

4 '10

ЖЕНСКОЙ

репродуктивной системы

Прогностические
характеристики тройного
негативного рака молочной
железы

Ингибиторы поли-аденозил-
дезоксирибонуклеазы:
молекулярные достижения
в клиническую практику

Школы женского
здоровья – реальная помощь
в проведении полноценного
скрининга рака молочной
железы

Плоскоклеточный рак
и курение. Возможности
профилактики

Вспомогательные
репродуктивные технологии
в онкологии

Псевдомиксома брюшины.
Внутрибрюшная
химиотерапия

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

4'10

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОПУХОЛИ

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

МАММОЛОГИЯ | ГИНЕКОЛОГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР | EDITOR-IN-CHIEF

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА | DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ | EXECUTIVE EDITOR

д.м.н. **А.Д. Зикиряходжаев**
A.D. Zikiryakhodzhaev

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ | EDITORIAL BOARD

проф., д.м.н. **В.И. Борисов** (Москва)
Prof. V.I. Borisov (Moscow)
проф., д.м.н. **Л.М. Бурдина** (Москва)
Prof. L.M. Burdina (Moscow)
к.м.н. **Я.В. Вишневецкая** (Москва)
Ya.V. Vishnevskaya (Moscow)
проф., д.м.н. **И.К. Воротников** (Москва)
Prof. I.K. Vorotnikov (Moscow)
проф., д.м.н. **И.А. Гладиллина** (Москва)
Prof. I.A. Gladilina (Moscow)
к.м.н. **Л.Г. Жукова** (Москва)
L.G. Zhukova (Moscow)
к.м.н. **В.Г. Иванов** (С.-Петербург)
V.G. Ivanov (Saint Petersburg)
проф., д.м.н. **С.В. Козлов** (Самара)
Prof. S.V. Kozlov (Samara)
проф., д.м.н. **Д.В. Комов** (Москва)
Prof. D.V. Komov (Moscow)
чл.-корр. РАМН, проф., д.м.н. **Н.Е. Кушлинский** (Москва)
Prof. N.E. Kushlinsky,
Corresp. Member of the Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)
проф., д.м.н. **М.И. Нечушкин** (Москва)
Prof. M.I. Nechushkin (Moscow)
чл.-корр. РАМН, проф., д.м.н. **И.В. Поддубная** (Москва)
Prof. I.V. Poddubnaya,
Corresp. Member of the Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)
чл.-корр. РАМН, проф., д.м.н. **В.Ф. Семглазов** (С.-Петербург)
Prof. V.F. Semiglavov,
Corresp. Member of the Russian Academy of Medical Sciences (Saint Petersburg)
проф., д.м.н. **С.И. Ткачев** (Москва)
Prof. S.I. Tkachev (Moscow)
проф., д.м.н. **Н.Н. Тупицын** (Москва)
Prof. N.N. Tupitsyn (Moscow)
проф., д.м.н. **С.А. Тюлядин** (Москва)
Prof. S.A. Tjulandin (Moscow)
проф., д.м.н. **В.А. Хайленко** (Москва)
Prof. V.A. Khailenko (Moscow)
проф., д.м.н. **Р.Ш. Хасанов** (Казань)
Prof. R.Sh. Khasanov (Kazan)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР | EDITOR-IN-CHIEF

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА | DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ | EXECUTIVE EDITOR

д.м.н. **Ю.Г. Паяниди**
Yu.G. Payanidi

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ | EDITORIAL BOARD

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ | FOREIGN EDITORS

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

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

Статьи направлять по адресу:
115478 Москва, Каширское шоссе,
д. 24, а/я 35, проф. В.П. Летагину
e-mail: azizz@mail.ru

Заведующая редакцией **А.Г. Шегай**
Редактор **Н.В. Черножукова**

Корректор **Т.С. Овчинникова**
Дизайн и верстка **Е.В. Степанова**
Служба подписки и распространения
В.Ю. Тимохина, +7 (499) 929-96-19,
baza@abvpress.ru
Служба рекламы
В.А. Клюковкин, +7 (499) 929-96-19,
gm@abvpress.ru

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

ISSN 1994-4098
Опухоли женской репродуктивной
системы. 2010.
№4. 1—122
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2010
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42166
Отпечатано в типографии
ООО «Графика»

Тираж 2000 экз.

МАММОЛОГИЯ

Актуальная тема

В.П. Летагин

Ингибиторы PARP — новое направление в лечении рака молочной железы 4

Лечение опухолей молочной железы

Ю.В. Ефимкина, И.А. Гладилина, М.А. Шабанов, М.И. Нечушкин, В.А. Уйманов

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы I—IIa стадий в зависимости от основных прогностических факторов 6

М.П. Вавилов, А.В. Мартыненко

Патология ребер после радикального лечения рака молочной железы 10

С.В. Лимарева

Таксаны в адьювантной и неoadьювантной терапии рака молочной железы 15

Ю.С. Сидоренко, О.И. Кит, А.Э. Лисутич, О.М. Семилеткин

Влияние различных видов неoadьювантной химиотерапии на гормональный статус больных раком молочной железы 24

Лекция

И.В. Высоцкая

Возможности улучшения скрининга рака молочной железы 28

Новые технологии

Д.А. Карселадзе, И.В. Поддубная, А.И. Карселадзе

Статус генов рецептора эпидермального фактора роста и топоизомеразы IIa в клетках тройного негативного рака молочной железы 33

Л.К. Цой, В.Н. Богатырев, И.В. Высоцкая, В.П. Летагин, Е.А. Ким

Цитофлуорометрические характеристики молекулярных подтипов рака молочной железы 40

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

М.Б. Стенина, А.Д. Петрова

Таргетный подход в лечении патологии костной системы 43

А.В. Снеговой, Л.В. Манзюк

Роль Танатона в антиэметической терапии. Новые возможности лечения 49

О.Н. Чуруксаева, О.Н. Асадишкова, Л.А. Коломиец, С.Л. Стуканов, И.Г. Видяева, Е.Г. Никитина, Л.Н. Уразова

Гормональные факторы вирусассоциированного рака шейки матки 54

ГИНЕКОЛОГИЯ

Проблема

Ф.М. Мейскенс, Д. Пател

Рак шейки матки. Причина и профилактика 58

Л.И. Короленкова

Ассоциированные с инфекцией вируса папилломы человека маркеры возникновения и прогрессии цервикальных интраэпителиальных неоплазий: от научных разработок к клинической практике 64

Диагностика опухолей репродуктивной системы

Л.А. Ашрафян, Д.К. Фомин, В.И. Трушин, А.В. Трепин

Радионуклидная диагностика функционального состояния мочеточников у больных раком шейки матки I—IV стадий 71

Лечение опухолей репродуктивной системы

В.Г. Черенков, И.В. Александрова, А.А. Шпенкова

Рак вульвы: патогенетические варианты, диагностика, лечение, пластические операции 78

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

Клинико-морфологические особенности опухолей яичников из клеток Сертоли—Лейдига 83

Е.В. Коржевская, В.В. Кузнецов

Саркомы вульвы: 16 клинико-морфологических наблюдений и обзор литературы 89

А.Г. Абдуллаев, В.А. Горбунова, М.Д. Тер-Ованесов, Б.Е. Полоцкий, Ю.В. Буйденко, М.И. Давыдов

Циторедуктивные вмешательства в сочетании с гипертермической интраперитонеальной химиоперфузией при псевдомиксому 98

Н.Г. Кормош, К.П. Лактионов, Н.С. Кержковская

Оптимальная циторедуктивная хирургия у первичных больных раком яичников III—IV стадий 103

И.В. Маркина, Б.О. Толокнов, Л.В. Манзюк, Е.Е. Махова, Н.Г. Кормош

Препараты платины в лечении трофобластических опухолей 112

Новые технологии

Л.В. Адамян, К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, Е.Г. Тырсина

Возможности реабилитации онкологических больных и сохранение их репродуктивной функции 118

MAMMOLOGY

Topical issue

V.P. Letyagin

V.P. Letyagin. PARP inhibitors are a new area in the treatment of breast cancer 4

Treatment for breast tumors

Yu.V. Efimkina, I.A. Gladilina, M.A. Shabanov, M.I. Nechushkin, V.A. Uimanov

Comparative analysis of the long-term results of treatment in patients with Stages I-IIa breast cancer in relation to major prognostic factors 6

M.P. Vavilov, A.V. Martynenko

Costal pathology after radical treatment for breast cancer 10

S.V. Limareva

S.V. Limareva. Taxanes in adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer 15

Yu.S. Sidorenko, O.I. Kit, A.E. Lisutin, O.M. Semiletkin

Impact of various options of neoadjuvant chemotherapy on the hormonal status of patients with breast cancer 24

Lecture

I.V. Vysotskaya

Possibilities to improve breast cancer screening 28

New Technologies

D.A. Karseladze, I.V. Poddubnaya, A.I. Karseladze

The status of epidermal growth factor receptor and topoisomerase IIa genes in triple-negative breast cancer cells 33

L.K. Tsoi, V.N. Bogatyrev, I.V. Vysotskaya, V.P. Letyagin, E.A. Kim

Cytofluorometric characteristics of molecular subtypes of breast cancer 40

PHARMACOTHERAPY

M.B. Stenina, A.D. Petrova

Target approach to treating osseous system pathology 43

A.V. Snegovoy, L.V. Manzyuk

Role of Ganaton in antiemetic therapy. New treatment capacities 49

O.N. Churuksayeva, O.N. Asadchikova, L.A. Kolomiyets, S.L. Stukanov, I.G. Vidyaeva, E.G. Nikitina, L.N. Urazova

Hormonal factors of virus-associated cancer of the cervix uteri 54

GYNECOLOGY

Problem

F.M. Meyskens, D. Patel

Cancer of the cervix uteri. Causes and prevention 58

L.I. Korolenkova

Human papillomavirus infection-associated markers of the occurrence and progression of cervical intraepithelial neoplasias: from research developments to clinical practice 64

Diagnosis of reproductive system tumors

L.A. Ashrafyan, D.K. Fomin, V.I. Trushin, A.V. Trepin

Radionuclide diagnosis of ureteric function in patients with Stages I-IV cancer of the cervix uteri 71

Treatment of reproductive system tumors

V.G. Cherenkov, I.V. Aleksandrova, A.A. Shpenkova

Vulvar cancer: pathogenetic types, diagnosis, treatment, plastic operations 78

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

The clinical and morphological features of ovarian Sertoli–Leydig cell tumors 83

E.V. Korzhevskaya, V.V. Kuznetsov

E.V. Korzhevskaya, V.V. Kuznetsov. Vulvar sarcomas: clinical and morphological observations and a review of literature 89

A.G. Abdullayev, V.A. Gorbunova, M.D. Ter-Ovanesov, B.E. Polotsky, Yu.V. Buidenok, M.I. Davydov

Cytoreductive interventions in combination with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in pseudomyxoma 98

N.G. Kormosh, K.P. Laktionov, N.S. Kerzhkovskaya

Optimal cytoreductive surgery in primary patients with stages III–IV ovarian cancer 103

I.V. Markina, B.O. Toloknov, L.V. Manzyuk, E.E. Makhova, N.G. Kormosh

Platinum preparations in the treatment of trophoblastic tumors 112

Gynecologists' letters to the editor

L.V. Adamyan, K.I. Zhordania, Yu.G. Payanidi, E.G. Tjirsina

Possibilities of rehabilitation in cancer patients to preserve their reproductive function 118

Ингибиторы PARP – новое направление в лечении рака молочной железы

В.П. Летягин

ГУРОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Виктор Павлович Летягин levipa@mail.ru

Рассмотрено применение ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы в терапии больных раком молочной железы и яичников. Особое внимание уделено таким препаратам, как олапариб и BSI-201. Отмечено, что появление препаратов подобного класса, безусловно, имеет большую перспективу в использовании и вселяет определенные надежды на оптимизацию лечебных мероприятий.

Ключевые слова: апоптоз, ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, олапариб, BSI-201

PARP inhibitors are a new area in the treatment of breast cancer

V.P. Letyagin

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

The paper considers the use of poly(ADP-ribose)-polymerase inhibitors in therapy for breast and ovarian cancer. Particular attention is given to drugs, such as olaparib and BSI-201. It is noted that the emergence of drugs of this class, of course, holds great promise for using remedial measures and gives certain hopes for their optimization.

Key words: apoptosis, poly(ADP-ribose)-polymerase inhibitors, olaparib and BSI-201

Углубленное изучение механизмов канцерогенеза и возможных путей воздействия на его этапы привело не только к появлению новых высокоэффективных препаратов, но и целого направления — так называемой молекулярно-направленной терапии. Создан ряд препаратов, воздействующих на рецепторы, малые синтетические молекулы, ингибиторы протеасом и циклооксигеназу-2 и способствующих увеличению результативности лечения многих неопластических процессов.

Пристальное внимание ученых уделяется возможностям влияния на такие ключевые клеточные механизмы, как апоптоз. Апоптоз — запрограммированная гибель клетки, возникающая в ответ на внешние или внутренние сигналы. Этот процесс характерен для нормального развития, но может быть и результатом ряда патологических процессов, например рака.

По современным представлениям, существует 2 основных пути апоптоза в клетке: митохондриальный и через рецепторы апоптоза. К последним относят семейство белков CD95 (Аро-1 или Fas) и фактор некроза опухоли.

Оба пути приводят к активации каспаз, основными свойствами которых являются реорганизация цитоскелета и распад клетки на апоптозные тельца. Одним из первых определенных «субстратов» для воз-

действия каспаз была поли(АДФ-рибоза)-полимераза (PARP) — фермент репарации разрушенной ДНК, расщепляемый каспазой-3. Наиболее изученной является PARP-1. Этот фермент играет многофункциональную роль во многих клеточных процессах, включая репликацию ДНК, репарацию, рекомбинацию, генную транскрипцию, клеточную пролиферацию и гибель. Благодаря своей роли в стабилизации генома PARP-1 функционирует как кофактор, препятствующий старению и подавляющий канцерогенез [1].

Поиск ингибиторов PARP проводился достаточно интенсивно еще в 80-х годах XX в. Первоначально полагали, что PARP-ингибиторы целесообразно использовать для лечения заболеваний, связанных с мутациями BRCA 1/2-ассоциированного рака молочной железы (РМЖ) и яичников (РЯ). Опухолевые клетки с дефектом гена BRCA 1, который имеет большое значение в системе репарации разрывов 2 цепей ДНК, имеют сильную зависимость от эффективной работы фермента PARP-1 и чувствительны к его ингибиторам. Воздействие данных веществ на опухолевую клетку с дефектом системы репарации ДНК приводит к апоптозу [2]. В докладе С. Hudis [3], сделанном на IV Конгрессе по раку молочной железы (февраль 2010 г., Париж), было отмечено, что ингибиторы PARP способны

повреждать не только опухолевые клетки, но также клетки с дисфункцией гена BRCA 1/2.

Однако оказалось, что данные препараты эффективны и при BRCA-отрицательном раке. Первое исследование, проведенное в группе, состоявшей из 45 больных с различными BRCA-отрицательными злокачественными опухолями, показало, что максимально переносимая доза препарата составляет 400 мг 2 раза в сутки. Второе исследование включало 53 пациентки с BRCA-отрицательным РЯ, большинство из которых получали препарат в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Из значимых побочных эффектов I или II степени чаще всего возникали тошнота и повышенная утомляемость. Противоопухолевый эффект зарегистрирован у 41% из 46 больных с BRCA-отрицательным РЯ, при этом у 11% пациенток достигнута стабилизация заболевания в течение как минимум 4 мес.

В настоящее время на стадии активного изучения находятся 2 лекарственных формы: олапариб и BSI-201 (инипариб). Эффективность первого препарата определяли в многоцентровом клиническом исследовании II фазы, в котором принимали участие больные резистентным РМЖ IIIb, c и IV стадий, получившие ранее ≥ 1 курса химиотерапии (ХТ). У всех пациенток был BRCA 1/2-опосредованный РМЖ. Результаты ИТТ-анализа (intention-to-treat analysis) продемонстрировали достаточно высокую эффективность олапариба: уровень ответа на терапию препаратом в дозе 400 мг 2 раза в сутки составил 41%, а при приеме его в дозе 100 мг 2 раза в сутки полный эффект был достигнут у 4%, частичный — у 37% больных. При этом безопасность препарата была признана высокой.

Среди других лекарственных форм ингибиторов PARP можно выделить препарат BSI-201, находящийся на сегодняшний день на стадии клинических испытаний. Представленные результаты свидетельствуют о том, что медиана общей выживаемости у пациенток, получавших BSI-201 (инипариб) в комбинации с химиотерапевтическими препаратами гемцитабином и карбоплатином, составила 12,3 мес по сравнению с 7,7 мес у принимавших только химиотерапевтические препараты.

При этом отмечалось снижение риска смерти на 43% (OP=0,57). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе применения BSI-201 (инипариб) составила 5,9 мес по сравнению с 3,6 мес в группе получавших ХТ (OP=0,59).

Кроме того, у 55,7% пациентов в группе применения BSI-201 (инипариб) наблюдался клинический ответ на терапию, определявшийся как полный или частичный, либо стабилизация заболевания продолжительностью не менее 6 мес по сравнению с 33,9% пациентов в группе получавших ХТ. В обеих группах не отмечено значимых различий с точки зрения нежелательных явлений. Самыми частыми тяжелыми (III или IV степени) нежелательными явлениями были нейтропения, тромбоцитопения, анемия, утомляемость, лейкопения и повышение уровня аланинаминотрансферазы. В исследовании принимали участие 123 женщины с тройным негативным РМЖ (ТНРМЖ).

Выделение молекулярных подтипов РМЖ стало проводиться не так давно. Это было обусловлено рядом обстоятельств, в частности связанных с неудовлетворительными результатами лечения больных, опухоли которых не содержали рецепторов к стероидным гормонам и не экспрессировали Her-2-рецептор. Подобная ситуация отмечалась в 15–20 % случаев РМЖ. При этом эти опухоли несколько отличает гистогенез. Такие опухоли относят к ТНРМЖ. Они характеризуются более неблагоприятным прогнозом, чем другие типы РМЖ. Женщинам с ТНРМЖ не показана гормональная терапия, например препаратом тамоксифен, или целенаправленная терапия герцептином, стандартом остается только ХТ. Следовательно, важным направлением исследовательской работы стал поиск новых стратегий, направленных на повышение эффективности химиотерапевтических препаратов для этой группы пациенток. В этом отношении на ингибиторы PARP возлагаются большие надежды.

Управлением по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA) было выдано разрешение на регистрацию инипариба для лечения ТНРМЖ в рамках процедуры ускоренного рассмотрения.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Пискунова Т.С., Юрова М.Н., Забежинский М.А., Анисимов В.А. Поли(АДФ-рибоза)-полимераза — связь с продолжительностью жизни и канцерогенезом. Успехи геронтол 2007;20(2):82–7.
2. Воскресенский Д.А. Клинико-морфологические особенности больных раком молочной железы с врожденной мутацией в гене CHEK 2. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008.
3. Hudis C. Материалы IV конгресса по раку молочной железы, февраль, 2010, Париж. Здоров Укр 2010; с.1–4.
4. Tentori L., Graziani G. Clonopotentiation by PARP inhibitors in cancer therapy. Pharmacol Res 2005;52(1):25–33.
5. Max S. Wicha. Development of «synthetic lethal» strategies to target BRCA 1-deficient breast cancer. Breast Cancer Res 2009;11(5):1–2.

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы I–IIa стадий в зависимости от основных прогностических факторов

Ю.В. Ефимкина, И.А. Гладиллина, М.А. Шабанов, М.И. Нечушкин, В.А. Уйманов

Отделение радиохирургии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Юлия Викторовна Ефимкина 0152@mail.ru

При анализе отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы I–IIa стадий в зависимости от основных прогностических факторов были выявлены неблагоприятные морфологические, достоверно влияющие на продолжительность жизни пациенток факторы: наличие опухолевой инвазии по невральным волокнам, некроз опухоли, раковые эмболы в лимфатических щелях и сосудах, сосудистая опухолевая инвазия.

Ключевые слова: рак молочной железы, органосохраняющее лечение, лучевая терапия, прогностические факторы

Comparative analysis of the long-term results of treatment in patients with Stages I–IIa breast cancer in relation to major prognostic factors

Yu.V. Efimkina, I.A. Gladilina, M.A. Shabanov, M.I. Nechushkin, V.A. Uimanov

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

The analysis of the long-term results of treatment in patients with Stages I–IIa breast cancer in relation to major prognostic factors revealed poor morphological factors that greatly influenced the lifespan of female patients, such as tumor invasion along the neural fibers, tumor necrosis, cancer emboli in the lymph gaps and vessels, vascular tumor invasion.

Key words: lbreast cancer, organ-saving treatment, radiotherapy, prognostic factors

В последние годы при I–II стадиях рака молочной железы (РМЖ) все большее распространение получают органосохраняющие операции (ОСО). Обоснованием для проведения подобных операций явились их преимущества в виде косметических, психологических и социальных моментов. Экономные хирургические вмешательства в сочетании с лучевой терапией (ЛТ), по мнению многих авторов, не уступают по эффективности операциям, выполняемым в более значительном объеме [1–5]. Применение ЛТ после ОСО играет большую роль в комплексном лечении РМЖ и позволяет снизить частоту развития местных рецидивов с 26–30,8 до 4,5–7,6%, а также добиться высоких показателей общей выживаемости — ОВ (5-летняя ОВ составила 87–92%) при хорошей социальной реабилитации и высоком косметическом эффекте [4].

С целью разработки индивидуальных программ лечения и определения прогноза заболевания у больных РМЖ в последние годы большое внимание уделяют исследованию прогностических факторов [3].

Цель исследования — анализ отдаленных результатов лечения больных РМЖ в зависимости от основных прогностических факторов.

