>1</sup>, Т.В. Наседкина<sup>2</sup>, О.В. Федорова<sup>2</sup>, П.З. Куталия<sup>1</sup>, И.А. Кисличко<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; <sup>2</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАМН, Москва*

*Профилактика рака и его ранняя диагностика на сегодняшний день являются одним из перспективных направлений онкологии. Особенно актуально выявление наследственных форм злокачественных новообразований, что позволяет предотвратить развитие опухолевой патологии у практически здоровых лиц, родственники которых страдают онкологическими заболеваниями.*

**Ключевые слова:** *рак яичников, первично-множественные злокачественные новообразования, профилактическая овариэктомия*

**Контакты:** *Юлия Геннадьевна Паяниди [raian-u@rambler.ru](mailto:raian-u@rambler.ru)*

**МОНИТОРИНГ ЖЕНЩИН — НОСИТЕЛЬНИЦ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА С ФОНОВЫМИ И ПРЕДРАКОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ**

*Н.Н. Захирова, Н.Э. Атаханова, Б.К. Ирисбаев, Н.Н. Гаппарова*

*Ташкентская медицинская академия, Ташкентский городской онкологический диспансер, Институт генетики и экспериментальной биологии растений АН Республики Узбекистан*

*Инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) 16-го и 18-го генотипов у женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки зафиксировано в 26,9% случаев, а у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией различной степени в 68,5%, т.е. в 2,5 раза больше, в основном в возрасте от 25 до 30 лет. При исследовании сыворотки крови на наличие ВПЧ-инфекции отрицательный результат по данным полимеразной цепной реакции наблюдался в 99,9% случаях.*

*После диатермоэлектронизации шейки матки ВПЧ идентифицирован у 28,6% женщин-вирусоносителей с фоновыми заболеваниями и у 49,9% пациенток с дисплазией различной степени, т.е. почти половина вирусоносительниц этой группы женщин не избавилась от идентифицированных ранее ВПЧ 16-го и 18-го типов.*

**Ключевые слова:** *вирус папилломы человека, рак шейки матки, скрининг рака шейки матки, эрозия шейки матки*

**Контакты:** *Наргиза Неъматовна Захирова [dr.zahirova@mail.ru](mailto:dr.zahirova@mail.ru)*



## ЗНАЧЕНИЕ МОРФОУЛЬТРАЗВУКОВЫХ СОПОСТАВЛЕНИЙ В КОМПЛЕКСНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ТЕЛА МАТКИ

М.А. Чекалова, М.А. Шабанов, Т.И. Захарова, М.Н. Колтакова  
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Проведено 10 морфоультразвуковых сопоставлений на удаленной матке по поводу рака эндометрия. Детально изучены особенности его ультразвукового изображения. Предпринята попытка объяснения тех или иных эхографических признаков при сопоставлении с гистотопографическими срезами опухолю.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, эхография, ультразвуковое исследование

**Контакты:** Марина Альбертовна Чекалова: [ch2me@yandex.ru](mailto:ch2me@yandex.ru)

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛИ ПЛАЦЕНТАРНОГО ЛОЖА

Д.А. Лисаев, Б.О. Толокнов, Е.Е. Махова, Т.И. Захарова, И.В. Маркина  
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, кафедра онкологии ФПДО МГМСУ

Трофобластическая опухоль плацентарного ложа — высоко-злокачественная форма трофобластической болезни, которая встречается крайне редко: 0,4—2% всех трофобластических опухолей. В мировой литературе опубликованы данные всего около 200 наблюдений этого заболевания. Опухоль возникает в репродуктивном возрасте (средний возраст — 30 лет), иногда даже спустя длительное время после беременности, что делает проблему диагностики и лечения патологии особенно актуальной. Метастазы наблюдаются в 30% случаев, чаще в легкие и влагалище. К особенностям диагностики опухоли плацентарного ложа относятся невысокие уровни  $\beta$ -субъединиц хориогонического гонадотропина в сыворотке крови и повышение уровня человеческого плацентарного лактогена. В связи с низкой чувствительностью опухоли к химиотерапии на первом этапе лечения пациентки подвергаются оперативному вмешательству в объеме экстирпации матки с последующей химиотерапией.

**Ключевые слова:** трофобластическая опухоль плацентарного ложа, человеческий плацентарный лактоген

**Контакты:** Дмитрий Андреевич Лисаев [Lisaev84@mail.ru](mailto:Lisaev84@mail.ru)

## НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

С.В. Хохлова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Основные работы последнего года посвящены поиску новых маркеров для скрининга и ранней диагностики рака яичников, определению роли забрюшинной лимфодиссекции, сроков начала лечения 2-й линии при маркерном прогрессировании данного заболевания, разработке различных модифицированных режимов как в терапии 1-й линии, так и при рецидивах рака яичника.