Материалы и методы

Представлены материалы наблюдений 333 пациенток, получавших первичное лечение по поводу РМЖ I–IIa стадий в отделении радиохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 2000 по 2006 г. Возраст больных колебался в пределах от 24 до 79 лет, средний возраст составил 54 года. I стадия болезни выявлена у 169 (50,8%) пациенток, IIa стадия — у 164 (49,2%). В исследуемых группах преобладающей гистологической формой был инфильтративный протоковый рак ($n=182$; 54,7%), на втором месте — инфильтративный дольковый рак ($n=90$; 27%). Инфильтративный протоковый рак с преобладанием внутрипротокового компонента диагностирован у 11 (3,3%) пациенток. Редкие формы опухоли, такие как медулярный, слизистый, тубулярный и папиллярный рак, отмечены у 50 (15%) больных. Наличие неблагоприятных морфологических факторов прогноза (опухолевая инвазия по невральным волокнам, некроз опухоли, раковые эмболы в лимфатических щелях и сосудах, сосудистая опухолевая инвазия, положительные края резекции опухоли, II–III степени злокачественности опухоли) зафиксировано в 146 (43,8%) случаях.

Более половины больных ($n=209$; 62,8%) получили адъювантную химиотерапию (ХТ) по схемам FAC — фторурацил, адриабластин, циклофосфан ($n=126$; 37,9%) и CMF — циклофосфан, метотрексат, фторурацил ($n=83$; 24,9%). Гормональная терапия (ГТ) тамоксифеном проведена 318 (95,5%) пациенткам с положительным рецепторным статусом опухоли. Большинство больных ($n=145$; 43,5%) получили поли-ХТ (ПХТ) в среднем через 4 нед после хирургического лечения. Только в 64 (19,2%) случаях проведена отсроченная ПХТ. Всем больным на I этапе выполнена радикальная резекция молочной железы с последующим применением послеоперационной ЛТ и системной терапии. В зависимости от режима послеоперационной ЛТ пациентки были разделены на 3 группы:

- 1-я группа — больные, получившие стандартный режим ЛТ в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр 5 раз в неделю, 25 фракций, до суммарной очаговой дозы (СОД) 48–50 Гр ($n=91$; 23%).
- 2-я группа — пациентки, которым проводили ЛТ в ускоренном режиме фракционирования, РОД 3 Гр 5 раз в неделю, 13 фракций, СОД 48–50 Гр по изозффекту ($n=112$; 33,6%).
- 3-я группа — больные, которым была выполнена ЛТ в динамическом режиме фракционирования, РОД 5 Гр, 2 фракции, с последующим уменьшением РОД до 2,5 Гр 5 раз в неделю, 16–17 фракций, до СОД 46–50 Гр по изозффекту ($n=130$; 39%).

Результаты

Проанализированы результаты лечения 333 пациенток с РМЖ I–IIa стадий, перенесших ОСО в зависимости от основных прогностических факторов. При наблюдении за больными в течение ≥ 6 лет развитие локальных рецидивов установлено в 6 (1,8%) случаях. Рецидивы первичной опухоли выявлены только у пациенток 1-й и 3-й групп. Ни у одной больной 2-й группы с ускоренным режимом фракционирования локальных рецидивов не обнаружено. Возникновение рецидивов отмечено в сроки от 36 до 60 (в среднем через 51,8) мес. У 1 пациентки на фоне развития рецидива опухоли диагностированы отдаленные метастазы в легкие и кости. Четверо из этой группы больных имели сохранную менструальную функцию. Ни у одной из пациенток с локальными рецидивами не зарегистрировано поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ). Группе больных с положительными краями резекции дополнительно было проведено локальное облучение ложа опухоли (буст), СОД 15 Гр. Гистологическая структура опухолей у 6 пациенток с рецидивами соответствовала инфильтративному протоковому раку с наличием неблагоприятных морфологических факторов про-

гноза. Всем 6 больным по поводу рецидива рака была выполнена радикальная мастэктомия с проведением последующей системной терапии (в 2 случаях — ХТ и в 4 — ХТ + ГТ). При дальнейшем наблюдении 5 пациенток живы без прогрессирования заболевания и 1 умерла от прогрессирования процесса. Отдаленные метастазы диагностированы у 27 (8,1%) больных в сроки от 1 до 72 (в среднем через 30,8) мес. Отдаленные метастазы встречались преимущественно в костной системе ($n=12$; 3,6%), реже — в легких ($n=4$; 1,2%), наличие смешанных метастазов (в легкие, кости, печень и головной мозг) зафиксировано в 11 (3,3%) случаях. Все больные получили системную терапию (ХТ и/или ГТ), 12 пациенткам проведена ЛТ на метастатические очаги костной системы. Из 27 больных с отдаленными метастазами 17 (5,1%) умерли от прогрессирования заболевания в сроки от 36 до 72 мес, 10 (3%) — живы. Из 10 пациенток 4 (1,2%) живы с прогрессированием процесса и 6 (1,8%) наблюдаются в состоянии полной клинической ремиссии после проведения локальной ЛТ на костные метастазы и системной терапии. Ни у одной больной не выявлено метакронного рака или опухоли противоположной молочной железы. Таким образом, прогрессирование заболевания имело место у 32 (9,6%) пациенток. Время до прогрессирования заболевания составило $37,3 \pm 3,4$ (медиана — 36) мес (95% доверительный интервал — ДИ 1–72). Из этой группы пациенток живы 10. При наблюдении больных в течение ≥ 6 лет получены следующие данные: в состоянии полной клинической ремиссии находятся 305 (91,6%) пациенток, с признаками прогрессирования заболевания — 4 (1,2%), умерли от прогрессирования заболевания 17 (5,1%) и от развития сопутствующей патологии 7 (2,1%) больных.

Проанализированы отдаленные результаты лечения пациенток в зависимости от основных клинических и морфологических факторов прогноза. Изучено влияние возраста больных на частоту прогрессирования заболевания. Установлена достоверная разница частоты прогрессирования заболевания в возрастной группе 36–50 лет и старше ($p < 0,05$).

В группе пациенток с сохраненной менструальной функцией прогрессирование заболевания возникало достоверно чаще (15,3% случаев), чем в группе больных, находившихся в постменопаузальном периоде — 6,1% ($p < 0,05$). Прогрессирование заболевания не зависело от локализации первичной опухоли. Отмечена лишь небольшая, статистически не значимая разница в частоте прогрессирования заболевания при локализации опухоли в наружных (20,4%) и внутренних (25,7%)

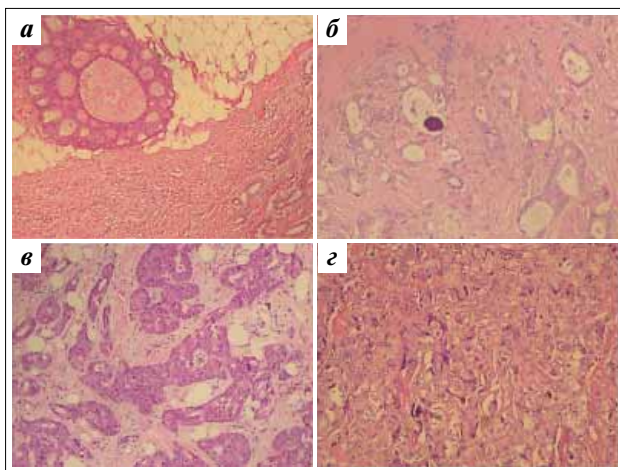


Рис. 1. Инфильтративный протоковый рак: а — I степень злокачественности с преобладанием внутрипротокового компонента; б — I степень злокачественности. Довольно хорошо сформированные железистоподобные структуры с микрокальцинатами; в — II степень злокачественности; г — III степень злокачественности. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$

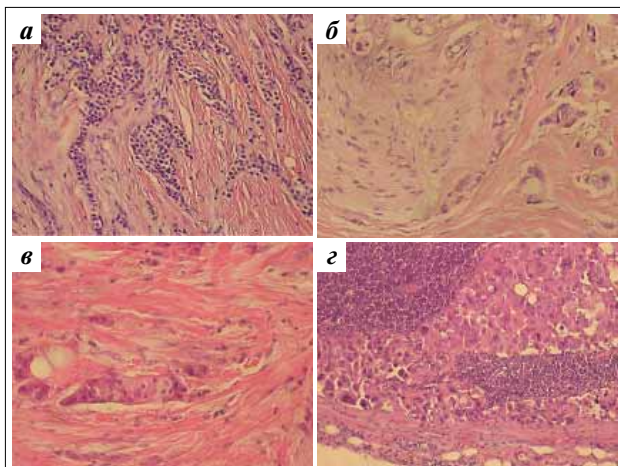


Рис. 2. Инвазия опухоли: а — инфильтративный протоковый рак; б — периневральная инвазия; в — лимфоваскулярная инвазия с эмболами из комплексов раковых клеток в сосудах; г — метастаз инфильтративного протокового рака в ЛУ. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$

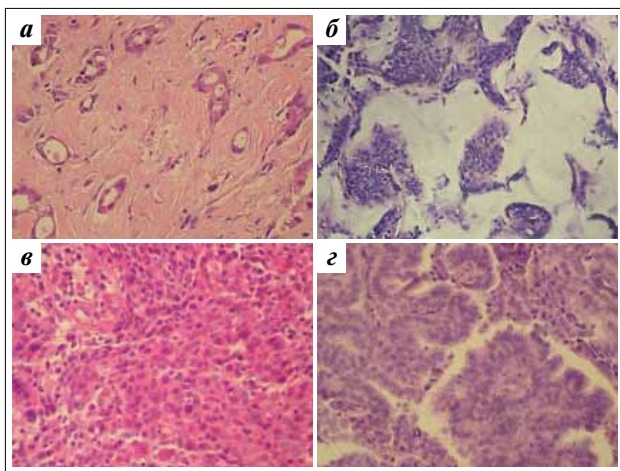


Рис. 3. Редкие формы опухоли: а — тубулярный, б — слизистый, в — медуллярный, г — папиллярный РМЖ. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$

квадрантах молочной железы. При оценке влияния символа Т на эффективность проведенного лечения установлено, что прогрессирование заболевания чаще возникало у больных с Т2- (13,2%), чем у пациенток с Т1- (7,9%) стадией ($p \geq 0,01$). Анализ частоты прогрессирования заболевания в зависимости от морфологического строения опухоли показал, что наибольшее число случаев неудач лечения наблюдалось при инфильтративном протоковом раке (11,5%) и при наличии внутрипротокового компонента опухоли (18,2%), что отражено на рис. 1. У больных с инфильтративным дольковым раком (рис. 2а) частота прогрессирования заболевания составила 5,6%, а при редких формах опухоли (рис. 3) — 8%. Прогрессирование болезни в 2 раза чаще возникало при инфильтративном протоковом, чем при дольковом раке ($p=0,076$).

При оценке влияния морфологических факторов на эффективность проведенного лечения наихудшие отдаленные результаты были зафиксированы у больных, имевших неблагоприятные морфологические факторы: сосудистую и периневральную опухолевую инвазию (рис. 2б), III степень злокачественности опухоли (рис. 1г), некроз опухоли, наличие раковых эмболов в лимфатических щелях и кровеносных сосудах (рис. 2в). При наличии данных факторов прогрессирование заболевания наступило у 20,5%, а при их отсутствии — у 1,1% пациенток ($p \leq 0,001$).

Нами проанализировано влияние отдельных неблагоприятных прогностических морфологических факторов на частоту прогрессирования заболевания. При наличии периневральной инвазии прогрессирование процесса наблюдалось в 87%, при отсутствии ее — в 3,9% случаев ($p=0,00001$). При сравнительном анализе групп пациенток установлено, что частота выявления прогрессирования в 2,5 раза выше у больных с наличием сосудистой инвазии относительно группы пациенток с отсутствием таковой (22,7% против 8,7%). Однако в связи с малочисленностью группы (22 больные с сосудистой инвазией) разница эта не является статистически достоверной. При сравнительной оценке пациенток с I (2,4%) и II (11,4%) степенями злокачественности опухоли наблюдалась достоверная разница у них частоты прогрессирования заболевания ($p=0,027$). При сравнении групп больных с I (2,4%) и III (23,1%) степенями злокачественности также можно отметить достоверный рост числа пациенток с прогрессированием заболевания ($p=0,004$). Наличие некроза опухоли явилось неблагоприятным фактором прогноза. Наибольшая частота прогрессирования заболевания зарегистрирована у больных с некрозом опухоли — 30,8% против 8,8% ($p=0,02$). При наличии раковых эмболов в лимфа-

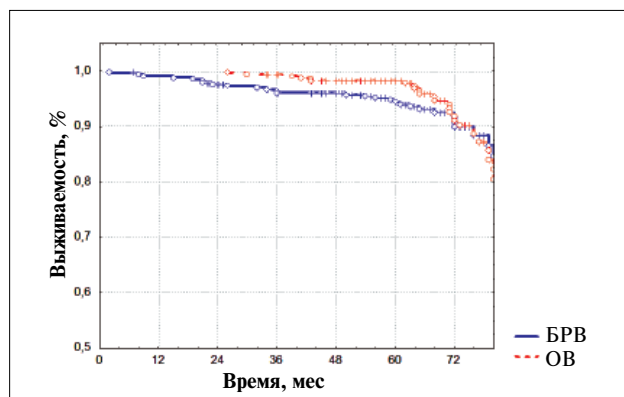


Рис. 4. ОВ и БРВ больных РМЖ I–IIa стадий после органосохраняющего лечения

тических щелях и кровеносных сосудах отмечено достоверное увеличение частоты прогрессирования заболевания – 26,1% против 5,3% ($p=0,001$).

Показатели 5-летней ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) больных составили 98,2 и 94,7% соответственно, 6-летней – 93,6 и 92,3% (рис. 4).

Также проанализированы показатели ОВ пациенток в зависимости от клинических и морфологических факторов прогноза. При анализе выживаемости, проведенном с учетом возраста пациенток, достоверных различий в показателях 5- и 6-летней ОВ не зарегистрировано. При проведении сравнительной оценки также не выявлено достоверных различий в показателях ОВ у больных в зависимости от их менопаузального статуса. Показатели 5-летней ОВ у пациенток, находившихся в периоде менопаузы, составили 98,5%, постменопаузы – 98,3% и пременопаузы – 98,9%. Не обнаружено и достоверных различий в показателях ОВ больных в зависимости от стадии заболевания. Отмечена лишь тенденция к увеличению показателей 5-летней ОВ пациенток с I стадией по сравнению с таковыми у больных со стадией IIa (99,3% против 96,9%). Не выявлено достоверных различий между группами пациенток в зависимости от символов T, N и локализации опухоли в молочной железе. При анализе влияния гистологического строения опухоли на отдаленные результаты лечения больных также не установлено статистически значимой разницы в показателях 5-летней ОВ.

В ходе осуществления оценки влияния неблагоприятных морфологических критериев на эффективность проведенного лечения отмечены наихудшие отдаленные результаты у больных, имевших неблагоприятные морфологические факторы прогноза. Так, при анализе пациенток в зависимости от основных прогностических факторов наблюдалась статистически значимая разница в показателях ОВ (90% против 98,2% ($p=0,00211$)). Данные представлены на рис. 5.

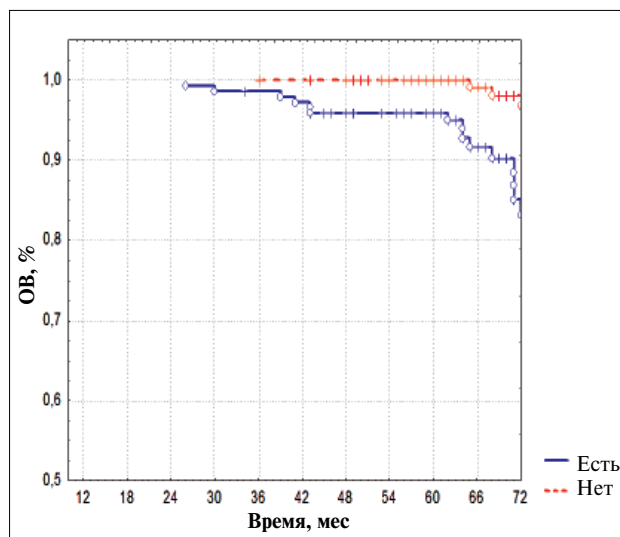


Рис. 5. ОВ больных РМЖ I–IIa стадий в зависимости от прогностических факторов ($p=0,00211$)

Нами также проанализировано влияние отдельных морфологических прогностических факторов на выживаемость больных. Зафиксировано достоверное снижение 5-летней ОВ у пациенток с наличием опухолевой инвазии по невральным волокнам (67,1% против 97,1%, $p=0,00001$), некроза опухоли (84,6% против 95,1%, $p=0,00022$), раковых эмболов в лимфатических щелях (87,6% против 96,4%, $p=0,005$), сосудистой инвазии опухоли (90,9% против 94,9%, $p=0,079$).

При наблюдении за больными поздние лучевые повреждения нормальных тканей выявлены в 99 (29,7%) случаях в сроки от 6 до 25 (в среднем 9,8) мес. Лучевые повреждения со стороны кожи зафиксированы в 55 (16,5%) наблюдениях: I степени – у 52 (15,6%), II – у 3 (0,9%) пациенток. Лучевые повреждения подкожной жировой клетчатки имели место у 35 (10,5%) больных: I степени – в 22 (6,6%), II – в 13 (3,6%) случаях. Лучевой пневмонит I степени диагностирован у 8 (2,4%) пациенток. Развитие лучевого перикардита I степени наблюдалось только у 1 (0,3%) больной с левосторонней локализацией опухоли при проведении послеоперационного облучения в режиме динамического фракционирования. Ни у одной пациентки не выявлено поздних лучевых повреждений III и IV степени.

У всех больных проводили оценку косметических результатов лечения. Прекрасный косметический результат диагностирован у 184 (55,2%), хороший – у 125 (37,5%), удовлетворительный – у 14 (4,2%) и плохой – у 10 (3%) пациенток.

Заключение

Таким образом, при анализе отдаленных результатов лечения больных РМЖ I–IIa стадий в зависимости от основных прогностических факторов были выяв-

лены неблагоприятные морфологические, достоверно влияющие на продолжительность жизни пациенток факторы: наличие опухолевой инвазии по невральным волокнам, некроз опухоли, раковые эмболы в лимфатических щелях и сосудах, сосудистая опухолевая инвазия.

При осуществлении сравнительной оценки показателей ОВ в зависимости от клинических и

морфологических факторов прогноза отмечена достоверная разница в кривых выживаемости при наличии неблагоприятных морфологических прогностических факторов, таких как опухолевая инвазия по невральным волокнам, некроз опухоли, раковые эмболы в лимфатических щелях и сосудах, сосудистая опухолевая инвазия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Летагин В.П. Практическая маммология. М., 2007; с. 106–15.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Вестн Рос онкол научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН 2008;15(2): 10–2, 24–6, 57–8, 63–4.
3. Давыдов М.И., Летагин В.П. Клиниче-

- ская маммология. М., 2010; с. 77–81.
4. Athow A.C., Gattuso J.M., Mokbel K. et al. Is radiotherapy needed after breast conservation for small invasive breast cancers? Special Issue: 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Breast Cancer Res Treat 2001;69(229). Abstr 149.

5. Fisher B., Anderson S., Redmond C.K. et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1995;333:1456–61.

Патология ребер после радикального лечения рака молочной железы

М.П. Вавилов, А.В. Мартыненко

Клиника РМАПО, Москва

Контакты: Александр Васильевич Мартыненко clinika_rmapo@inbox.ru

Впервые описано блокирование верхних ребер (в 64% случаев) у 136 больных верифицированным раком молочной железы, возникшее как осложнение хирургического и лучевого лечения. Представлены методики осуществления мануальной диагностики и лечения блокады ребер. Рассмотрены механизмы патогенеза реберной патологии с позиций защитной миофиксации плечелопаточного региона и thoracic outlet syndrome.

Ключевые слова: рак молочной железы, патология ребер, мануальная диагностика, лечение

Costal pathology after radical treatment for breast cancer

M.P. Vavilov, A.V. Martynenko

Clinic, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

This is the first description of upper rib block occurring as a complication due to surgical and radiation therapy in 64% of 136 patients with verified breast cancer. Procedures for manual diagnosis and treatment of costal block are outlined. The mechanisms responsible for the pathogenesis of costal pathology are considered in the context of protective myofixation of the humeroscapular region and thoracic outlet syndrome.

Key words: breast cancer, costal pathology, manual diagnosis, treatment

Введение

Среди осложнений и последствий радикального лечения рака молочной железы (РМЖ) лишь некоторые авторы выделяют патологию ребер, кото-

рую рассматривают то как «повышенную чувствительность передней грудной стенки» — предположительно за счет периостита ребер [1], то как «реберную боль» — в 13% случаев [2]. D.A. Marciewicz

и соавт. [3] сообщают о редких случаях переломов ребер, встречающихся у данной категории больных. M.B. Lund и соавт. [4] зафиксировали статистически значимое ($p < 0,05$) снижение форсированной жизненной емкости и объема форсированного выдоха (что, естественно, происходит при участии ребер), выявленное спустя 3 мес после проведения лучевой терапии (ЛТ). R. Fleck и соавт. [5] описаны случаи развития остеонекроза ключицы, грудины и ребер, связанные с проведением ЛТ, у пациенток с предшествующими РМЖ коллагеновыми сосудистыми заболеваниями.

У больных, перенесших радикальное лечение РМЖ, впервые нами была обнаружена своеобразная реберная патология, которая в мануальной медицине известна как блокада, или блокирование ребер, т.е. ограничение их подвижности. По нашим данным [6, 7], такая патология верхних ребер встречается на стороне проведенной радикальной мастэктомии (РМЭ) и дистанционной ЛТ (ДЛТ) как самостоятельно (изолированно), так и в сочетании со спазмом мышц плечелопаточного региона (ПЛР) и клиническими проявлениями сдавливания сосудисто-нервного пучка (СНП) в области верхней апертуры грудной клетки (ВАГК). Диагностика этого синдрома (thoracic outlet syndrome) основана на клиническом использовании провокационных компрессионных тестов, а также современных клинко-инструментальных методов [8], в том числе метода дуплексного сканирования [9].

Цель исследования — дать клиническую характеристику реберной патологии, возникшей у больных после проведения радикального лечения РМЖ, и показать при этом возможности мануальной терапии.

Материалы и методы

В исследование включены 136 больных РМЖ, получавших после общего клинко-инструментального и специального онкологического обследования хирургическое и химиолучевое лечение в клинике РМА-ПО в период с 2001 по 2006 г. Пациенткам были выполнены РМЭ (по Маддену — в 45%, Пейти — в 29%, Холстеду—Майеру — в 4,5% случаев) и секторальная резекция с подмышечной лимфодиссекцией (21,5%). У 74 больных лечение начинали с проведения ДЛТ, из них 49 пациенток получали предоперационное химиолучевое лечение.

Средний возраст больных составил $54 \pm 11,4$ года, большинство (90,1%) пациенток страдали РМЖ IIa—IIIb стадий, находились в периоде пре- и постменопаузы (72%), имели отягощенный гинекологический (78,7%) и аллергологический (42%) анамнез, дегенеративно-воспалительные заболевания позвоночника (шейный отдел — 44%, грудной отдел — 36% случаев).

В связи с малой осведомленностью онкологов о мануальной диагностике и лечении ниже приведено краткое описание соответствующих методик [10].

Исследование I ребра слева. Больная находится в положении сидя. Врач стоит сзади, локоть его правой руки располагается сверху на одноименном плечевом суставе пациентки, а правая кисть — на ее правой теменной области. Врач поворачивает голову больной вправо до появления напряжения с исследуемой стороны и наклоняет ее косо вперед влево, создавая сопротивление краем своего II пальца левой кисти в надключичной ямке над поперечно-реберным суставом I ребра. При блокировании это косое переднебоковое сгибательное движение ограничено по сравнению с таковым, осуществляемым на здоровой стороне, а иногда и болезненно.

Манипуляция деблокирования I ребра справа [10]. Больная сидит на кушетке спиной к врачу, который стоит сзади и дополнительно подпирает пациентку со здоровой стороны своей голенью и коленом. Голову пациентки врач слегка наклоняет и поворачивает в больную сторону. Краем II пальца своей руки врач на стороне лечения образует контакт над углом I ребра сверху, вплотную к шее. Легким давлением сверху врач добивается появления преднапряжения, а затем проводит толчок краем II пальца в каудальном направлении.

Самостоятельная мобилизация верхних ребер [6, 7]. Пациентка, сидя на стуле, опускает левую руку и располагает ее сзади, на сиденье стула. Другую кисть больная размещает на правой половине головы так, чтобы ее запястье находилось на скуле, ладонь — на виске, а пальцы — на темени.

Общая характеристика частоты случаев укорочения (спазмирования) мышц ПЛР у больных РМЖ после РМЭ ($n=136$)

№ п/п	Название мышцы		Число больных	
	латинское	русское	абс.	%
1	<i>m. subscapularis</i>	Подлопаточная	102	75
2	<i>m. pectoralis mayor</i>	Большая грудная	101	74
3	<i>m. scalenus anterior</i>	Передняя лестничная	98	72
4	<i>m. pectoralis minor</i>	Малая грудная	97	71
5	<i>m. supraspinatus</i>	Надостная	51	37,5
6	<i>m. deltoideus</i>	Дельтовидная	42	31
7	<i>m. levator scapule</i>	Мышца, поднимающая лопатку	30	22
8	<i>m. trapezius</i>	Трапециевидная	29	21
9	<i>m. infraspinatus</i>	Подостная	23	17
10	<i>m. biceps brachii</i>	Двуглавая мышца плеча	16	12

Мобилизация правого ребра. I фаза: пациентка переводит взгляд вправо, делает вдох и задерживает дыхание, а правой кистью в это время ритмично и повторно (15–20 раз) давит на голову против ее сопротивления. II фаза: больная отводит взгляд, медленно делает выдох и расслабляется. Упражнение необходимо повторить 3 раза и выполнять 2–3 раза в день.

Мобилизация левого ребра. I фаза: пациентка переводит взгляд вправо, делает вдох и задерживает дыхание, а головой во время вдоха ритмично и повторно (15–20 раз) давит на правую кисть против ее сопротивления. II фаза: больная отводит взгляд, медленно выдыхает и расслабляется. Упражнение рекомендуется повторить 3 раза и выполнять 2–3 раза в день.

Тестирование мышц ПЛР проводили согласно методам мануальной диагностики [10].

Статистическую обработку полученных данных с расчетами средних значений (M), стандартной ошибки (m), коэффициента корреляции Пирсона (r), доверительного коэффициента (t) и оценкой достоверности различий (p) осуществляли с помощью таблицы Стьюдента (программа SPSS). Статистически достоверными считали различия, уровень значимости которых соответствовал $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Блокада верхних ребер у 54 больных, осмотренных до начала лечения РМЖ, обнаружена в 13% случаев, а после проведения РМЭ и химиолучевого лечения – в 64% случаев ($p < 0,001$). Чаще всего на стороне операции отмечали возникновение блокады I (39% случаев), II и III одновременно (22%), II (12%), I и II одновременно (11%), III (8%), IV (6%) и III и IV ребер одновременно (2%).

Блокирование верхних ребер как клинический феномен было диагностировано нами наряду со спазмированием (укорочением) мышц ПЛР (см. таблицу) и одновременно с возникновением различных вариантов сдавления СНП в области ВАГК.

Из материалов таблицы видно, что наиболее часто (71–75% случаев) встречалось укорочение (спазмирование) подлопаточной, лестничных, большой и малой грудных мышц. Анатомо-топографическое расположение этих мышц почти совпадает с зоной РМЭ или с полями лучевого воздействия. Менее распространены были спазмы надостной, дельтовидной, мышцы, поднимающей лопатку, и верхней трети трапецевидной мышцы (21–37,5% наблюдений). Еще реже встречались спазмы подостной и двуглавой мышц плеча.

Благодаря проведенному корреляционному анализу мы смогли уточнить характер и степень взаимосвязи этих клинических проявлений син-

дрома ВАГК с блокированием ребер. В частности, были обнаружены положительные корреляционные связи частоты случаев возникновения блокады верхних ребер ($p < 0,05$) с частотой укорочения (спазмирования) лестничных ($r=0,43$), трапецевидной ($r=0,31$), надостной ($r=0,24$), подлопаточной ($r=0,22$) мышц, мышцы, поднимающей лопатку ($r=0,21$), малой ($r=0,18$) и большой грудной ($r=0,17$) мышц. Оказалось, что частота случаев развития блокад верхних ребер на стороне РМЭ зависит от локализации сдавления СНП в области ВАГК. Так, среди больных, у которых был диагностирован скаленус-синдром, блокада ребер имела место в 71,4%, при реберно-ключичном синдроме – в 60%, синдроме малой грудной мышцы – в 60% и синдроме чрезмерного отведения – в 57,3% наблюдений.

Интересными представляются данные корреляционного анализа взаимосвязи блокирования верхних ребер с результатами провокационных компрессионных проб на сдавление СНП в области ВАГК. В нашем исследовании блокирование верхних ребер достоверно чаще ($p < 0,05$) встречалось при наличии положительных результатов проб Адсона ($r=0,20$) и Ланге ($r=0,18$). Следует отметить, что проба Адсона считается патогномоничной для синдрома лестничных мышц, а положительная проба Ланге характерна для синдрома чрезмерного отведения. Наиболее часто блокирование верхних ребер сочеталось с двигательными нарушениями (с ограничением) отведения верхней конечности ($r=0,26$) и сгибания ($r=0,19$).

Согласно результатам проведенного корреляционного анализа материалов обследования обнаружены также слабые положительные корреляционные связи частоты развития блокад верхних ребер ($p < 0,05$) с частотой возникновения дегенеративно-воспалительных изменений позвоночника ($r=0,19$), заболеваний щитовидной железы ($r=0,22$), вегетативных ($r=0,21$), а также чувствительных ($r=0,23$) нарушений в ПЛР и верхней конечности.

По нашим наблюдениям, нередко появление боли в подключичной, подмышечной областях и области передней грудной стенки (на стороне операции и облучения) вызвано наличием блокады верхних ребер. При этом заблокированные ребра (на вдохе или выдохе) болезненны при ощупывании, при максимально глубоком вдохе или выдохе болезненность усиливается, межреберные промежутки выше или ниже заблокированного ребра – неодинаковой ширины. Обычно врач, не имеющий специальной подготовки по мануальной диагностике, не может выявить блокирования ребер и диагностирует это как болевой синдром, а в лучшем случае – как болезненность ребра или меж-

реберную невралгию. Однако после осуществления корректной диагностики и последующего деблокирования или мобилизации ребер реберная боль, как правило, исчезает, медикаментозное лечение не требуется, а больные чувствуют значительное облегчение. Ни в одном случае блокады верхних ребер, в отличие от данных других исследователей [1, 2], нами не было обнаружено реберного периостита. Наш опыт показал, что при нестабильности и возникновении повторных случаев блокирования верхних ребер показана также и самостоятельная мобилизация их после инструктажа и обучения больных [7].

Отчего же происходит блокада верхних ребер у больных, перенесших радикальное лечение РМЖ? Каковы патогенетические механизмы блокирования?

Во-первых, хотелось бы обратить внимание на результаты корреляционного анализа, которые свидетельствуют о том, что частота блокирования ребер связана со сдавливанием СНП в области ВАГК, а именно — с синдромами лестничных мышц и чрезмерного отведения (см. выше). В связи с этим укажем на высказанное нами ранее мнение [7] о том, что сдавление СНП в области ВАГК у больных, перенесших радикальное лечение РМЖ, происходит в результате защитной миофиксации передней грудной стенки и всего ПЛР в целом как защитный эффект, возникающий в ответ на проведение травматичной операции и предоперационного лучевого воздействия. Эта защитная миофиксация ПЛР, на наш взгляд, носит саногенный характер. Следовательно, с учетом того что блокирование в настоящее время рассматривается как рефлекторный феномен, обязательно связанный с мышечным спазмом [10], блокада ребер выглядит как закономерное следствие такой реакции.

Таким образом, после осуществления комплексного лечения РМЖ явления защитной миофиксации всего ПЛР, включая надключичную область (ВАГК), переднюю, боковую (подмышечная ямка) и заднюю грудные стенки, представляют, по нашему мнению, саногенную реакцию организма, обусловленную проведением хирургического вмешательства (РМЭ) и лучевого воздействия (до и/или после операции).

Следует отметить, что место сдавливания СНП при синдроме лестничных мышц анатомически расположено проксимальнее всех других, в частности, области ВАГК в так называемом лестничном треугольнике, который образуется между сухожилиями передней и средней лестничных мышц, прикрепленных к I ребру.

При реберно-ключичном синдроме место сдавливания СНП расположено дистальнее лестничного треугольника — между I ребром и ключицей. Еще

дистальнее и кзади располагается место сдавливания при синдромах малой грудной мышцы и чрезмерного отведения.

При сопоставлении полученных нами данных о частоте блокирования верхних ребер с пространственной локализацией сдавливания СНП и анатомо-топографической принадлежностью прикрепления мышц ВАГК к ее костным структурам необходимо отметить следующую зависимость: чем дистальнее располагается место компрессии СНП в области ВАГК, тем реже встречается блокада верхних ребер. Выявленная зависимость представляется неслучайной и отражает, на наш взгляд, существующие взаимоотношения между функцией и анатомией рассматриваемого региона.

Среди особенностей функциональной анатомии следует отметить, что в отличие от других 7 истинных ребер головка I ребра соединяется только с одним первым грудным позвонком (ThI), тогда как другие — с двумя. Кроме того, I ребро имеет *tuberculum m. scaleni anteriores*, к которому и прикрепляется эта мышца. К внутреннему краю этого ребра перед вышеупомянутым бугорком, а также к куполу плевры прикрепляется наименьшая лестничная мышца, которая встречается непостоянно (в 1/2–2/3 случаев) и только на одной стороне [10]. От костной и хрящевой части I ребра отходит подключичная мышца, которая, направляясь латерально и вверх, прикрепляется к нижней поверхности акромиальной части ключицы. К наружной поверхности II ребра прикрепляется задняя лестничная мышца. Наконец, от сухожильной дуги между I и II ребрами отходит передняя зубчатая мышца, тогда как в отличие от первых ребер она начинается непосредственно от наружной поверхности других нижележащих ребер (VII и VIII).

Перечисленными анатомо-физиологическими особенностями ВАГК и ПЛР можно объяснить высокую частоту возникновения случаев патологической нестабильности и блокирования верхних ребер, изолированных или сочетанных (попарно), в ответ на операционную травму и лучевое воздействие. В частности, становится понятным, почему при скаленус-синдроме нами выявлена самая высокая частота развития спазмов лестничных мышц (100% случаев) и блокады первых ребер (71,4%). Кроме того, predisposing фактором возникновения реберной патологии у больных, подвергшихся радикальному лечению РМЖ, также следует считать и индивидуальные особенности анатомического строения данного региона, представленные выше.

Как показали результаты исследования, еще одним фактором, обуславливающим блокирование верхних ребер, обнаруженное нами до начала лечения, может быть наличие сопутствующих

дегенеративно-воспалительных заболеваний позвоночника у отдельных пациенток с РМЖ. Все это свидетельствует о необходимости тщательного изучения анамнеза и проведения обследования с использованием методов мануальной медицины.

Выводы

При проведении целенаправленной мануальной диагностики у больных РМЖ, подвергшихся РМЭ, на стороне операции в 64% случаев зафиксировано блокирование верхних ребер, что может

являться самостоятельной или дополнительной причиной возникновения болевого синдрома в области передней грудной стенки после выполнения оперативного вмешательства. Устранение блокирования верхних ребер осуществляется с помощью применения несложных приемов мануальной терапии, а при повторных блокадах или нестабильности ребер — посредством их мобилизации с использованием постизометрической релаксации, которая может проводиться больными самостоятельно (после инструктажа и обучения).

ЛИТЕРАТУРА

1. Gerber L., Lampert M., Wood C. et al. Comparison of pain, motion, and edema after modified radical mastectomy vs. local excision with axillary dissection and irradiation. *Breast Cancer Res Treat* 1992;2:139–45.
2. McCormick B., Yahalom J., Cox L. et al. The patient's perception of her breast following radiation and limited surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1299–302.
3. Marciewicz D.A., Schultz D.J., Haas J.A. et al. The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conserving surgery and radiation therapy in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:661–88.
4. Lund M.B., Myhre K., Melson H. et al. The effect of pulmonary function on tangencial field technique in radiotherapy for carcinoma of the breast. *Br J Radiol* 1991;64:520.
5. Fleck R., McNeese M.D., Ellerbroek N.A. et al. Consequences of breast irradiation in patients with preexisting collagen vascular diseases. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:829–33.
6. Вавилов М.П., Кижаяев Е.В., Мартыненко А.В. Способ лечения постмастэктомического синдрома. Патент на изобретение № 2218142. Государственный реестр изобретений РФ 10.12.2003 г. с приоритетом от 28.03.2002 г. Бюллетень «Изобретения, полезные модели» РФ №34 от 10.12.2003 г.
7. Вавилов М.П. Мануальная терапия пострадиационно-мастэктомического синдрома. Под ред. Е.В. Кижаяева. М.: Медпрактика-М, 2006.
8. Cilliard J., Perez-Cousin M., Hachulla E. et al. Diagnosing thoracic outlet syndrome: contribution of provocative tests, ultrasonography, electrophysiology and helical computed tomography in 48 patients. *Chir Main* 2000;19(4):218–22.
9. Кусевич М.Н., Вавилов М.П., Кижаяев Е.В. Дуплексное сканирование в комплексной диагностике и оценке эффективности лечения у больных с пострадиационно-мастэктомическим синдромом (ПРМЭС). В сб.: Материалы XI Российского онкологического конгресса. М.: Клевер Принт, 2007.
10. Levit K. *Manuelle Medizin*. 6. Auflage. Leipzig: Johann Ambrosius Barth, 1992.

Таксаны в адъювантной и неоадъювантной терапии рака молочной железы

С.В. Лимарева

Отделение химиотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Светлана Викторовна Лимарева s-limareva@yandex.ru

В настоящее время таксаны (паклитаксел и доцетаксел) являются базовыми цитостатиками, применяющимися в лечении всех стадий рака молочной железы (РМЖ). Результаты проведенных и продолжающихся в настоящее время клинических исследований свидетельствуют о повышении эффективности лечения операбельного РМЖ при включении таксанов в режимы адъювантной и неоадъювантной химиотерапии и указывают на необходимость использования индивидуального подхода в зависимости от прогностических и предикторных факторов.

Ключевые слова: рак молочной железы, адъювантная химиотерапия, таксаны, паклитаксел, доцетаксел, объективный эффект, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость

Taxanes in adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer

S.V. Limareva

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

Taxanes (paclitaxel and docetaxel) are currently considered to be basic cytostatics in the treatment of all breast cancer (BC) stages. The results of conducted and ongoing clinical trials suggest that incorporation of taxanes into adjuvant and neoadjuvant chemotherapy regimens enhances the efficiency of treatment for operable BC and show it necessary to apply an individual approach depending on prognostic and predictive factors.

Key words: breast cancer, adjuvant chemotherapy, taxanes, objective effect, relapse-free and overall survival

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее часто встречающаяся форма злокачественных опухолей у женщин в экономически развитых странах. В 2006 г. зарегистрировано >1 млн новых случаев болезни, умерло от РМЖ 375 тыс. женщин. Совершенствование методов ранней диагностики и адъювантной терапии способствовало существенному улучшению результатов лечения больных ранним РМЖ, следствием чего является неуклонное, начиная с 90-х годов XX в., снижение смертности от этого заболевания в ряде западных стран. В отдельных прогностически благоприятных группах больных 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) достигает 98% [1].

Адъювантной терапией РМЖ принято считать комплекс дополнительных лечебных мероприятий, направленных на уничтожение микрометастазов после хирургического удаления первичного опухолевого очага. Подобный подход базируется на том, что даже после проведения эффективного локального лечения у многих пациенток со временем развивается метастатическое поражение, а успехи в развитии местного воздействия не уменьшают частоту появления отдаленных метастазов [2].

Цель адъювантной терапии — излечение больных при обеспечении долговременного качества их жизни, что осуществляется путем сохранения эффективной интенсивности доз лекарственных препаратов и использования всего арсенала средств сопроводительной терапии.

Согласно консенсусному решению, принятому в 2009 г. на Международной конференции по адъювантной терапии РМЖ, проходившей в Сан-Галлене, адъювантная системная терапия в случае инфильтративного РМЖ должна проводиться почти всем больным. Исключение могут составлять пациентки с сочетанием таких благоприятных факторов прогноза, как отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ), размер новообразования <1 см, низкая степень злокачественности, отсутствие инвазии сосудов, гиперэкспрессии Her-2/neu, возраст старше 35 лет [3].

Достижение максимального эффекта лекарственной терапии при минимальном токсическом воздействии возможно только путем индивидуализации терапии с учетом факторов, предсказывающих эффект лечения и прогноз течения заболевания. Прогностические факторы коррелируют с

выживаемостью независимо от лечения и используются для определения группы больных, нуждающихся в дополнительном системном лечении. Прогностические факторы условно можно разделить на 2 группы: к 1-й группе относят морфологические характеристики новообразования, ко 2-й — многочисленные и активно изучаемые молекулярные маркеры опухоли [4].

Морфологические факторы включают размер опухоли, тип ее роста (отграниченный, диффузный), число регионарных ЛУ, пораженных метастазами, гистологический тип новообразования, степень его злокачественности, наличие инвазии кровеносных и лимфатических сосудов опухолевыми клетками.

К молекулярным факторам относят митотический индекс, митозин, Ki-67, рецепторы эстрогенов и прогестерона, Her-2/neu, c-erb-B-2, uPA, PAI-2, VEGF, тимидинфосфорилазу, Bcl-2, p53.

Классификация молекулярных подтипов РМЖ постоянно развивается. В современной классификации [5] подчеркивается гетерогенность этого заболевания, обусловленная различным сочетанием тех или иных молекулярно-биологических маркеров, определяющих прогноз и выбор терапии при РМЖ (рис. 1).

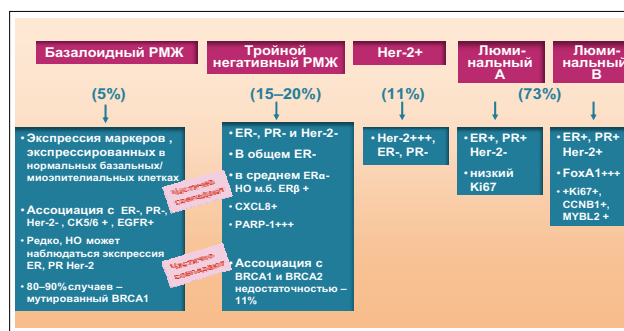


Рис. 1. Классификация РМЖ (постоянно развивается; характеристика базалоидного РМЖ и тройного негативного РМЖ (ТНРМЖ) является решающей)

Необходимость учета молекулярных подтипов РМЖ при выборе оптимального лекарственного лечения продиктована различной степенью чувствительности их к химиотерапии — ХТ (табл. 1).

Таблица 1. Эффективность антрациклиново-таксановых схем лечения

Молекулярный подтип опухоли	Частота полной регрессии, %
Базалоидный	45
Her-2(+)	45
Люминальный	6
Нормальный	0

Так, если после проведения предоперационной ХТ антрациклинами в комбинации с таксанами частота патоморфологически полной регрессии опухоли при базалоидном и Her-2(+)-фенотипе РМЖ составляет 45%, то при люминальном — только 6% [6]. Основной целью неоадьювантной ХТ по-прежнему является достижение полной патоморфологической регрессии опухоли, коррелирующей с наиболее высокими отдаленными результатами лечения. При отсутствии полной патоморфологической регрессии показатели 5-летней БРВ больных значительно хуже и варьируют при различных молекулярных фенотипах РМЖ. Показатели БРВ существенно более низкие при Her-2(+)- — без включения герцептина в адьювантное лечение — и базалоидном типах, чем при люминальном (рис. 2).