**Ключевые слова:** рак яичников, маркеры, генетическая характеристика

**Контакты:** Светлана Викторовна Хохлова [svkhokhlova@mail.ru](mailto:svkhokhlova@mail.ru)

## МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Ю.Н. Пономарева<sup>1</sup>, И.Б. Манухин<sup>2</sup>, Л.А. Ашрафян<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Московская областная больница №5, <sup>2</sup>кафедра акушерства и гинекологии МГМСУ, <sup>3</sup>ФГУ РНЦРР Росмедтехнологий, Москва

Проведен комплексный анализ молекулярно-биологических факторов, ассоциированных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией. Выявлено, что инфицирование онкогенными типами вируса папилломы человека взаимосвязано с торможением апоптоза и повышением пролиферативной активности клеток, что может эффективно использоваться в диагностике и прогнозировании цервикальных неоплазий для оптимизации тактики ведения пациенток и улучшения результатов лечения.

**Ключевые слова:** шейка матки, цервикальная неоплазия, апоптоз, пролиферация

**Контакты:** Лев Андреевич Ашрафян [mailbox@rncrr.rssi.ru](mailto:mailbox@rncrr.rssi.ru)

### 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 которыми 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**, отражающее содержание работы, на русском языке с названием статьи, фамилией и инициалами авторов, названием учреждения. 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, СМУК 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 в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными 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 подрисовочной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы указываются в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерения даются в системе СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. 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 литературы 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: фамилию 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 Internet**, указывают электронный адрес цитируемого источника.
- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например [5]).
- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательна 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: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru) с обязательным указанием названия журнала или на адрес журнала: [oncohem@niidg.ru](mailto:oncohem@niidg.ru)**



Для пациентов с метастазами в кости  
**ЦЕННОСТЬ КАЖДОГО ДНЯ –  
АКТИВНОСТЬ**  
ПОД контролем **ЗОМЕТА**

**ЗАМЕДЛЯЕТ РАЗРУШЕНИЕ  
И ВОССТАНАВЛИВАЕТ  
КОСТНУЮ ТКАНЬ<sup>2</sup>**

.....

**СНИЖАЕТ РИСК ПЕРЕЛОМОВ<sup>3</sup>**

.....

**УМЕНЬШАЕТ  
ИНТЕНСИВНОСТЬ БОЛИ<sup>3</sup>**

.....



**ЗОМЕТА®**  
золедроновая кислота   
Стойкая защита от постоянной угрозы

**Входит в список ДЛО/ОНЛС<sup>1</sup>**

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 сентября 2006 г. № 665.  
2. Zoledronic Acid Effectively Prevents Aromatase Inhibitor – Associated Bone Loss in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Letrozole: Z-FAST Study 36-Month Follow-up Results Adam M. Brufsky, Linda D. Bosserman, Richard R. Caradonna, Barbara B. Haley, C. Michael Jones, Halle C. F. Moore, Lixian Jin, Ghulam M. Warsi, Solveig G. Ericson, Edith A. Perez. 3. Zoledronic Acid and Survival in Patients with Metastatic Bone Disease from Lung Cancer and Elevated Markers of Osteoclast Activity Vera Hirsh, MD, \* Pierre P. Major, MD, FRCP(C), † Allan Lipton, MD, ‡ Richard J. Cook, PhD, § Corey J. Langer, MD, Matthew R. Smith, MD, PhD, ¶ Janet E. Brown, MD, # and Robert E. Coleman, MD, FRCP\*\*

Регистрационный номер: № ЛС-001356 от 03.03.2006

Полную информацию о препарате  
можно получить в ООО «Новартис Фарма»  
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2  
Тел.: (495) 967 1270 • Факс: (495) 967 1268 • [www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

Жизнь прекрасна, спасибо!

Дорогой Доктор,  
жизнь стала так  
прекрасна, когда всё у меня  
наладилось. Огромное  
спасибо, что дали мне  
возможность справиться  
с раком груди.



RU.DOC. 09.03.02.

Каждое  
МГНОВЕНИЕ ЖИЗНИ  
бесценно...

sanofi aventis

Бизнес - здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).  
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.  
Тел.: (495) 721-1400, Факс: (495) 721-1411,  
[www.sanofi-aventis.ru](http://www.sanofi-aventis.ru)

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

**ТАКСОТЕР**<sup>®</sup>  
ДОЦЕТАКСЕЛ

Время жить

адьювантная терапия рака молочной железы