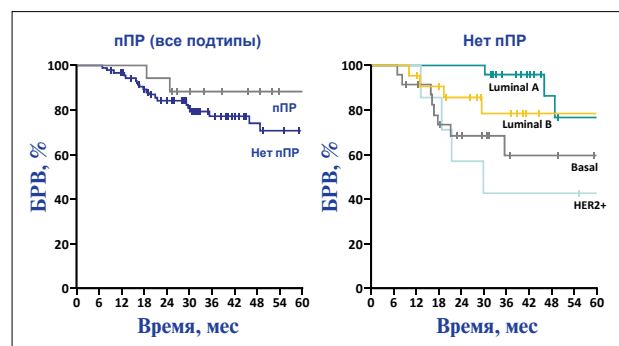


Рис. 2. Характеристика БРВ в зависимости от молекулярного подтипа (а) и патоморфологического ответа на поли-ХТ—ПХТ (б); nPP — полная патоморфологическая регрессия

История развития адьювантной ХТ РМЖ начинается с 1981 г. Проведение ХТ по схеме CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) сразу после хирургического лечения по сравнению с одним только хирургическим лечением позволяет увеличить выживаемость больных. Последующее введение в схемы адьювантной ХТ антрациклинов и таксанов способствовало дальнейшему повышению эффективности лечения в отношении как БРВ, так и общей выживаемости — ОВ (рис. 3).

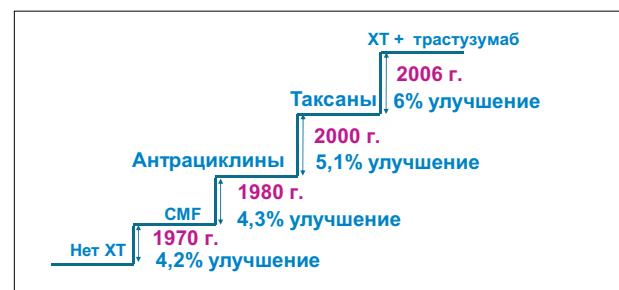


Рис. 3. Адьювантная ХТ и улучшение выживаемости в течение последних 40 лет

Отдаленные результаты адъювантного лечения продолжают улучшаться благодаря появлению новых цитостатиков и таргетных агентов, индивидуализации лечения с учетом морфологии, молекулярного подтипа опухоли, возраста и менструального статуса пациентки. В настоящее время лекарственная терапия играет ведущую роль в лечении больных операбельным РМЖ [7].

Результаты метаанализа рандомизированных исследований, проведенного EBCTCG (рис. 4) в 2005–2006 гг., свидетельствуют о том, что введение таксанов в режимы адъювантной ХТ способствовало снижению доли умерших от РМЖ с 36,4 (группа контроля без адъювантной ХТ) до 25,9% [8].

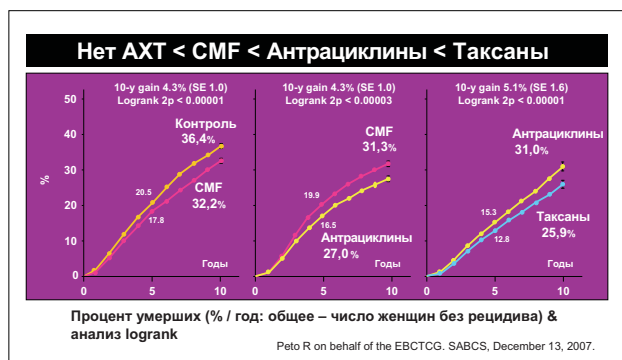


Рис. 4. Динамика выживаемости больных РМЖ, получивших адъювантную ХТ

С момента своего первоначального появления таксаны (доцетаксел и паклитаксел) стали ключевыми препаратами в лечении РМЖ.

Паклитаксел был получен в США из тихоокеанского тиса *Taxus brevifolia* в 1971 г. Доцетаксел, полусинтетический аналог, полученный из европейского тиса *Taxus baccata*, был разработан в 1986 г. Несмотря на принадлежность к одному классу соединений и одинаковый основной механизм действия, препараты различаются по происхождению, молекулярной фармакологии, фармакокинетике, активности и токсичности. Оба препарата обладают антиапоптотическим свойством. Доказана и клинически подтверждена неполная перекрестная резистентность к этим препаратам.

Имеются также различия в токсичности и лекарственном взаимодействии. При использовании паклитаксела отмечена более высокая частота возникновения миалгий и нейротоксичности. В то же время частота нейтропении выше в схемах с доцетакселом. Существуют различия и в кардиотоксичности: в отличие от доцетаксела при последовательном назначении паклитаксела и антрациклинов (доксорубицин/эпирубицин) выявлено увеличение кардиотоксичности.

В течение последнего десятилетия в терапии РМЖ интенсивно используют таксаны. После уста-

новления активности паклитаксела (19–44%) [9, 10] и доцетаксела (19–46%) [11–13] в случаях резистентности к антрациклам при метастатическом РМЖ (мРМЖ) были созданы комбинации антрациклинов с таксанами.

В рандомизированных сравнительных исследованиях III фазы показаны преимущество применения комбинаций антрациклинов с доцетакселом и преимущество или равная эффективность комбинаций антрациклинов с паклитакселом по сравнению с антрациклиновыми схемами без включения таксанов (табл. 2).

Таблица 2. Использование комбинаций антрациклинов с таксанами при мРМЖ в сравнительных исследованиях III фазы

Комбинация	Исследование, автор
С доцетакселом: AT > AC TAC > FAC ET > FEC AT > FAC	Nabholtz [10] Mackey Bonnetterre [11] Bontenbal
С паклитакселом: AP > FAC EP = EC AP = AC EP > FAC EP > EC	Jassem Luck, Carmichael EORTC, Biganzole Gennari Konecny

Полученные результаты продемонстрировали большую эффективность таксановых комбинаций и достоверное увеличение времени до прогрессирования [14].

По данным разных авторов [15–17], благодаря применению комбинаций паклитаксела с доксорубицином объективный эффект (ОЭ) удалось получить у 64–86% больных мРМЖ. Аналогичные данные (n=57, 88%) получены и при использовании комбинации доцетаксела с антрациклами [18–21].

Показательные результаты лечения мРМЖ легли в основу исследований по применению таксанов в составе адъювантных и неоадъювантных режимов.

Паклитаксел в адъювантной и неоадъювантной ХТ больных РМЖ

В настоящее время опубликованы результаты рандомизированных исследований, посвященных использованию паклитаксела в адъювантной и неоадъювантной ХТ пациенток с РМЖ (табл. 3).

Одно из первых исследований по применению паклитаксела в адъювантной ХТ было проведено в Онкологическом центре Слоун Кеттеринг (MSKCC). Исследование MSKCC включало 42 больные РМЖ с поражением ≥ 4 ЛУ. Все пациентки относились к группе повышенного риска. В послеоперационном периоде больные последовательно в течение 18 нед получали 3 курса доксорубицина в дозе 90 мг/м² 1 раз в 2 нед, затем 3 курса паклитаксела – 250 мг/м² (24-часовая инфузия, 1 раз в 2 нед), далее 3 курса ци-

Таблица 3. Результаты применения паклитаксела в адъювантной ХТ больных РМЖ

Исследование, автор	Рандомизация	Результаты
CALGB-9344 (n=3121)	AC × 4 и AC × 4 → P × 4	5-летние: при AC→P — снижение риска смерти на 13% (p=0,032), ОВ одинакова; при РЭ: БРВ — 65% для AC и 70% для AC→P (p=0,0023), ОВ — 77% для AC и 80% для A→CP (p=0,006)
NSABP B-28 (n=3060)	AC × 4 и AC × 4 → P	5-летние: БРВ 72% при AC и 76% при AC → P (p < 0,05), ОВ — 85% в обеих группах
M.D. Anderson (n=524)	FAC × 8 и P × 4 → FAC × 4	4-летняя БРВ одинакова — 81,5 и 85,2% (p=0,2)

Примечание. А — доксорубицин, С — циклофосфан, Р — паклитаксел, F-5 — 5-фторурацил, РЭ — рецепторы эстрогена.

клофосфамида в дозе 3000 мг/м² 1 раз в 2 нед на фоне приема гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в 3–10-й дни каждого из курсов лечения. Наблюдалась значительная, но потенциально приемлемая токсичность, чаще других побочных явлений возникали фебрильная нейтропения и анемия. Признаков развития застойной сердечной недостаточности, а также летальных исходов не было. За 4-летний период наблюдения выживаемость без признаков заболевания больных этой группы (в среднем имевших 8 пораженных ЛУ) составила 78% [22].

В дальнейшем в качестве альтернативной тактики изучали интенсификацию существующих режимов ХТ путем увеличения разовой дозы, дозовой интенсивности или последовательного применения схем и препаратов, не обладающих перекрестной резистентностью, таких как паклитаксел.

Следствием явилось исследование, выполненное Cancer and Leukemia Group B (CALGB 9344), в котором оценивали и увеличение дозы стандартной схемы ХТ с включением антрациклинов, и последовательное добавление паклитаксела. Было проведено сравнение 2 режимов адъювантного лечения, один из которых включал 4 цикла ХТ доксорубицином и циклофосфаном (АС), а другой — 4 цикла ХТ доксорубицином и циклофосфаном и 4 — таксолом в дозе 175 мг/м². Многофакторный анализ при медиане наблюдения 30 мес показал, что последовательное добавление паклитаксела к стандартному режиму АС значимо снижает относительный риск возникновения рецидива и смерти на 22 и 26% (p=0,0022 и 0,0065 соответственно). К 52 мес наблюдения отмечено снижение риска развития рецидива заболевания до 13% (p=0,032) и риска смерти до 14% (p=0,075) по сравнению с этими показателями в контрольной группе. При анализе выживаемости в популяции больных, получавших данный вид лечения (n=3121), было установлено, что добавление паклитаксела

способствовало повышению 5-летней БРВ (с 65 до 70%, p=0,0023) и ОВ (с 77 до 80%, p=0,006) только у пациенток с отрицательными рецепторами эстрогенов и/или прогестерона. При оценке применения различных доз доксорубицина выявлено, что повышение разовой дозы >60 мг/м² не влияет на БРВ — отношение рисков — ОР 0,98 (95% доверительный интервал — ДИ 0,8–1,18), p = 0,8). Профиль побочных эффектов у больных, получавших паклитаксел после АС, был сопоставим с таковым при моно-ХТ паклитакселем [23].

Сходные результаты получены и в аналогичном по дизайну исследовании NSABP-28 [24]. Пятилетняя БРВ составила 72% в контрольной группе и 76% — в группе больных, получавших паклитаксел (p=0,008), ОВ (85%) была одинаковой в обеих группах (85%).

В небольшом исследовании, проведенном в Онкологическом центре M.D. Anderson [25], сравнивали адъювантную терапию 8 циклами по схеме FAC (5-фторурацил, доксорубицин, циклофосфан) с послеоперационной ХТ, состоявшей из 4 циклов монотерапии паклитаксела с последующим применением 4 циклов по схеме FAC. Добавление паклитаксела позволило снизить риск развития рецидива на 26%, однако это не привело к увеличению выживаемости. Четырехлетняя БРВ была одинаковой в обеих группах (81,5% — P→FAC и 85,2% — P→FAC, p=0,2).

L. Gianni и соавт. [26] в 2009 г. представили результаты большого Европейского кооперированного исследования по лечению операбельного РМЖ (ECTO), целью которого была оценка преимущества при добавлении паклитаксела к антрациклинам в адъювантной и неоадъювантной ХТ. Пациентки с операбельным РМЖ (n=1355) путем рандомизации были разделены на 3 лечебные группы. Первая группа получала лечение по схеме — операция, затем адъювантно 4 цикла доксорубицина в дозе 75 мг/м² и последовательно 4 цикла CMF; 2-я группа — операция, затем 4 курса АТ (доксорубицин — 60 мг/м² + паклитаксел — 200 мг/м² — 3-часовая инфузия) и затем 4 курса CMF; в 3-й группе проводили неоадъювантную ХТ в режиме аналогичном для 2-й группы, а затем выполняли операцию. Все пациентки с гормонорецептор-положительными опухолями параллельно получали эндокринную терапию. После неоадъювантной ХТ частота полных патоморфологических регрессий составила 23,8%, больным этой группы чаще выполняли органосохраняющие операции, что не сопровождалось ростом частоты возникновения местных рецидивов.

Результаты продолжающихся исследований имеют чрезвычайно большое значение для определения роли и места паклитаксела в адъювантной ХТ РМЖ.

Эффективность применения герцептина при Her-2-положительном РМЖ уже не вызывает со-

мнений. Результаты одного из нескольких крупномасштабных исследований (HERA) по определению эффективности использования герцептина в качестве адъювантной терапии у женщин с Her-2-положительным РМЖ на ранних стадиях показали, что выживаемость без признаков заболевания была значительно больше у пациенток, которые в течение 1 года после адъювантной или неоадъювантной ХТ получали герцептин, чем у больных, получавших только адъювантную ХТ с включением таксанов (ОР 0,54) [27].

Комбинированный анализ двух аналогичных исследований — NCCTG9831 и NSABP-31 — продемонстрировал существенное увеличение ОВ (ОР 0,67) в группах пациенток, получавших герцептин в комбинации с 4 курсами паклитаксела после лечения доксорубицином и циклофосфаном с последующим продолжением терапии герцептином общей длительностью до 1 года, по сравнению с группой, получавшей только ХТ [28].

Снижение риска развития раннего рецидива приблизительно на 50%, выявленное в ходе всех этих исследований, способствовало тому, что герцептин стали широко применять в адъювантной терапии.

В настоящее время паклитаксел активно изучают в неоадъювантных (последовательных, уплотненных, еженедельных) режимах лечения РМЖ, однако полученные результаты неоднозначны.

Неоадъювантная (предоперационная) лекарственная терапия РМЖ направлена на уменьшение объема опухоли, размеров и числа пораженных ЛУ, достижение полного или частичного морфологического эффекта и увеличение возможности выполнения органосохраняющих операций при РМЖ.

В исследовании MDACC 94-002, включавшем 174 пациентки с операбельным РМЖ, сравнивали эффективность проведения 4 курсов неоадъювантной ХТ паклитакселем в дозе 175 мг/м² каждые 3 нед и 4 курсов FAC в стандартном режиме у больных первично-операбельным РМЖ. Частота достижения клинического ОЭ и полных патоморфологических регрессий была одинаковой в обеих группах, не было выявлено и статистически значимых различий в показателях БРВ при наблюдении в течение 48 мес. Несколько большему числу пациенток (в подгруппе, получавшей паклитаксел) были выполнены секторальная резекция и аксиллярная лимфодиссекция [29].

Использование паклитаксела в еженедельном режиме в течение 12 нед перед операцией способствовало увеличению частоты полных патоморфологических регрессий с 13,6 до 29% ($p < 0,01$) по сравнению со таковой при стандартном его введении 1 раз каждые 3 нед [30].

В мультицентровом рандомизированном исследовании, проведенном во Франции, сравнивали

эффективность неоадъювантного лечения по схеме АС — 4 курса со схемой АТ — 4 курса (доксорубицин в дозе 60 мг/м² + паклитаксел — 200 мг/м²) у 247 больных местно-распространенным РМЖ. ОЭ составил 66% в группе АС (полная патоморфологическая регрессия — 10%) и 83% в группе АТ (полная патоморфологическая регрессия — 16%). Хирургическое вмешательство удалось выполнить у 45 и 56% пациенток соответственно. Возникновение кардиотоксичности зафиксировано в 5 и 8% случаев в группах АС и АТ соответственно [31].

В исследовании AGO (n=678) [32] после рандомизации пациентки получали неоадъювантную ХТ по одной из схем: 1) 3 цикла монотерапии эпирубицином в дозе 150 мг/м² каждые 2 нед с поддержкой Г-КСФ с последующими 3 циклами монотерапии паклитакселем в дозе 250 мг/м² каждые 2 нед с поддержкой Г-КСФ; 2) 4 цикла по схеме эпирубицин — 90 мг/м² + паклитаксел — 175 мг/м² каждые 3 нед. После операции всем больным проводили 3 цикла адъювантной ХТ по схеме CMF. Полученные результаты показали статистически значимое преимущество использования последовательного интенсивного режима по сравнению со стандартной комбинацией: ОЭ наблюдался у 68 и 59% больных, полные патоморфологические регрессии — у 18 и 19% ($p=0,03$), доля органосохраняющих операций составила 61 и 50% ($p=0,016$).

На сегодняшний день проводят активное изучение безантрациклиновых неоадъювантных режимов лечения на основе паклитаксела. Так, X. Chen и соавт. [33] в 2010 г. представили результаты предоперационного применения паклитаксела в дозе 80 мг/м² в сочетании с карбоплатином АUC2 в еженедельном режиме у 107 пациенток, 85,2% из которых имели III стадию РМЖ. ОЭ был достигнут в 86,1% случаев, из них 32,4% — полная регрессия. Патоморфологический полный эффект после проведения 4 циклов лечения был получен у 19,4% больных. Случаи развития нейтропении III–IV степени зарегистрированы у 40,2% пациенток (у одной больной отмечена фебрильная нейтропения). Возникновение выраженных анемии и тромбоцитопении наблюдалось в 4,7 и 0,9% случаев; развития глубокой периферической полинейропатии не зарегистрировано. Авторы отмечают, что выраженный патоморфологический эффект имел место даже при таких прогностически неблагоприятных вариантах РМЖ, как рецептор-отрицательный (полная патоморфологическая регрессия — 32,6% при РЭ- и 30,6% — при рецепторах простегерона — РП-), тройной негативный (33,3%) и Her-2/neu-позитивный (40%).

По результатам II фазы исследования по изучению эффективности и безопасности применения схемы лапатиниб в дозе 1500 мг/сут в течение 14 дней, затем паклитаксел — 80 мг/м² на протяжении 12 нед в неоадъ-

ювантном режиме у 45 пациенток с гиперэкспрессией Her-2/neu(+) и EGFR(+/-), ОЭ составил 78,6% (патоморфологический полный эффект — 18,2%). Из осложнений отмечены диарея (III степени — в 55% случаев), сыпь, алоpecia и тошнота [34].

Доцетаксел в адъювантной и неоадъювантной ХТ РМЖ

В настоящее время на основании результатов проведенных клинических исследований убедительно доказано преимущество применения адъювантной терапии с включением доцетаксела в лечении больных РМЖ. Особое внимание заслуживают исследования BCIRG 001, BCIRG 005 и BCIRG 006. В международном исследовании III фазы (BCIRG 001) сравнивали 2 режима адъювантного лечения РМЖ (T1–3N1M0): доцетаксел + доксорубин + циклофосфан (TAC — 6 циклов) и 5-фторурацил + доксорубин + циклофосфан (FAC — 6 циклов). В исследование была включена 1491 больная. Стратификацию осуществляли по числу пораженных ЛУ. Пятилетняя выживаемость без признаков заболевания в группах TAC и FAC составила 75 и 68% ($p=0,010$), ОВ — 87 и 81% ($p=0,080$) соответственно. При этом риск развития рецидива снижался на 28%, а риск смерти — на 30%. Достоверное увеличение БРВ при использовании доцетаксела наблюдалось как при рецептор-положительных ($p=0,0076$), так и при рецептор-отрицательных ($p=0,0297$) опухолях, при Her-2-отрицательном ($p=0,046$) и Her-2-положительном ($p=0,0088$) рецепторном статусе (табл. 4) [35].

Таблица 4. BCIRG 001 — анализ 5-летней БРВ

Показатель	ОР TAC/FAC, %	<i>p</i>
Медиана ОВ	87/81	0,008
БРВ	75/68	0,0010
Число пораженных ЛУ:		
1–3	0,61	0,0009
≥4	0,83	0,17
Гормонорецепторный статус опухоли:		
положительный	0,72	0,0076
отрицательный	0,69	0,003
Статус Her-2/neu:		
положительный	0,6	0,0088
отрицательный	0,76	0,046

У пациенток с РМЖ без поражения ЛУ, но с высоким риском развития рецидива применение того же режима TAC было более эффективным по сравнению с FAC (исследование GEICAM 9805). В этом исследовании 5-летняя БРВ составила 91% против 86% ($p=0,02$), а ОВ — 97% против 95% ($p=0,27$) соответственно. Профилактическое применение Г-КСФ с первого курса ХТ по схеме TAC способствовало значительному сокраще-

нию частоты возникновения фебрильных нейтропений (с 24,6 до 6,5% соответственно, $p=0,0001$) [36].

Изучение использования доцетаксела в адъювантной терапии было продолжено в исследовании BCIRG 005, в котором оценивали эффективность применения 6 курсов TAC в сравнении с последовательным назначением в режиме 4 курса AC, затем 4 курса T (доцетаксел в дозе 100 мг/м²). В исследование были включены 3298 пациенток с метастатически измененными ЛУ (N+) и Her-2-отрицательными опухолями. Оба режима оказались равноэффективными: 5-летняя БРВ составила 78,9% в группе TAC и 78,6% в группе AC–T, ОВ — 88,9 и 88,1% соответственно. По эффективности режим AC–T не превзошел стандартный режим TAC, однако частота случаев развития фебрильной нейтропении была более низкой (8,5 и 17,9% соответственно) [37].

Последовательное назначение доцетаксела после применения антрациклинов изучено и в исследовании PACS01. Назначение 3 курсов доцетаксела в дозе 100 мг/м² после 3 курсов FEC достоверно превосходило 6 курсов режима FEC по показателям БРВ и ОВ и привело к 18% снижению частоты риска возникновения рецидива и 27% сокращению риска смерти у больных РМЖ с поражением ЛУ [38].

Следующей ступенью в изучении роли доцетаксела в адъювантном лечении РМЖ явились исследования по изучению безантрациклиновых схем. Больные ($n=1016$) с N(+) и N(-) с признаками высокого риска возникновения рецидива получали адъювантную терапию по одной из схем: 1-я группа — лечение по схеме AC; 2-я — по схеме TC. При сроке наблюдения 7 лет были доказаны преимущества использования безантрациклинового режима: 5-летняя БРВ в группе TC оказалась достоверно выше таковой в группе AC (85 и 79% соответственно, $p=0,018$); ОВ составила 88 и 84% соответственно ($p=0,045$) — исследование USO 9735 [39].

Разработке новых режимов безантрациклиновых схем адъювантной терапии у больных с гиперэкспрессией Her-2/neu посвящено крупное мультицентровое исследование BCIRG 006, включившее 3222 пациентки. Больные 1-й группы ($n=1073$) получали 4 курса AC, затем последовательно 4 курса доцетаксела (AC–T); пациенткам 2-й группы после 4 курсов терапии по схеме AC вводили доцетаксел в дозе 100 мг/м² (4 курса) с герцептином — в течение 1 года (AC–TH); в 3-й группе больным назначали 6 курсов комбинации доцетаксел + карбоплатин + герцептин — в течение 1 года (ТСН). При применении режимов AC–TH и ТСН отмечено снижение риска развития рецидива на 39% по сравнению с 33% при использовании AC–T. По окончании исследования были сделаны следующие выводы: использование герцептина в адъювантной терапии способствует улучшению выживаемости больных с гиперэкспрессией Her-2/neu в опухоли; благодаря применению безантрациклинового режима стало возможным

назначение герцептина в самом начале лечения в связи с отсутствием риска кумуляции кардиотоксичности, а также со снижением частоты возникновения случаев отдаленной токсичности (кардиотоксичность, индуцированные лейкозы) [40].

На данном этапе продолжается исследование по изучению роли применения авастина в комбинации с герцептином и последовательной ХТ антрациклинами и доцетакселом при локализованном (неoadъювантно) и местно-распространенном РМЖ III стадии (адъювантно) с гиперэкспрессией Her-2/neu. По предварительным данным (II фаза), полный патоморфологический эффект получен у 53% пациенток, при этом III степень кардиотоксичности (снижение фракции выброса левого желудочка) зарегистрирована у 2 из 73 больных [41].

Использование доцетаксела в неoadъювантных режимах также оказалось перспективным. Роль доцетаксела в предоперационной ХТ РМЖ была изучена абердинской группой исследователей (Шотландия) в исследовании TAX-301. Цель исследования — сравнение эффективности применения схем неoadъювантной (на основе доцетаксела) и стандартной (на основе антрациклинов) терапии у больных, ответивших на 4 цикла неoadъювантной терапии с включением антрациклинов. В исследование вошли 159 женщин. Всем больным на I этапе проводили 4 цикла ХТ по схеме CVAP (циклофосфан в дозе 1000 мг/м² + доксорубицин — 50 мг/м² + винкристин — 1,5 мг/м² + преднизолон — 40 мг на протяжении 5 дней). На II этапе пациенткам, у которых был получен ОЭ, согласно рандомизации назначали либо 4 цикла CVAP, либо 4 цикла доцетаксела (Т) по 100 мг/м²; больным, не ответившим на терапию CVAP, проводили лечение доцетакселом (4 цикла). Эффективность I этапа лечения составила 67% при 16% достижении полных ремиссий. Результаты II этапа лечения пациенток свидетельствуют о преимуществах проведения последовательного лечения с использованием доцетаксела (табл. 5).

Таблица 5. Результаты лечения больных РМЖ в исследовании TAX-301

Показатель	Схема терапии		p
	CVAP 8 курсов (n=50)	CVAP 4 курса → Т 4 курса (n=47)	
Морфологически подтвержденный полный эффект, %	15	31	0,06
Органосохраняющие операции	48	67	0,01
5-летняя выживаемость, %	78	97	0,04

Согласно полученным результатам частота полных патоморфологических регрессий опухоли, зафиксированная у больных, получавших доцетаксел, была в 2 раза выше, чем в группе пациенток, получивших 8 курсов по схеме CVAP. При анализе 5-летней выживаемости выявлено достоверное увеличение ее в группе больных, получавших CVAP + доцетаксел, причем 67% из них удалось выполнить органосохраняющие операции, в то время как при лечении только по схеме CVAP 6 курсов данный показатель составил 48% [42].

В ходе крупного международного исследования NSABP-B-27 оценивали влияние неoadъювантной терапии доцетакселом (Т — 100 мг/м² — 4 цикла) после проведения 4 циклов неoadъювантной терапии доксорубицином в дозе 60 мг/м² в сочетании с циклофосфаном — 600 мг/м² (АС) по сравнению с неoadъювантной терапией только по схеме АС на БРВ и ОВ. Результаты представлены в табл. 6.

Таблица 6. Неoadъювантная терапия доцетакселом (исследование NSABP-B-27)

Показатель, %	Схема терапии		p
	АС (n=1533; 1-я и 3-я группы)	АС → Т (n=722; 2-я группа)	
ОЭ	85,5	90,7	< 0,001
Полный эффект	40,1	63,6	< 0,001
Морфологически подтвержденный полный эффект	13,7	26,1	< 0,001
Гистологически подтвержденные негативные ЛУ	50,8	58,2	< 0,01
Органосохраняющие операции	61,6	63,7	0,33

Исследование NSABP-B-27 показало, что добавление доцетаксела к предоперационной ХТ АС приводит к статистически достоверному удвоению числа патоморфологически полных эффектов (с 13,7 до 26,1%), увеличению частоты достижения клинически полных эффектов (с 40 до 64%), уменьшению частоты выявления метастазов в ЛУ. Пятилетняя БРВ составила 71,1 и 70% для групп с пред- и послеоперационным назначением доцетаксела и 67,7% — для группы, принимавшей АС. В связи с недостаточным числом больных (<10 тыс.) разница не может считаться статистически достоверной [43].

По данным англо-кельтского исследования, у 363 пациенток, получавших 6 курсов неoadъювантной ХТ адриабластином в комбинации с доцетакселом, отмечено преимущество по сравнению с больными, которым были проведены 6 курсов АС. Клинический ОЭ достигнут у 70% больных по сравнению с 61% соответственно

($p=0,006$), из них полный патоморфологический эффект зарегистрирован в 20% случаев по сравнению с 17% — при использовании схемы АС ($p=0,61$) [44].

Результаты исследования GEPARUO, включившего 913 больных РМЖ (T2–3N0–2M0), продемонстрировали преимущество последовательного применения схем (АС — Т) по всем показателям эффективности лечения в сравнении с одновременным введением доксорубицина и доцетаксела. Особенно убедительной была частота полных патоморфологических регрессий, что дает надежду на улучшение отдаленных результатов лечения (табл. 7) [45]. Проведение в предоперационном периоде 6 курсов ХТ эпирубином в дозе 75 мг/м² в комбинации с доцетакселом — 75 мг/м² (ЕТ) у 292 пациенток с местно-распространенным РМЖ (I–III стадии) имело преимущество по ряду показателей по сравнению с назначением 3 курсов аналогичной ХТ. Получены убедительные данные: морфологически полные эффекты в группе 6-ЕТ наблюдались у 18,6% больных против 7,7% в группе 3 курсов ЕТ ($p=0,0045$) [46].

Таблица 7. Результаты исследования GEPARUO ($n=913$)

Показатель, %	Схема терапии		P
	А 50 + Т 75 4 курса, операция	АС 4 курса, Т 4 курса, операция	
ОЭ:			
пальпаторно	75,2	85	< 0,001
рентгенологически	68,6	78,6	
Морфологически полный эффект	7	14,3	< 0,001
Органосохраняющие операции	65,8	75,1	< 0,005

У больных РМЖ Her-2/neu(+++) также отмечена высокая эффективность использования комбинации доцетаксела с трастузумабом в неoadъювантном режи-

ме. Эти данные подтверждены многоцентровым японским исследованием, которое показало, что при общей клинической эффективности лечения, достигающей до 90%, достижение полных морфологических регрессий наблюдалось лишь у 21% пациенток [47].

Перспективы открываются в связи с появлением новых таксанов, таких как альбуминсвязанный паклитаксел абраксан (ABI-007), оказавшийся более безопасным и эффективным, чем стандартный паклитаксел, используемый при РМЖ. Абраксан позволяет повысить концентрацию паклитаксела в опухоли на 50%. Доза препарата составляет 260 мг/м², введение его занимает 30 мин, применения кортикостероидной премедикации не требуется, аллергических реакций при его использовании не наблюдалось. При лечении абраксаном отмечено меньшее число случаев развития нейтропении IV степени, однако частота и тяжесть нейтропатии значительно выше [48]. Есть ли перспективы применения абраксана в нео- и адъювантных режимах, покажут будущие исследования.

Таким образом, результаты проведенных и продолжающихся исследований свидетельствуют о повышении эффективности лечения операбельного РМЖ при включении таксанов в состав адъювантной и неoadъювантной ХТ.

Необходимо подчеркнуть, что выбор тактики лечения должен всегда зависеть от возраста, общего состояния, имеющихся симптомов и объективных данных, прогностических факторов (молекулярные подтипы), сопутствующих заболеваний и др. В зависимости от особенностей РМЖ и состояния пациентки таксаны можно назначать как в сочетании с антрациклинами (одновременно или последовательно), так и без них, в еженедельном и уплотненном режимах, в стандартных и высоких дозах, а также в комплексе с гормонотерапией, герцептином, лапатинибом, авастинном и другими химиопрепаратами и таргетными агентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Переводчикова Н.И., Портной С.М., Стенина М.Б., Анурова О.А. Гормонотерапия рака молочной железы. Пособие для врачей. М., 2010.
2. Высокая И.В., Летягин В.П., Абашин С.Ю., Погодина Е.М. Лечение ранних форм рака молочной железы. М., 2000.
3. Goldhirsch A., Ingle J., Gelber R. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. Ann Oncol 2009;20(8):1319–29.
4. Божок А.А., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и др. Факторы прогноза при раке молочной железы. Совр онкол 2005;7(1):4.
5. Blows F.M., Driver K.E., Schmidt M.K. et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. PLoS Med 2010;7(5):e100279.
6. Perou C., Eisen M., Hudes C. et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2009;406(6797): 747–52.
7. Горбунова В.А., Бесова Н.С. Значение таксанов в лечении рака молочной железы. Вopr онкол 2004;50(4).
8. Peto R. On behalf of the EBCTCG. SABCS, 2007.
9. Fourtziolas G., Athanassiades A., Giannakakis T. et al. A phase II study of paclitaxel in advanced breast cancer resistant to anthracyclines. Eur J Cancer 1996;2:47–51.
10. Nabholz J.M., Gelmon K., Bontenbal K. et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996;14:1558–67.
11. Bonnetterre J., Spielman M., Guastalla J.P. et al. Efficacy and safety of docetaxel in heavily pretreated advanced breast cancer patients: the French Compassionate USE Programme Experience. Eur J Cancer 1999;35(10):1431–9.
12. Krujtzter C., Verweij J., Schellens J. et al. Docetaxel in 253 previously treated patients

- with progressive locally advanced or metastatic breast cancer: results of a compassionate use program in the Netherlands. *Anti-Cancer Drugs* 2000;11(4):249–55.
13. Trandafir L., Chanine A., Spielman M. et al. Efficacy of taxotere in advanced breast cancer patients not eligible for further anthracyclines. *Proc ASCO* 1996; abstr 86.
 14. Поддубная И.В. Достижения современной химиотерапии. *Совр онкол* 2003;5(2):49–58.
 15. Gehl P., Boesgaard M., Paaske T. et al. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann Oncol* 1996;7:687–93.
 16. Schwartzmann G., Menke C.H., Calefi M. et al. Phase II trial of taxol, doxorubicin plus G-CSF in patients with metastatic breast cancer. *Proc ASCO* 1996;15:126; abstr 168.
 17. Spielmann M., Zelek E., Dieras V. et al. A phase II study of Taxol and Epi-doxorubicin as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast carcinoma. *Proc ASCO* 2000; abstr 411.
 18. Sparano J., O'Neill A., Shaefer P. et al. Phase II trial of doxorubicin and docetaxel plus granulocyte colony-stimulating factor in metastatic breast cancer: Eastern Cooperative Oncology Group study E1196. *J Clin Oncol* 2000;18:2369–77.
 19. Mavroudis D., Alexopoulos A., Ziras N. et al. Front-line treatment of advanced breast cancer with docetaxel and epirubicin: a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2000;11:1249–54.
 20. Viens P., Roche H., Kerbrat P. et al. Epirubicin – docetaxel combination in first-line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer: final results of a dose-finding and efficacy study. *Am J Clin Oncol* 2001;24:328–35.
 21. Milla-Santos A., Milla L., Rallo L. et al. High dose epirubicin plus docetaxel at standard dose with lenograstim support as first-line therapy in advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:138–42.
 22. Hudis S., Seidman A., Baselga L. et al. Sequential dose-dense doxorubicin, paclitaxel and cyclophosphamide for resectable high-risk breast cancer: feasibility and efficacy. *J Clin Oncol* 1999;17:93–100.
 23. Henderson I.C., Berry D.A., Demetri G.D. et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;21:976–83.
 24. Mamounas E.P. Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer. *Proc ASCO* 2003; abstr 12.
 25. Thomas E., Buzdar A., Theriault R. et al. Role of paclitaxel in adjuvant therapy of operable breast cancer: preliminary randomized clinical trial. *Proc ASCO* 2000;19:74; abstr 285.
 26. Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. First report of the European Cooperative Trial in operable breast cancer (ECTO): effects of primary systemic therapy (PST) on local regional disease. *Proc ASCO* 2002; abstr 132.
 27. Piccart-Gebbart M., Procter M. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in Her-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–72.
 28. Romond E., Perez E. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable Her-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
 29. Buzdar A.U. et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3412–7.
 30. Green M.C., Buzdar A.U., Smith T. et al. Weekly paclitaxel followed by FAC as primary systemic chemotherapy of operable breast cancer improves pathological complete remission rates when compared to every 3-week P therapy followed by FAC – final results of a prospective phase III randomized trial. *Proc. ASCO* 2002; abstr 135.
 31. Pouillart P., Fumoleau P. et al. Final results of a phase II randomized parallel study of doxorubicin/cyclophosphamide and doxorubicin/taxol as neoadjuvant treatment of local-regional breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3412–7.
 32. Untch M., Konecny G., Ditsch N. et al. Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomized AGO study. *Proc ASCO* 2002; abstr 133.
 33. Chen X., Nie X. et al. Weekly paclitaxel plus carboplatin is an effective nonanthracycline – containing regimen as neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:961–7.
 34. Boussen H., Cristofanilli M. et al. Phase II study to evaluate the efficacy of neoadjuvant lapatinib plus paclitaxel in patients with Inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;28:3248–55.
 35. Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al. TAC improve disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients: BCIRG 001: 55 months follow up. *SABCS* 2003; abstr 43.
 36. Martin M., Lluch A. et al. Effect of docetaxel-based adjuvant chemotherapy on disease-free survival in patients with high-risk node-negative breast cancer: results from the GEICAM 9805 trial. *ASCO* 2008; abstr 154.
 37. Eiermann W., Pienkowski T. et al. BCIR005 main efficacy analysis: a phase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC–T) in woman with Her-2/neu negative axillary lymph node positive early breast cancer. *SABCS* 2008; abstr 77.
 38. Roche H., Fumoleau P. et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5664–71.
 39. Jones S., Holmes F. et al. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant trial 9735: docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well-tolerated in woman 65 or older. *SABCS* 2007; abstr 17.
 40. Slamon D., Eiermann W. et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC–T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (TCH) in Her-2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *SABCS* 2006; abstr 52.
 41. Smith J., Buyse M. et al. Epirubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel plus trastuzumab and bevacizumab as neoadjuvant therapy for Her-2-positive locally advanced breast cancer or as adjuvant therapy for Her-2-positive pathologic stage III breast cancer: A phase II trial of the NSABP Foundation Research Group. *ASCO* 2010; abstr 580.
 42. Heys S., Sarkar T., Hutcheon A. Docetaxel as adjuvant and neoadjuvant treatment for patients with breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(10):2147–57.
 43. Bear H., Anderson S. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: Nationale Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019–27.
 44. Evans J., Yellowless A. et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel vs: an Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:2988–95.
 45. Minckwitz J.-M., Raab G. et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2676–85.
 46. Steger G., Galid A. et al. Pathological complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG – 14. *J Clin Oncol* 2007;25:2012–8.
 47. Семиглазов В.Ф. Перспективы лечения пациентов с Erb2 (Her-2)- позитивным раком молочной железы: клинические исследования. Материалы конференции «Белые ночи». СПб., 2008.
 48. Blum J.L., Beveridge R., Robert N. et al. ABI-007 nanoparticle paclitaxel: demonstration of anti-tumor activity in taxanes-refractory metastatic breast cancer. *Proc ASCO* 2003;22; abstr 64.

Влияние различных видов неoadъювантной химиотерапии на гормональный статус больных раком молочной железы

Ю.С. Сидоренко, О.И. Кит, А.Э. Лисутин, О.М. Семилеткин

ФГУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздравсоцразвития РФ, Ростов-на-Дону

Контакты: Юрий Сергеевич Сидоренко rnioi@list.ru

Цель исследования — изучение изменения гормонального баланса у больных раком молочной железы (РМЖ) под влиянием различных методов неoadъювантной химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные о 200 пациентках в возрасте от 30 до 65 лет с первичным РМЖ (стадии IIB—IIIA), проходивших лечение в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте в период с 2006 по 2009 г. До и после проведения неoadъювантной ХТ у больных РМЖ исследовали содержание стероидных гормонов эстрогенного, андрогенного и глюкокортикоидного ряда.

Результаты. При проведении неoadъювантной поли-ХТ на аутосредах уровень суммарных эстрогенов почти не изменился, фракции эстрона и эстриола также оставались стабильными. Некоторая тенденция к снижению зафиксирована лишь в отношении уровня эстрадиола. При проведении предоперационной системной поли-ХТ были зарегистрированы значительные изменения экскреции всех стероидных гормонов.

Значительные различия в зависимости от вида лекарственной терапии были обнаружены и в динамике уровня кортизола в крови.

Выводы. Проведение неoadъювантной ХТ на аутосредах приводит к снижению степени эстрогенизации организма больных независимо от возраста и фазы менструального цикла.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, уровни гормонов

Impact of various options of neoadjuvant chemotherapy on the hormonal status of patients with breast cancer

Yu.S. Sidorenko, O.I. Kit, A.E. Lisutin, O.M. Semiletkin

Rostov Cancer Research Institute, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Rostov-on-Don

Objective: to study hormone balance changes caused by various options of neoadjuvant chemotherapy (CT) in patients with breast cancer (BC).

Materials and methods. Data on 200 patients aged 30 to 65 years with primary BC (Stages IIB-III A), who had been treated at the Rostov Cancer Research Institute in 2006 to 2009, served as a material for the study. The levels of steroid hormones of the estrogenic, androgenic, and glucocorticoid series were studied before and after neoadjuvant CT.

Results. When neoadjuvant poly-CT (PCT) was performed on autotmedia, the levels of total estrogens were almost unchanged; the fractions of estrone and estriol also remained stable. Only estradiol levels were recorded to show a certain declining tendency.

There were considerable changes in the expression of all steroid hormones during preoperative systemic PCT.

According to the drug therapy option, significant differences were found in the time course of changes in blood cortisol levels.

Conclusion. Neoadjuvant CT on autotmedia results in diminished estrogenization irrespective of age and the phase of the menstrual cycle.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, levels

Введение

Неoadъювантная химиотерапия (ХТ) — одно из направлений в современном лечении рака молочной железы (РМЖ), которое стало широко внедряться с начала 80-х годов XX в. Схемы, применяемые для проведения неoadъювантной ХТ, разнообразны. Для повышения объективного эффекта при неoadъювантной ХТ одни исследователи предлагают использовать препараты платины и таксоиды [1], другие — высокодозные режимы [2], третьи — введение стволовых гемопоэтических клеток и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [3].

Ю.С. Сидоренко были предложены, разработаны и внедрены методы биотерапии с применением аутосред организма — крови, лимфы, плазмы — после экстракорпоральной их инкубации. Установлено, что инкубация цитостатика с аутосредой приводит к образованию качественно новых противоопухолевых соединений (химиопрепарат — форменный элемент, химиопрепарат — белок), что способствует значительному увеличению времени циркуляции химиопрепарата в крови, дополнительной его активации на поверхности клетки, усиливает биотрансформацию препарата и делает его более туморотропным [4, 5].

Цель исследования — изучение изменения гормонального баланса у больных РМЖ под влиянием различных методов неоадьювантной ХТ.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные о 200 пациентках в возрасте от 30 до 65 лет с первичным РМЖ (стадии IВ–IIА), проходивших лечение в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте в период с 2006 по 2009 г. Неоадьювантный лекарственный этап состоял из 2 курсов и включал один из 3 вариантов поли-ХТ (ПХТ) по схеме САР (цисплатин, доксорубин, циклофосфан): аутогемо- ($n=70$), аутоплазмо- ($n=60$) и системную ($n=70$) ПХТ (СПХТ). При неоадьювантной аутогемо-ХТ смесь аутокрови с цитостатиками вводили больным внутривенно капельно. Неоадьювантную аутоплазмо-ХТ проводили следующим образом: цитостатики по схеме в разовых дозах смешивали с аутоплазмой и вводили пациенткам в соответствующие дни лечения. Суммарная доза цитостатиков при всех вариантах лечения составила 80 мг/м² для доксорубина, 240 мг/м² — для цисплатина и 800 мг/м² — для циклофосфана.

До и после проведения неоадьювантной ХТ у больных РМЖ исследовали содержание стероидных гормонов эстрогенного, андрогенного и глюкокортикоидного ряда. В каждом конкретном случае было получено добровольное письменное согласие пациентки на проведение исследования.

В суточной моче определяли уровни следующих гормонов: дегидроэпиандростерон (ДЭА), андростерон, этиохоланолон [6], 11-ОН-17-КС, общие и свободные 17-оксикортикостероиды (17-ОКС) [7], кортизол, кортизон, тетрагидрокортизол (ТНФ), тетрагидрокортизон (ТНЕ) [8], эстрогены — эстрон, эстрадиол, эстриол [9]. С помощью радиоиммунных методов с использованием стандартных тест-наборов фирмы «CIS-BIO International» (Франция) определяли также содержание в крови кортизола и тестостерона. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью компьютерного пакета программы Statistica 6.0, при проведении оценки достоверности руководствовались t -критерием Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как показал анализ полученных данных, при проведении неоадьювантной ПХТ на аутосредах уровень суммарных эстрогенов почти не изменился, фракции эстрона и эстриола также оставались стабильными. Некоторая тенденция к снижению зафиксирована лишь в отношении уровня эстрадиола (табл. 1).

Таблица 1. Влияние предоперационной ПХТ на аутосредах на уровень экскреции стероидных гормонов у больных РМЖ

Показатель	Этап исследования	
	до лечения	после ПХТ
Эстрогены, нмоль/сут:		
эстрон	4,13±0,48	4,55±0,52
эстрадиол	2,35±0,18	1,96±0,21
эстриол	11,90±1,33	10,85±1,43
сумма	14,70±1,56	17,57±2,38
Андростерон, мкмоль/сут	3,12±0,32	4,73±0,53*
Этиохоланолон, мкмоль/сут	5,15±0,53	3,12±0,34*
17-КС (сумма), мкмоль/сут	24,85±2,52	25,71±3,20
ДЭА, мкмоль/сут	3,22±0,34	1,89±0,15*
11-ОН-17-КС, мкмоль/сут	2,63±0,28	5,01±0,53*
17-ОКС, мкмоль/сут:		
свободные	2,38±0,32	2,21±0,36
кортизол	0,45±0,05	0,53±0,06
кортизон	0,39±0,04	0,67±0,06*
ТНФ	0,78±0,08	1,88±0,17*
ТНЕ	1,32±0,14	2,46±0,20*
сумма	11,51±1,04	15,74±1,29*

Примечание. Здесь и в табл. 2: *достоверность различия показателей.

Применение ПХТ на аутосредах вызывало четкие сдвиги в равновесии андрогенных стероидов с преобладанием 5 α -метаболитов. Данное явление обусловлено одновременным возрастанием продукции андростерона (в среднем более чем на 50%) и падением уровня этиохоланолон (на 40%). С учетом того что образование андростерона и 5 α -дигидротестостерона инициирует один и тот же фермент, можно ожидать и повышения в организме уровня 5 α -дигидротестостерона. Об усилении продукции глюкокортикоидных гормонов под влиянием нео-ПХТ свидетельствовало не только увеличение суммарных 17-ОКС, но и отдельных их фракций — кортизона и тетрагидропроизводных. Отмечено также повышение экскреции 11-ОН-17-КС, являющихся, как известно, метаболитами глюкокортикоидов. На этом фоне уровень основного андрогенного гормона сетчатой зоны коры надпочечников — ДЭА — снизился почти вдвое.

При проведении предоперационной СПХТ были зарегистрированы значительные изменения экскреции всех стероидных гормонов. Прежде всего необходимо отметить снижение уровня эстрадиола в среднем на 1/3 от исходного (табл. 2). Фракции эстрона и эстриола при этом оставались стабильными. Помимо изменений, выявленных в спектре женских половых гормонов, наблюдалась также определенная динамика и со стороны андрогенных метаболитов. Под влиянием химиопрепаратов зафиксировано повышение уровня 11-ОН-17-КС при явном (более чем в 2 раза) снижении содержания 11-оксигенированных андрогенных метаболитов. Вследствие того что экскреция андростерона оставалась стабильной при одновре-

Таблица 2. Влияние СПХТ на уровень стероидных гормонов у больных РМЖ (n=70)

Показатель	Этап исследования	
	до лечения	после СПХТ
Эстрогены, нмоль/сут:		
эстрон	12,64±1,40	10,57±1,16
эстрадиол	8,75±0,81	5,95±0,56*
эстриол	17,26±1,79	18,2±2,38
сумма	38,33±3,85	33,43±3,01
Андростерон, мкмоль/сут	1,51±0,18	1,61±0,14
Этиохоланолон, мкмоль/сут	6,90±0,74	8,26±0,88*
17-КС (сумма), мкмоль/сут	19,25±0,88	26,71±2,84*
ДЭА, мкмоль/сут	1,86±0,14	2,52±0,21*
11-ОН-17-КС, мкмоль/сут	4,20±0,49	1,82±0,21*
17-ОКС, мкмоль/сут:		
свободные	1,40±0,14	1,20±0,11
кортизол	0,34±0,03	0,95±0,06*
кортизон	1,04±0,11	1,60±0,17*
ТНГ	6,36±0,7	1,93±0,20*
ТНЕ	7,53±0,92	2,24±0,28*
сумма	29,82±3,08	19,74±1,90*

менном увеличении уровня этиохоланолонa, соотношение между 5α- и 5β-формами андрогенных стероидов изменялось в пользу последних.

Эти данные косвенно свидетельствуют о повышении под влиянием СПХТ активности 5β-редуктазы по сравнению с 5α-редуктазой – ферментом, который инициирует не только образование андростерона, но и превращение тестостерона в 5α-дигидротестостерон, самый активный в метаболическом плане андрогенный гормон, способный оказывать антиканцерогенное действие непосредственно на клетки молочной железы.

Под влиянием СПХТ отмечена также тенденция к повышению уровня свободных, не связанных с глюкуроновой кислотой, форм глюкокортикоидных гормонов. На фоне сохранения стабильного уровня суммы 17-ОКС обнаружено замедление инактивации кортизола в печени и, как следствие этого, – повышение содержания свободного кортизола при одновременном снижении уровня его тетрагидропроизводных.

При анализе влияния неоадьювантной аутогемо-ХТ на глюкокортикоидную функцию надпочечников и андрогенные стероиды выявлены различия динамики выведения 17-ОКС в изучаемых группах. У больных, получавших аутогемо-ХТ, содержание 17-ОКС в моче оставалось на исходном уровне, не отличающемся от фонового (табл. 3).

У больных с неоаутоплазмо-ХТ, не имевших до начала лечения значимых сдвигов уровня 17-ОКС, после курса терапии он снизился в 1,4 раза. Системная ХТ практически не повлияла на фоновый уровень 17-ОКС, который после лечения по-прежнему оставался ниже нормального. В связи с тем что снижение уровня 17-ОКС происходило только при

Таблица 3. Динамика содержания стероидных гормонов у больных, получавших аутогемо-ХТ (n=70)

Показатель	Этап исследования	
	до лечения (фон)	после аутогемо-ХТ
Кортизол, нмоль/л	336,50±26,91*	232,11±24,86*
Тестостерон, нмоль/л	2,77±0,51*	1,84±0,21*
17-ОКС, мкмоль/сут	16,27±1,20	16,45±1,47
17-КС (сумма), мкмоль/сут:		
репродуктивный возраст	28,25±3,32	32,05±4,32
менопауза	32,03±2,64*	29,14±4,17
ДЭА, мкмоль/сут:		
репродуктивный возраст	5,44±1,24	4,25±1,37
менопауза	2,20±0,53	2,43±0,51
Андростерон, мкмоль/сут:		
репродуктивный возраст	7,69±1,08	7,50±1,28
менопауза	7,07±1,01	6,26±0,96
Этиохоланолон, мкмоль/сут:		
репродуктивный возраст	9,17±0,80	0,11±2,01
менопауза	11,70±0,76	10,89±1,64*
11 ОН-17-КС, мкмоль/сут:		
репродуктивный возраст	2,50±0,24	2,70±0,21
менопауза	2,76±0,39	3,13±0,45

Примечание. Здесь и в табл. 4–5: *изменения достоверны по сравнению с фоном ($p < 0,05$).

проведении аутоплазмо-ХТ, можно предполагать, что динамика содержания данных стероидов обусловлена способом введения химиопрепаратов на плазме крови (табл. 4).

Таблица 4. Динамика содержания стероидных гормонов у больных, получавших аутоплазмо-ХТ (n=60)

Показатель	Этап исследования	
	до лечения (фон)	после аутогемо-ХТ
Кортизол, нмоль/л	255,0±18,60	342,78±42,88*
Тестостерон, нмоль/л	4,60±1,06	4,21±1,26
17-ОКС, мкмоль/сут	19,09±2,34	13,29±1,55*
17-КС (сумма), мкмоль/сут:		
репродуктивный возраст	22,96±2,31	26,67±5,99
менопауза	29,94±3,31	30,92±4,34
ДЭА, мкмоль/сут:		
репродуктивный возраст	1,29±0,30	1,57±0,29
менопауза	2,92±0,74	2,42±0,57
Андростерон, мкмоль/сут:		
репродуктивный возраст	3,90±0,78	4,78±1,42
менопауза	7,17±0,92	6,37±0,98
Этиохоланолон, мкмоль/сут:		
репродуктивный возраст	9,26±1,39	9,88±2,65
менопауза	10,26±1,43	10,54±1,50

Значительные различия в зависимости от вида лекарственной терапии были обнаружены и в динамике уровня кортизола в крови. В то время как у пациенток, получавших системную ХТ, исходное содержание его не изменилось, при аутогемо-ХТ наблюдалось снижение повышенной фоновой концентрации кортизола до нормальной величины, а при аутоплазмо-ХТ, наоборот, оно возрастало в 1,3 раза относительно фонового уровня.

Таким образом, изменения концентрации кортизола обнаружены в обеих группах с ХТ на аутосредах, однако их противоположная направленность позволяет считать, что влияющие на нее факторы в той и другой группах различны. Что касается повышения содержания кортизола у больных, получавших аутоплазмо-ХТ, то причины этого могут определяться превалирующим влиянием на механизмы его образования и метаболизма способа введения химиопрепаратов на аутоплазме.

Выведение 17-КС под воздействием всех примененных разновидностей неоадьювантной лекарственной терапии у больных репродуктивного возраста и пациенток, находящихся в состоянии менопаузы, в основном изменяется незначительно (табл. 5).

В большинстве случаев выявленные небольшие количественные сдвиги как в суммарной экскреции данной группы стероидов, так и в их фракционном составе не имели статистически достоверного отличия от фоновых показателей, в связи с чем и после лечения у больных сохранились имевшиеся до его начала особенности функционирования коры надпочечников и метаболизма стероидных гормонов. Исключение составляли пациентки, находившиеся в состоянии менопаузы и получавшие СПХТ: в процессе лечения у них было зарегистрировано снижение уровня андростерона в 1,9 раза. Что касается содержания тестостерона, то его уровень у больных всех групп оставался значительно повышенным.

Выводы

Проведение неоадьювантной ХТ на аутосредах приводит к снижению степени эстрогенизации

Таблица 5. Динамика содержания стероидных гормонов у больных РМЖ, получавших СПХТ (n=70)

Показатель	Этап исследования	
	до лечения (фон)	после СПХТ
Кортизол, нмоль/л	339,44±48,82	338,0±55,17
Тестостерон, нмоль/л	2,29±0,53	3,12±1,24
17-ОКС, мкмоль/сут	14,29±1,79	11,80±1,26
17-КС (сумма), мкмоль/сут: репродуктивный возраст менопауза	30,12±3,58	33,76±2,98
	27,53±2,92	22,30±2,83
ДЭА, мкмоль/сут: репродуктивный возраст менопауза	2,14±0,46	1,92±0,38
	2,09±0,42	1,37±0,31
Андростерон, мкмоль/сут: репродуктивный возраст менопауза	8,11±1,45	8,53±1,17
	5,99±0,69	3,18±0,53*
Этиохоланолон, мкмоль/сут: репродуктивный возраст менопауза	10,13±1,129	10,56±1,21
	9,26±1,40	7,16±1,40
11 ОН-17-КС, мкмоль/сут: репродуктивный возраст менопауза	2,69±0,29	3,07±0,41
	2,89±0,45	2,13±0,46

организма больных вне зависимости от возраста и фазы менструального цикла. Это обусловлено сдвигами в равновесии андрогенных стероидов с преобладанием 5α-метаболитов (одновременное возрастание продукции андростерона в среднем более чем на 50% и падение этиохоланолона в среднем на 40%) и оказывает модулирующее влияние на глюкокортикоидную функцию надпочечников, проявляющееся в снижении повышенной фоновой концентрации кортизола.

ЛИТЕРАТУРА

- Горбунова В.А. Новые платиновые производные. В кн.: Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей. Под ред. В.А. Горбуновой. М., 1998; с. 9–24.
- Pinedo H.M., Honkoop A.H., Boven E. et al. Improved disease free survival (DFS) of patients with locally advanced breast cancer (LABC) using prolonged dose intensive neoadjuvant doxorubicin (A), cyclophosphamide (C) and GM-CSF. Proc ASCO 1996;15; abstr. 88.
- Ayash L.J., Elias P., Ibrahim J. et al. High dose multimodality therapy with autologous stem-cell support for stage IIIB breast carcinoma. J Clin Oncol 1998;6:1000.
- Сидоренко Ю.С., Бордошков Ю.Н. Нетрадиционные методы химиотерапии и механизмы действия. I съезд онкологов стран СНГ. Ч. II. М., 1996.
- Сидоренко Ю.С. Аутогемохимиотерапия. Ростов н/Д, 2002.
- Dingemans E., Huts Z., Hartor Kats S.L. Хроматографическое фракционирование нейтральных 17-кетостероидов мочи. J Chimic Endocrin Metab 1952;12(1):66.
- Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М., 2004; с. 724–7.
- Дружинина К.В. Хроматографическое разделение кортикостероидов мочи на тонком слое силикагеля КСК-2. Вopr мед хим 1965;11(4):81–7.
- Савченко О.Н., Степанов Г.С. Фракционное определение эстрогенов в моче небеременных женщин. Пробл эндокринологии 1966;(3):11–7.

Возможности улучшения скрининга рака молочной железы

И.В. Высоцкая

1-й МГМУ им. И.М. Сеченова

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая vysotskaya.irina@mail.ru

В статье рассмотрены актуальные вопросы совершенствования скрининговой программы по раку молочной железы (РМЖ), касающиеся создания мотиваций в женской популяции к активному обращению и регулярному обследованию у специалистов. Сформулированы первоочередные направления популяристической работы специалистов по ориентации женщин в проблеме РМЖ. Освещены роль и место методики самообследования молочных желез. Работа проведена в крупной популяционной выборке на базе двух московских компаний.

Ключевые слова: скрининг рака молочной железы, самообследование молочных желез, тематические тренинги, активная обращаемость

Possibilities to improve breast cancer screening

I.V. Vysotskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper considers the urgent problems of improving a breast cancer (BC) screening program, which are concerned with the motivation to be formed in a female population for actively seeking medical advice and for being regularly examined by specialists. The priorities of specialists' popularizing work on female orientation in the problem of BC are formulated. The role and place of procedures for doing breast self-examination are described. A screening has been in a large population sample in two Moscow companies.

Key words: breast cancer screening, breast self-examination, topic trainings, active referral rates

Скрининг заболевания — один из возможных путей решения проблемы. В мире уделяется большое внимание проведению полномасштабных скрининговых программ, направленных на раннее выявление различных патологий. Безусловно, это касается рака молочной железы (РМЖ), являющегося наиболее частым онкологическим заболеванием у женщин [1].

Скрининг включает массовое профилактическое обследование здорового контингента женщин, проводящееся с целью выявления наиболее ранней стадии заболевания и способствующее уменьшению смертности. Именно ранняя диагностика РМЖ является самой реальной перспективой в борьбе с этим заболеванием [2].

«Золотым стандартом» скрининга рака данной локализации в мире служит маммография, проведение которой позволяет снизить смертность на 30–50% [3].

В понятие качественного маммографического скрининга ВОЗ вкладывает соблюдение следующих принципов:

- наличие парка современного диагностического оборудования (комплексы для выполнения

стереотаксической биопсии непальпируемых опухолей, высокочувствительные ультразвуковые аппараты);

- активное участие в скрининге женского населения ($\geq 75\%$ популяции);

- направление на скрининг только здоровых, не предъявляющих жалоб женщин;

- возраст обследуемых 40–69 или 50–69 лет;

- наличие канцеррегистра — для учета показателей заболеваемости и смертности [4].

По данным А.М. Сдвижкова и соавт. [5], в период с 2004 по 2008 г. в Москве активный маммографический скрининг был проведен у 1 780 756 женщин. В 4189 (0,2%) случаях диагностирован РМЖ: 0 стадии — у 49 (1,2%), I — у 1512 (36,1%); II и III стадий — у 2349 (56,1%) и 279 (6,7%) пациенток соответственно.

Благодаря грамотно проведенному скринингу в Москве наметилась тенденция стабилизации показателя смертности от рака данной локализации: в 2005 г. — 44,2; 2006 г. — 43,8; 2007 г. — 44; 2008 г. — 45,2 случая на 100 тыс. женского населения.

В большинстве работ, посвященных вопросам скрининга, основное внимание уделено роли спе-

циалистов и техническому оснащению. Однако не менее важным является осознанное участие в программе населения. Именно поэтому чрезвычайно актуальными вопросами служат ориентация женского населения в проблеме, понимание ее важности, знание о факторах риска, возможных вариантах профилактики и методах диагностики заболевания.

Подобная практика, ставшая обычной в европейских странах (различные школы, тренинги на рабочих местах и др.), в России, к сожалению, не столь распространена.

Первые работы в этом направлении (РНЦ рентгенодиагностики при поддержке компании «Бионорика», программа компании AVON «Вместе против рака» и др.) убедительно продемонстрировали не просто необходимость, но и практические результаты.

В этом году тематические тренинги по профилактике рака молочной железы проводились российским региональным благотворительным общественным фондом «Качество жизни» при финансовой поддержке Bristol Myers Squibb Foundation в двух крупных компаниях: ФК «Уралсиб» и «L'Oreal».

Предварительно был проведен анализ социально-психологической готовности представительниц целевой группы к профилактике такого заболевания, как РМЖ. Наиболее существенные аспекты: сложившиеся отношения — исходные комплексы представлений и восприятия РМЖ и практикуемых методов его диагностики; структура основных факторов, побуждающих к прохождению регулярных клинических обследований; условия и барьеры для проведения диагностики и профилактики заболевания; востребованная информация о РМЖ и основные каналы информационного сопровождения профилактики.

В последующем проводилось анкетирование, касающееся результатов тренингов, где респонденты высказывали мнение о той информации и навыках, которые они получили и, самое главное, помогла ли им эта информация в формировании мотивации регулярного визита к специалистам и выполнения самообследования.

Ниже представлены результаты данного опроса, на основании которых возможно более точное планирование информационно-профилактической работы.

- Женщины имеют неточные представления о причинах возникновения РМЖ. К их числу они относят целый ряд факторов, не имеющих решающего значения в развитии этого заболевания, и недооценивают влияние других (рис. 1).

- Женщины имеют искаженное представление о симптомах РМЖ. Многие из них разделяют миф о том, что это заболевание сопровождается хорошо



Рис. 1. Причины возникновения РМЖ

различными симптомами. Такая позиция препятствует обращению к врачу на ранних стадиях заболевания (рис. 2).



Рис. 2. Проявления РМЖ

- Участницы опроса достаточно хорошо осведомлены лишь об основных приемах диагностики РМЖ. Уровень знаний о медицинских средствах диагностики можно определить лишь как средний. Примерно каждая 7-я респондентка ничего не знает и о таком способе предварительной диагностики, как самообследование (рис. 3).



Рис. 3. Основные методы диагностики РМЖ

В целом восприятие основных методов диагностики рака, используемых при медицинском обследовании молочной железы (МЖ), неоднозначно. Большая «продвинутость» в данном аспекте харак-

терна для респонденток, имеющих в своем окружении больных РМЖ: они явно лучше ориентируются в применяемых для диагностики методах, чем женщины, не контактировавшие с такими больными (рис. 4).

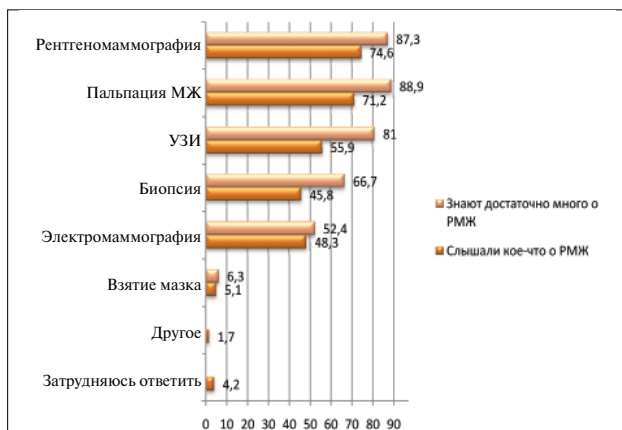


Рис. 4. Основные принципы диагностики РМЖ

• Главным препятствием для прохождения регулярных обследований, по мнению опрошенных, служит хронический дефицит времени. Следующий по значимости фактор нерегулярности диагностики — отсутствие обязательного регулярного обследования (диспансеризация) при обращении в медицинское учреждение (рис. 5).

Некоммуникабельность, непрофессионализм врачей, равно как и плохая техническая оснащен-

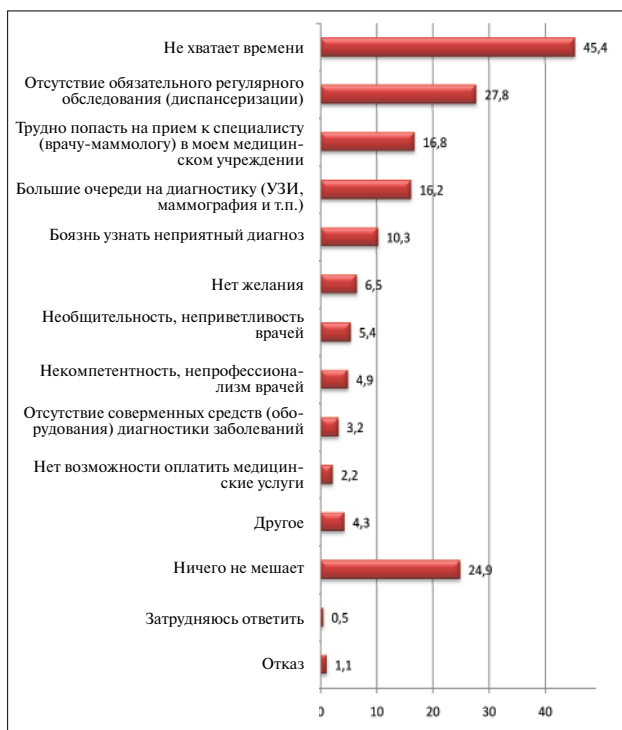


Рис. 5. Препятствия для прохождения регулярного обследования

ность лечебных учреждений, не находят фактического подтверждения и потому не являются реальными причинами отказа от обследования.

• Основные мотивации, побуждающие женщин обращаться в медицинское учреждение, отражены на рис. 6.



Рис. 6. Основные мотивации для прохождения обследования

Из представленного распределения следует, что самыми убедительными аргументами в пользу прохождения медицинского обследования МЖ являются рекомендации врачей-специалистов (не маммологов) — 77,8% женщин готовы последовать их совету и получить консультацию маммолога. Для 2/3 (65,9%) пациенток веским основанием для прохождения обследования может послужить наличие необычных ощущений в МЖ, включая сильные боли, реже (57,3%) — результаты самообследования.

Указанные 3 причины мотивации к прохождению медицинского обследования явно доминируют в списке прочих доводов. Это означает, что при принятии решения о прохождении диагностики женщины прежде всего или доверяют умозаключению других людей (советы врачей), или ориентируются на наличие собственных ощущений (явно выраженные боли и результаты самообследования). В то же время собственная рациональная оценка ситуации иногда оказывается малоубедительной даже, казалось бы, в очевидных случаях: достоверное попадание в группу риска развития РМЖ и фактическое проявление (не угроза — реальная болезнь) заболевания у человека (не случайного — близкого) в своем окружении часто не являются непреложными и логически безупречными аргументами для прохождения диагностической процедуры (не операции — обследования)!

• Основными мерами профилактики, по мнению женщин, служат обязательные ежегодные медицинские осмотры, которые облегчают пациентке решение вопроса прохождения ежегодных обследований. При этом в качестве средств информационной поддержки женщины называют также специальные занятия и тренинги, «горячую» телефонную линию и доступные печатные материалы,

чего, безусловно, нельзя добиться без общественной поддержки проведения профилактических мероприятий (рис. 7).

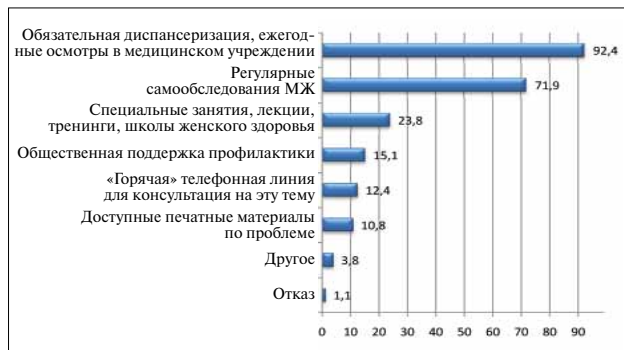


Рис. 7. Основные меры профилактики

Вторая важная составляющая профилактики — регулярное самообследование МЖ. Результаты, полученные при ответе на вопрос «Как часто Вы проводите самообследование молочных желез?», довольно своеобразны (рис. 8).

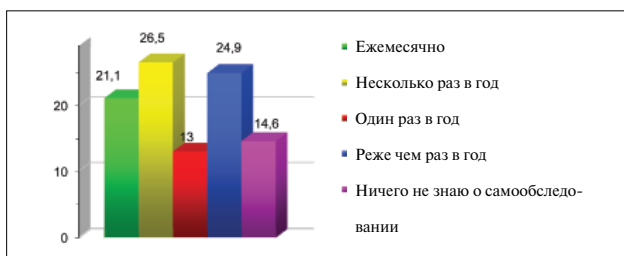


Рис. 8. Частота проведения самообследования МЖ

В среднем каждая 5-я (21,1%) из опрошенных пациенток проводит самообследование 1 раз в месяц, каждая 4-я (26,5%) — несколько раз в год и еще 13% — 1 раз в год. Таким образом, более половины (60,6%) респонденток выполняют необходимые процедуры не реже одного раза в год. Четверть (24,9%) участниц опроса самостоятельно обследуются редко, заведомо реже, чем раз в год. Более того, настораживает высокая статистическая доля (14,6%) тех, кто вообще ничего не слышал о практике самообследования — об этом заявила каждая 7-я респондентка! Данные показатели не вселяют оптимизма, поскольку методика может принести реальные плоды только при регулярном (1 раз в месяц) использовании, для чего в свое время она и была разработана.

Весьма неприглядную картину демонстрирует рис. 9: приведенные на нем данные свидетельствуют о неудовлетворительности частоты посещаемости специалистов в изученной популяции.

Особенно неприглядным является тот факт, что 16,8% женщин проходили обследование более 2 лет назад, а 3,8% опрошенных даже не мо-

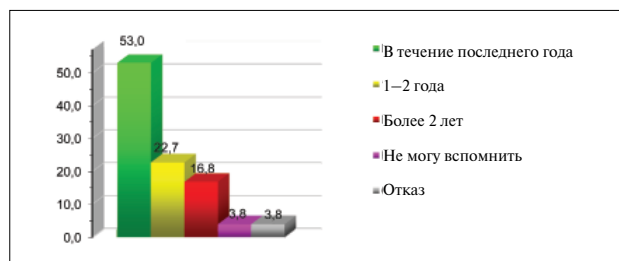


Рис. 9. Частота посещаемости специалистов

гут вспомнить, когда они в последний раз были у специалиста-маммолога.

Второй этап анкетирования проводили после окончания образовательной программы. Заслуживают внимания несколько пунктов анкеты. На вопрос «По окончании тренинга Вы вернулись на рабочее место и вскоре забыли о нем?» 17,6% опрошенных ответили утвердительно, 82,4% — высказались в пользу реальных действий (рис. 10).

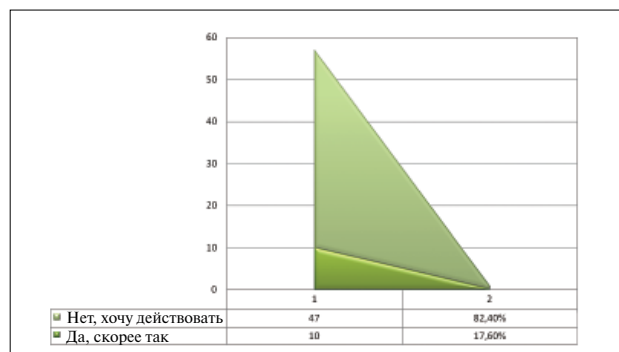


Рис. 10. Итоги образовательной программы

На вопрос, появилось ли у женщин в процессе тренинга реальное желание регулярного посещения маммолога, 98% опрошенных ответили утвердительно. Только 2% участниц затруднились с выбором однозначного ответа (рис. 11).

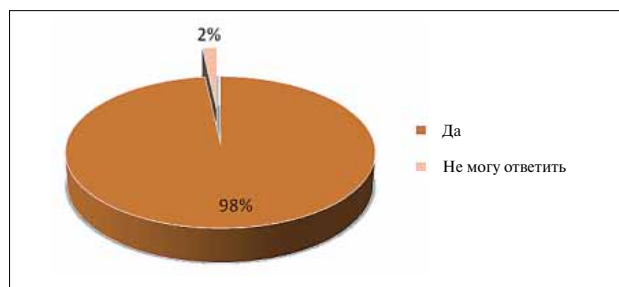


Рис. 11. Частота ответов на вопрос «Появилось ли у Вас в процессе тренинга реальное желание регулярного посещения маммолога?»

В отношении использования методики самообследования МЖ мнения респонденток не столь однозначны, хотя и схожи по тенденциям (рис. 12).

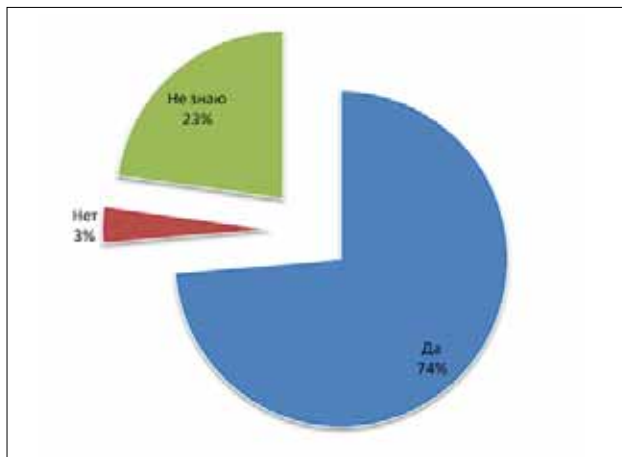


Рис. 12. Частота ответов на вопрос о необходимости применения методики регулярного самообследования МЖ

Основная масса женщин считают для себя необходимым регулярное использование методики самостоятельного обследования МЖ. В то же время неоднозначное отношение к самообследованию зафиксировано у 22% пациенток, принявших участие в программе.

Абсолютное единодушие высказано в вопросе о необходимости проведения подобной образова-

тельной программы тренингов: 100% опрошенных считают это не только положительным, но и совершенно необходимым моментом.

Выше были перечислены основные принципы осуществления успешного скрининга, один из которых заключается в создании у женщин мотивации к прохождению обследования. Проведенные тренинги убедительно показали, что при заинтересованном участии специалистов реализация этого принципа является вполне реальной. Более того, из ответов женщин становится понятно, что они прислушиваются к мнению специалистов, а проведение доверительной беседы по поводу заболевания может помочь многим в преодолении существующих барьеров к прохождению обследования. Как видно из результатов опроса, правильно расставленные специалистом акценты о важности проведения регулярного самообследования МЖ стали реальным руководством к действию для 74% женщин.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что только при ориентированности и адекватной информированности пациенток возможно полноценное осуществление всех перспектив, стоящих перед современной онкологической наукой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2009.
2. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака молочной железы. Образовательный курс ESMO. М., 2008; с. 5–17.
3. Корженкова Г.П. Современные под-

- ходы к комплексной лучевой диагностике рака молочной железы. Образовательный курс ESMO. М., 2008; с. 33–57.
4. Успехи клинической онкологии 2009: наиболее значимые достижения в лечении, профилактике и скрининге онкологических заболеваний. Сообщение

- Американского общества клинической онкологии. J Clin Oncol (русское издание) 2009;4(1):76–97.
5. Сдвижков А.М., Борисов В.И., Васильева И.Д. Материалы ежегодной научно-практической конференции «Белые Ночи». СПб., 2008; с. 70–2.

Статус генов рецептора эпидермального фактора роста и топоизомеразы II α в клетках тройного негативного рака молочной железы

Д.А. Карселадзе¹, И.В. Поддубная², А.И. Карселадзе³

¹ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; ²кафедра онкологии ГОУ ДПО РМАПО Росздрава;

³отдел патологической анатомии опухолей человека ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Дмитрий Аполлонович Карселадзе dima_karseladze@mail.ru

Приведены результаты изучения генов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и топоизомеразы II α (ТОП II α) у больных тройным негативным раком молочной железы (РМЖ). Выдвинуто предположение о том, что отсутствие амплификации гена EGFR может служить фактором благоприятного прогноза. Амплификация гена ТОП II α обычно встречается в опухолях, проявляющих чувствительность к химиотерапии с включением препаратов антрациклинового ряда. Изменение статуса указанных генов следует интерпретировать в контексте анеусомии хромосом 7 и 17, на которых они расположены. Не выявлено взаимосвязи между характером нарушений генов EGFR и ТОП II α и базалоидным фенотипом РМЖ.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы, топоизомераза II α , рецептор эпидермального фактора роста, анеусомия хромосом 7 и 17

The status of epidermal growth factor receptor and topoisomerase II α genes in triple-negative breast cancer cells

D.A. Karseladze¹, I.V. Poddubnaya², A.I. Karseladze³

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; ²Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russian Agency for Health Care; ³Department for Pathological Anatomy of Human Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives the results of studying the genes of epidermal growth factor receptor (EGFR) and topoisomerase II α (TOP II α) in patients with triple-negative breast cancer (BC). It is suggested that the lack of EGFR gene amplification might serve as a factor of good prognosis. TOP II α gene amplification usually occurs in the tumors responsive to chemotherapy including anthracycline drugs. The altered status of the above genes should be interpreted in the context of aneusomy of chromosomes 7 and 17, on which they are located. No association was found between the pattern of EGFR and TOP II α gene abnormalities and the basaloid phenotype of BC.

Key words: triple-negative breast cancer, topoisomerase II α , epidermal growth factor receptor, aneusomy of chromosomes 7 and 17

Введение

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), при котором опухолевые клетки не экспрессируют рецепторы эстрогенов и прогестерона и не содержат участки амплификации гена Her-2/neu, в последние годы привлекает внимание все более широких слоев исследователей в области как клинической, так и теоретической онкологии, и это неудивительно. Данный вариант рака молочной железы (РМЖ) помимо своеобразия клинического поведения и отсутствия чувствительности к традиционно применяемым схемам химиотерапии (ХТ) обладает рядом молекулярно-биологических особенностей, изучение которых привело к появлению многих плодотворно изучаемых гипотез, касающихся общих вопросов возникновения и развития злокачественного роста в молочной железе [1, 2].

С учетом своеобразия статуса гена Her-2/neu логичным казалось предположение о наличии возможных нарушений и в регуляции гена рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor — EGFR) Her-1, являющегося представителем одного семейства рецепторов с Her-2/neu, и гена топоизомеразы II α (ТОП II α), находящегося рядом с указанным геном на хромосоме 17.

EGFR (ErbB-1, Her-1 у человека) является рецептором клеточной поверхности для членов семейства эпидермального фактора роста (EGF), внеклеточных белковых лигандов. Это семейство представлено 4 тесно связанными тирозинкиназами: EGFR (ErbB-1), Her-2/c-neu (ErbB-2), Her-3 (ErbB-3) и Her-4 (ErbB-4).

Ген, кодирующий EGFR, локализуется на коротком плече 7-й хромосомы в локусе 7p12. При нали-

тии опухолевой патологии данный ген подвергается многообразным изменениям, в том числе амплификации и мутации в различных экзонах. Большинство авторов сходятся во мнении, что экспрессия EGFR у больных РМЖ выражается по-разному. R. Bhargava и соавт. [3] исследовали состояние гена EGFR и его продукта в клетках РМЖ с помощью иммуногистохимии у 175 больных. Амплификация гена и гиперэкспрессия продукта были выявлены в 6 и 7% случаев соответственно. При этом авторами не выявлено мутаций в экзонах 19 и 21, часто определяемых в раке легкого.

C. Kersting и соавт. [4] сопоставили различные сочетания числа копий гена EGFR с гиперэкспрессией его продукта и установили, что полной амплификации всех участков гена EGFR в РМЖ не происходит. Амплификация же определенных участков не всегда приводит к повышению количества продукта этого гена.

Общее мнение авторов из разных стран в целом сводится к тому, что гиперэкспрессия EGFR — отрицательный прогностический фактор, встречающийся в самых разнообразных группах: как у больных с непораженными лимфатическими узлами (ЛУ) [5], так и у пациенток в группе местнораспространенного РМЖ, получивших лечение антрациклинами. У больных с положительным статусом EGFR показатели 5-летней выживаемости были почти в 2 раза ниже, чем у пациенток с отрицательным статусом гена [6].

Взаимосвязь состояния гена EGFR и его продукта при ТНРМЖ рассмотрена во многих литературных источниках [7–11]. Результаты, полученные при исследовании EGFR, касаются как диагностики ТНРМЖ, так и возможности использования различных терапевтических подходов и установления прогноза. Все авторы подтверждают наличие гиперэкспрессии EGFR при ТНРМЖ [6, 8, 12]. Большинство исследователей считают, что гиперэкспрессия EGFR является прогностически неблагоприятным фактором [11, 12].

Ген Her-2/neu локализован на хромосоме 17, рядом расположен ген ТОП Па. Теоретически существует серьезное основание предполагать, что изменение структуры каждого из этих генов не может не оказывать взаимного влияния на их функцию. Данные V. Durbescq и соавт. [13], полученные ими при исследовании гена ТОП Па у 29 больных РМЖ, свидетельствуют о том, что существуют самые разнообразные сочетания статуса этих генов у каждой пациентки. В связи с тем что уровень высокой амплификации гена ТОП Па в метастатических очагах РМЖ сохраняется, сопоставление характеристик обоих генов может пролить свет на механизм прогрессирования опухоли и послужить основанием для составления индивидуального прогноза.

ДНК ТОП Па — энзим, который кодируется одноименным геном, находящимся на длинном плече 17-й хромосомы (17 q21–q22). Функция продукта этого гена — контроль и последующие изменения, происходящие в топологии молекулы ДНК в процессе транскрипции. Он задействован в таких процессах, как конденсация хромосом, разделение хроматид и смягчение явлений перекрута, возникающих при транскрипции и репликации. Существует 2 формы этого энзима. Ген, кодирующий α -форму, находится на хромосоме 17, α -форму — на хромосоме 3.

Наиболее пристальное внимание ученых привлекают изменения, происходящие при злокачественных новообразованиях человека, особенно изменения, связанные с ТОП Па. В литературе описано 2 типа изменений, возникающих в области этого гена — повышение числа его копий (амплификация) и потери различных участков (делеции) [14]. Наибольшее число исследований посвящено определению роли и значения нарушений функции гена при РМЖ. Основная направленность проводимых исследований — установление прогностического значения и роли ТОП Па в отношении чувствительности к ХТ РМЖ. До настоящего времени исследователи, за редким исключением, не придавали значения различным типам геномных нарушений в области гена ТОП Па. Имеются единичные работы, в которых предпринята попытка проанализировать прогноз при РМЖ отдельно для больных с делециями и амплификацией ТОП Па. Так, K. Park и соавт. [15] отметили более высокую частоту развития рецидивов и генерализации процесса у пациенток с делециями, чем у больных с амплификацией данного гена.

Большинство авторов стараются оценить значение нарушений в области гена ТОП Па в комплексе с состоянием гена Her-2. L. Usha и соавт. [16] установили, что делеция гена ТОП Па у пациенток с амплифицированным Her-2 имеет плохое прогностическое значение: у таких больных наблюдается резкое сокращение длительности безрецидивного периода. K.V. Nielsen и соавт. [17] обнаружили самые разнообразные сочетания обоих генов с помощью реакции флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Амплификация Her-2/neu с нормальным статусом ТОП Па выявлена у 15% пациенток. Одномоментная амплификация обоих генов определялась у 12% больных. Сочетание делеции ТОП Па и амплификации Her-2/neu зафиксировано в 8% случаев. У небольшой части больных имела место амплификация ТОП Па (4% случаев) или делеция (6%) без одновременного изменения гена Her-2/neu. Авторы не смогли предложить какой-либо обоснованной гипотезы относительно

взаимосвязи указанных генов [18]. Считается, что химиопрепараты определенной структуры, например эпирубицин, оказывают свое терапевтическое действие через ТОП IIa, посредством разрыва цепи ДНК, а при мутации BRCA-1 не происходит репарации молекулы ДНК, что способствует достижению более высокого эффекта применения химиопрепарата. У больных с амплификацией ТОП IIa и мутацией BRCA-1 отмечена более высокая чувствительность к лечению эпирубицином. A. Rody и соавт. [19] установили, что ТОП IIa как прогностический фактор имеет гораздо большее значение у пациенток с положительным статусом рецепторов эстрогена, чем в группе эстроген-отрицательных больных. Прогностическому значению ТОП IIa посвящено значительное число исследований. J.A. Sparano и соавт. [20] продемонстрировали, что повышенный риск развития рецидива РМЖ тесно связан с экспрессией ТОП IIa в клетках рака, однако прогностическое значение этого фактора в основном оценивается с позиции влияния статуса данного гена на чувствительность больных РМЖ к химиотерапевтическим препаратам, в частности к препаратам антрациклинового ряда [21]. Однако следует отметить, что при оценке состояния гена ТОП IIa необходимо проявлять осторожность, поскольку существуют определенные методические сложности. В частности, не всегда наблюдается параллелизм между результатами FISH-реакции и иммуногистохимическим определением продукта этого гена [22].

Цель исследования — изучение особенностей статуса генов EGFR и ТОП IIa в клетках ТНРМЖ и возможностей использования полученных данных в клинико-диагностическом аспекте.

Материалы и методы

В соответствии с общепринятой методикой было проведено исследование состояния генов EGFR и ТОП IIa с помощью FISH-реакции у 60 больных. Пациентки, у которых наблюдались выраженные признаки терапевтического патоморфоза после проведения им предоперационной ХТ, в исследование включены не были, поскольку резкие дистрофические изменения в ядрах могли привести к появлению артефактов при оценке результатов FISH-реакции.

Для установления нарушений в области гена EGFR использовали пробу LSI EGFR Dual Color Probe-Hyb Set фирмы «Abbott-Vysis». Состояние гена ТОП IIa оценивали с помощью пробы LSI TOP IIa SpectrumOrange / CEP 17 SpectrumGreen («Abbott-Vysis»).

Подготовку FISH-пробы осуществляли по общепринятой методике [23]. Оценка результатов

проводили с использованием флюоресцентного микроскопа Axioscop2Plus («Zeiss»).

Результаты

Результаты гибридизации пробы на ген EGFR (рис. 1а,б) имеют вид 2 зеленых (исходящих от центромеры хромосомы 7) и 2 красных сигналов, связанных с последовательностями нуклеотидов в области гена EGFR. Ядер с 3 сигналами в нормальной ткани молочной железы, эпидермисе кожного покрова органа или очагах пролиферативной фиброзно-кистозной болезни мы не наблюдали. Иногда встречались ядра с удвоенным числом сигналов (по 4 зеленых и красных). Появление подобных ядер можно объяснить наличием в S-фазе клеток с удвоением генетического материала перед делением клетки. Для подтверждения этого предположения в каждом конкретном наблюдении фиксировали признаки аналогичного типа удвоения сигналов в препаратах FISH-реакции на ген ТОП IIa той же больной.

Нами были сопоставлены результаты FISH-реакции, проведенной в различных микроскопических структурах РМЖ: клетках, выстилающих железы и кистозные полости, покрывающие сосочки, и солидных структурах. При этом внутриопухолевой гетерогенности, по результатам гибридизации, не обнаружено. Общая тенденция изменений числа центромерных сигналов и состояния гена EGFR была однотипной в самых разнообразных структурах в пределах одной и той же опухоли.

Абсолютно нормальный характер результатов FISH-реакции отмечен у 10 больных. Пациентки данной группы имели следующие клинико-морфологические параметры. За исключением 1 больной никто из них не получал предоперационной терапии. Микроскопическая структура опухолей у 9 пациенток соответствовала протоковому раку различной степени дифференцировки, у 1 больной опухоль имела строение медуллярного рака. Базалоидный иммунофенотип определялся в 4 случаях. У 6 пациенток отсутствовали нарушения в области гена ТОП IIa или анеусомия хромосомы 17. У остальных 3 больных выявлена моносомия, а у 1 пациентки — полисомия хромосомы 17.

Частота амплификации гена EGFR в нашем исследовании невысока. Если принять за амплификацию наличие >4 лишних сигналов гена по сравнению с числом центромерных (рис. 1в), то таких больных было 3. Все они ранее не получали лечения. Микроскопическая структура их опухолей соответствовала солидному недифференцированному раку с выраженным полиморфизмом опухолевых клеток. У 1 из этих пациенток был установлен базалоидный иммунофенотип, у 1 — экспрессия

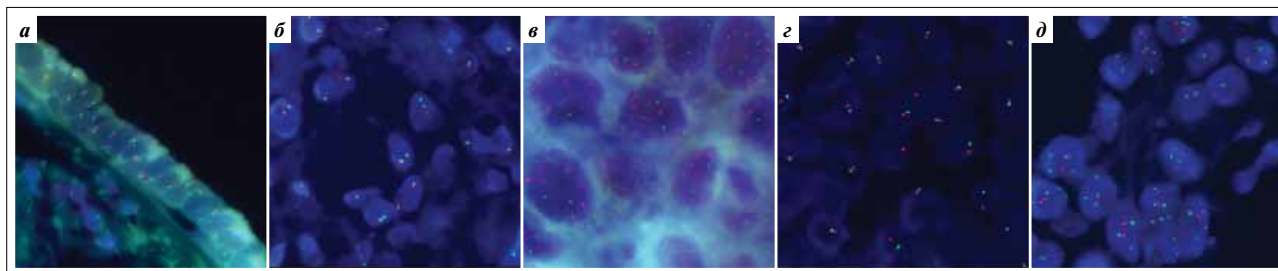


Рис. 1. Состояние гена EGFR и хромосомы 7 в ТНРМЖ: а — нормальное соотношение гена EGFR и центромеры хромосомы 7 в выстилке кисты; б — нормальное соотношение гена EGFR и центромеры хромосомы 7 в клетках рака; в — амплификация гена EGFR; з — моносомия хромосомы 7; д — полисомия хромосомы 7

продукта гена ПТЕН и еще у 1 — моносомия хромосомы 17.

Наряду с больными, имеющими такое резкое преобладание копий гена EGFR, встречались и пациентки ($n=4$), в опухоли которых определялись клетки, содержащие до 3 лишних копий данного гена. Две больные из этой группы получили предоперационную ХТ, что сопровождалось возникновением слабовыраженных признаков терапевтического патоморфоза. У всех пациенток данной группы опухоли имели строение протокового рака, в 2 случаях — со слабоположительными маркерами базалоидного иммунофенотипа. У 3 больных была выявлена полисомия хромосомы 17, у 1 — на фоне наличия полисомных ядер еще и делеция гена ТОП Па.

Отдельно учитывали клетки с полисомными ядрами, т.е. с сочетанным увеличением как числа копий гена EGFR, так и числа копий самой хромосомы 7. Полисомия (рис. 1д) — довольно распространенный феномен ($n=15$). В большинстве случаев полисомия наблюдалась у пациенток, получивших лечение и имеющих (почти поровну) базалоидный и небазалоидный фенотипы. Результаты гибридизации гена ТОП Па в этой группе больных были различными. Встречались как пациентки с нормальными результатами, так и больные с амплификацией на 3–4 копии данного гена ($n=3$) и моносомией хромосомы 17.

Особого внимания заслуживают феномен потери хромосомы 7 (рис. 1з) и/или трисомия этой хромосомы. В изолированном виде патология подоб-

ного рода встречается редко, однако она довольно распространена в качестве преобладающего компонента общей анеупloidии.

Больные с трисомией хромосомы 7 также представляли собой в некотором роде гетерогенную группу. Только 4 из 15 пациенток была проведена предоперационная терапия. Микроскопическая структура опухолей в 2 случаях соответствовала дольковому раку, еще в 2 — метapластическому, в остальных — недифференцированному протоковому раку с преобладанием ($n=8$) базалоидного иммунофенотипа. Результаты FISH-реакции на ТОП Па варьировали от нормы до слабой амплификации этого гена. Трисомия хромосомы 17 была выявлена только у 2 больных.

Все пациентки с моносомией хромосомы 7 ($n=7$) до выполнения оперативного вмешательства лечения не получали. Во всех случаях, за исключением 1 больной, у которой новообразование имело структуру долькового рака, отмечен протоковый гистотип опухоли. Отсутствие базального фенотипа наблюдалось у 2 больных. При проведении FISH-реакции на ген ТОП Па были выявлены моносомия и трисомия хромосомы 17 (по 1 случаю).

В норме результаты FISH-реакции, полученные при изучении гена ТОП Па с помощью пробы фирмы «Abbott-Vysis» (рис. 2а), имеют вид 4 отдельных сигналов (2 красных и 2 зеленых), источником которых являются центромера хромосомы 17 (зеленый сигнал) и нуклеотидные последовательности в области гена ТОП Па (красный сигнал) со-

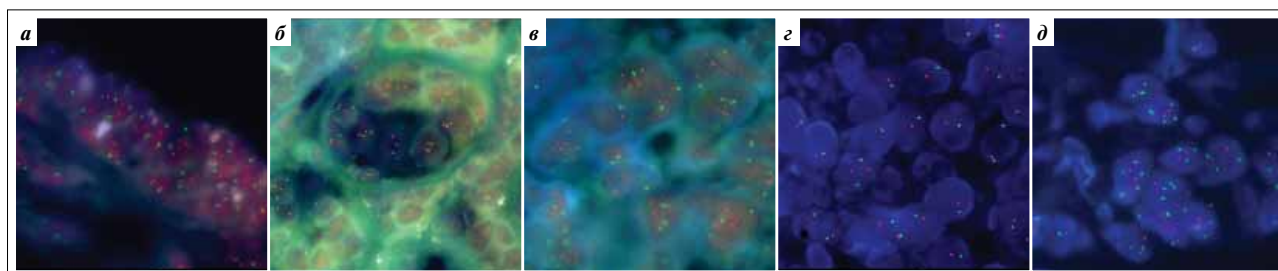


Рис. 2. Состояние гена ТОП Па в ТНРМЖ: а — нормальное число сигналов в выстилке кистозной полости; б — нормальное число сигналов в клетках рака (2:2); в — амплификация гена ТОП Па в клетках ТНРМЖ; з — моносомия хромосомы 17; д — полисомия хромосомы 17

ответственно на длинном плече этой хромосомы. Вариации числа и формы сигналов в нормальных, неопухолевых структурах молочной железы, окружающих узел рака или эпидермального покрова, в случае наличия инвазии раком кожи практически отсутствовали.

Анализ характера реакции в разных структурах показал, что как солидные, так и железистокистозные или сосочковые структуры не отличались друг от друга по каким-либо параметрам в пределах материала одной и той же больной.

Характер и число сигналов центромеры хромосомы 17 и гена ТОП IIa в нашем исследовании имели следующий вид. Нормальный набор сигналов (2 зеленых и 2 красных) был обнаружен у 11 больных (рис. 2б). При сравнении этих данных с результатами группы пациенток с нормальной картиной распределения сигналов, выявленной при изучении гена EGFR, отмечено, что общими в указанных группах являются только 3 больные.

По разным клинико-морфологическим параметрам указанная группа представлена больными, не получившими предоперационного лечения, за исключением 1 пациентки, прошедшей курс лучевой терапии и имевшей патоморфоз II степени. Только у 1 больной новообразование имело строение долькового рака, у остальных пациенток опухоли по структуре соответствовали протоковому раку различной степени дифференцировки. У всех больных, за исключением 1 пациентки, опухоли имели базалоидный иммунофенотип. В 4 случаях нарушений в области гена EGFR или анеусомии хромосомы 7 не обнаружено. У остальных больных отмечены моносомия ($n=4$), трисомия ($n=1$) и тетрасомия ($n=1$) хромосомы 7, а также амплификация гена EGFR ($n=1$).

Частота амплификации генов ТОП IIa и EGFR в изучаемой группе больных была невысокой (рис. 2в). Резкое увеличение числа сигналов (почти в 2 раза) зафиксировано нами в 2 наблюдениях, на 3–4 сигнала больше центромерного — в 6.

Значительная степень амплификации была характерной для пациенток, получивших предоперационные курсы ХТ. Опухоли имели строение рака низкой степени дифференцировки, небазалоидного иммунофенотипа. У 1 больной отсутствовали нарушения в области гена EGFR, у другой была обнаружена полисомия хромосомы 7.

Пациентки, у которых была выявлена амплификация гена ТОП IIa на небольшое (3–4) число копий, наоборот, составили группу не леченных до операции (за исключением 1 больной). Опухоли имели строение низкодифференцированного солидного рака (в 1 случае — метастатического). У 2 пациенток отмечен базалоидный иммунофенотип,

во всех случаях имела место полисомия хромосомы 7 с соответствующим увеличением числа копий гена EGFR вплоть до 6.

Другой вид зарегистрированного нарушения — делеция гена ТОП IIa ($n=2$). У одной больной 25% ядер были лишены 1 копии гена, в то время как у другой процесс носил более распространенный характер с вовлечением до 80% клеточной популяции. Одна из пациенток получила курс предоперационной ХТ. У обеих больных опухоли имели строение протокового рака, не обладающего базалоидным иммунофенотипом. В обоих случаях помимо опухолевых клеток наблюдалась трисомия хромосомы 7.

Хромосома 17, на которой локализован ген ТОП IIa, так же как и хромосома 7, у пациенток с ТНРМЖ подвержена количественным изменениям в сторону уменьшения — моносомии (рис. 2г) и увеличения — полисомии (рис. 2д).

Четко выраженная моносомия (>20% ядер) была установлена у 10 больных. У 1 пациентки доля моносомных ядер составила 80%. При этом не определялся сигнал от самого гена ТОП IIa. Три больные с моносомией хромосомы 17 получили дооперационную ХТ. У 2 пациенток опухоли имели структуру долькового, у остальных — низкодифференцированного протокового рака. У 4 больных опухолевые клетки характеризовались базалоидным иммунофенотипом. Нарушений копийности гена EGFR не зафиксировано, в то время как анеусомия хромосомы 7 была обычным явлением: моносомия определялась у 5, три- и тетрасомия — у 2 пациенток.

Трисомия хромосомы 17 встречалась в 5 случаях, доля анеусомных ядер при этом составляла 10–80%. Данные больные также формировали гетерогенную группу. Две пациентки получали предоперационную ХТ. У одной больной был метастатический, у другой — дольковый рак. В остальных 3 случаях диагностирован низкодифференцированный протоковый рак. Клетки всех опухолей давали положительные реакции на базалоидные маркеры той или иной степени интенсивности и диапазона. Ген EGFR не был изменен, однако полисомия хромосомы 7 имела место у 4 больных, а у 1 пациентки с дольковым раком определялась моносомия этой хромосомы.

Полисомные ядра (до 4–6 центромерных сигналов) были выявлены нами только у 3 больных. В целом этот феномен встречается реже, чем аналогичные изменения с центромерой хромосомы 7. Могут ли результаты исследования FISH-реакции EGFR и ТОП IIa лечь в основу каких-либо прогностических факторов? Для получения однозначного ответа на этот вопрос сроков наблюдений и материала в каждой группе сравнительно мало,

но тем ни менее вырисовываются определенные перспективные тенденции. В частности, все больные, у которых отсутствовали нарушения в области гена EGFR и анеусомия хромосомы 7, оказались в прогностически благоприятной группе. Половина (50%) этих больных пережили 5-летний срок, остальные пациентки живы на протяжении 3–4 лет после постановки диагноза. Это можно объяснить тем, что у одних больных отсутствовало поражение регионарных ЛУ и размер первичной опухоли соответствовал группе T1–T2, а другие уже имели метастазы в регионарных ЛУ (в 1 случае отмечена даже опухоль большего размера – T4N1M0).

Пациентки с амплификацией гена EGFR умерли в период от 1 до 3 лет, несмотря на то что они не имели далеко зашедших стадий (относились к группам T2N1M0, T2N2M0, T2N0M0). Тем не менее в связи с малочисленностью данной группы пациентов окончательные выводы делать пока рано.

Полисомия, в том числе и трисомия хромосомы 7, встречалась среди больных с различными клиническими параметрами и стадиями. Обращает на себя внимание факт отсутствия в этой группе пациенток со стадией T1. В прогностическом плане больные данной группы несопоставимы.

Пациентки с моносомией хромосомы 7, за исключением 1 больной, имели небольшие опухоли, без поражения регионарных ЛУ.

Группа больных с отсутствием нарушений в области гена TOP IIa и анеусомии хромосомы 17 более гетерогенна по составу, чем группа пациенток с отсутствием нарушений в области гена EGFR и анеусомии хромосомы 17. В целом преобладали больные с крупными опухолевыми узлами и наличием метастазов в регионарных ЛУ. Правда, отдаленных метастазов в данной группе пациенток изначально не было. В 3 случаях имел место двусторонний процесс. Умерла только 1 больная через год после начала лечения.

Пациентки с моносомией хромосомы 17 находились на различных клинических стадиях и, по видимому, имели если и не хороший прогноз, то, по крайней мере, не отягощенный потерей данной хромосомы. В этой группе умерли только 2 больные: одна со стадией T4N3M0 – через год, а другая со стадией T1N0M0 – через 4 года после начала терапии.

Делеция гена TOP IIa зарегистрирована у 2 пациенток, имевших 20 и 80% частоту встречаемости ядер с нарушениями. Амплификация TOP IIa наблюдалась у больных с разными стадиями и, насколько можно судить по данным этой небольшой группы, была связана с хорошей чувствительностью к схеме FAC (5-фторурацил, доксорубин, циклофосфамид). У всех пациенток отмечен длительный безрецидивный период.

Заключение

Результатов, полученных нами при изучении функции генов EGFR и TOP IIa, на данном этапе состояния проработки вопроса недостаточно для применения в клинической практике. В литературе наметились 2 тенденции трактовки результатов исследований названных генов. С одной стороны, происходит однозначная переоценка их гипер- или гипоекспрессии, а с другой – намечается, на наш взгляд, более правомерная тенденция связывать изменения, возникающие в структуре этих генов, с изменениями хромосом, на которых они локализованы [24, 25].

По нашим данным, изменения числа копий генов EGFR и TOP IIa наряду с сопряженными явлениями анеусомии соответствующих хромосом присущи всей клеточной популяции ТНРМЖ. Нами не обнаружено связи возникновения указанных нарушений со структурами какого-либо типа, так же как и связи их со стадией процесса. Последнее обстоятельство полностью исключает вторичный характер геномных и хромосомных нарушений, возникающих в результате прогрессирующей структурной дезорганизации опухолевых клеток. У нас не было возможности подтвердить определенную закономерность, описанную в литературе [24], когда прослеживается трансформация от моносомии хромосомы 17 в фоновых процессах РМЖ до полисомии этой же хромосомы в инвазивных участках, из-за некоторых особенностей предварительной подготовки материала.

Однако сам факт наличия анеусомии ряда хромосом в ТРМЖ нами убедительно документирован. Тем не менее существует мнение, что полисомия хромосомы 17 – на самом деле редкий феномен, выявляемый в клетках РМЖ при ужесточении условий подсчета хромосом и применении для этого более точного метода сравнительной геномной гибридизации [25].

Таким же образом исключается наведенный характер указанных изменений в результате ХТ-патоморфоза. Такое впечатление может возникнуть, например, при констатации факта наличия анеусомии хромосомы 7 у больных, получавших лечение. Однако отсутствие подобных изменений хромосомы 17 у этих же пациенток дает определенное основание считать их первичными, не зависящими от проведенной ХТ.

На частоту изменения числа копии генов EGFR и TOP IIa и хромосом 7 и 17 малое влияние оказывают не только гистотип опухоли, но и ее иммунофенотип. Нам не удалось установить связи изучаемых нарушений со специфическим базалоидным вариантом ТНРМЖ.

В дальнейшем необходимо исследовать роль амплификации гена ТОП 2а в повышении чувствительности к ХТ-схемам, содержащим препараты антрациклинового ряда, поскольку по нашим (пока еще предварительным) данным, клиническая непосредственная эффективность при таком сочетании является очевидной.

Безусловно, в ходе дальнейшего изучения вопроса требуется расширение спектра приведенных выше исследований в сочетании с анализом статуса изученных генов при различных вариантах РМЖ для формирования сопоставимых клинических групп, что, вероятно, позволит выработать рациональные прогностические факторы и маркеры для выбора схем таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sotiriou C., Neo S.Y., McShane L.M. et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(18):10393–8.
2. Reis-Filho J.S., Tutt A.N. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology* 2008;52(1):108–18.
3. Bhargava R., Gerald W.L., Li A.R. et al. EGFR gene amplification in breast cancer: correlation with epidermal growth factor receptor mRNA and protein expression and Her-2 status and absence of EGFR-activating mutations. *Mod Pathol* 2005;18(8):1027–33.
4. Kersting C., Tidow N., Schmidt H. et al. Gene dosage PCR and fluorescence in situ hybridization reveal low frequency of egfr amplifications despite protein overexpression in invasive breast carcinoma. *Lab Invest* 2004;84(5):582–7.
5. Nicholson S., Richard J., Sainsbury C. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR); results of a 6 year follow-up study in operable breast cancer with emphasis on the node negative subgroup. *Br J Cancer* 1991;63(1):146–50.
6. Buchholz T.A., Tu X., Ang K.K. et al. Epidermal growth factor receptor expression correlates with poor survival in patients who have breast carcinoma treated with doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005;104(4):676–81.
7. Collins L.C., Martyniak A.J., Kandel M.J. et al. Basal cytokeratin and epidermal growth factor receptor expression are not predictive of BRCA1 mutation status in women with triple-negative breast cancers. *Am J Surg Pathol* 2009;33(7):1093–7.
8. Kobayashi S. Basal-like subtype of breast cancer: a review of its unique characteristics and their clinical significance. *Breast Cancer* 2008;15(2):153–8.
9. Oliveras-Ferraro C., Vazquez-Martin A., López-Bonet E. et al. Growth and molecular interactions of the anti-EGFR antibody cetuximab and the DNA cross-linking agent cisplatin in gefitinib-resistant MDA-MB-468 cells: new prospects in the treatment of triple-negative/basal-like breast cancer. *Int J Oncol* 2008;33(6):1165–76.
10. Sasa M., Bando Y., Takahashi M. et al. Screening for basal marker expression is necessary for decision of therapeutic strategy for triple-negative breast cancer. *J Surg Oncol* 2008;97(1):30–4.
11. Viale G., Rotmensz N., Maisonneuve P. et al. Invasive ductal carcinoma of the breast with the "triple-negative" phenotype: prognostic implications of EGFR immunoreactivity. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116(2):317–28.
12. Tischkowitz M., Brunet J.C., Begin R.L. et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007;7:134.
13. Durbecq V., Di Leo A., Cardoso F. et al. Comparison of topoisomerase-II alpha gene status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic sites. *Breast Cancer Res Treat* 2003;77(3):199–204.
14. Järvinen T.A., Liu E.T. Topoisomerase II alpha gene (TOP2a) amplification and deletion in cancer – more common than anticipated. *Cytopathology* 2003;14(6):309–13.
15. Park K., Han S., Gwak G.H. et al. Topoisomerase II-alpha gene deletion is not frequent as its amplification in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;98(3):337–42.
16. Usha L., Tabesh B., Morrison L.E. et al. Topoisomerase II alpha gene copy loss has adverse prognostic significance in ERBB2-amplified breast cancer: a retrospective study of paraffin-embedded tumor specimens and medical charts. *J Hematol Oncol* 2008;14;1:12.
17. Nielsen K.V., Ejlersen B., Müller S. et al. The value of TOP2A gene copy number variation as a biomarker in breast cancer: update of DBCG trial 89D. *Acta Oncol* 2008;47(4):725–34.
18. Nielsen K.V., Müller S., Ejlersen B. et al. Aberrations of ERBB2 and TOP2A genes in breast cancer. *Mol Oncol* 2010;4(2):161–8.
19. Rody A., Kam T., Ruckhäberle E. et al. Gene expression of topoisomerase II alpha (TOP2A) by microarray analysis is highly prognostic in estrogen receptor (ER) positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113(3):457–66.
20. Sparano J.A., Goldstein L.J., Childs B.H. et al. Relationship between topoisomerase 2A RNA expression and recurrence after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(24):7693–700.
21. O'Malley F.P., Chia S., Tu D. et al. Topoisomerase II alpha and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(9):644–50.
22. Mueller R.E., Parkes R.K., Andrulis I., O'Malley F.P. Amplification of the TOP2A gene does not predict high levels of topoisomerase II alpha protein in human breast tumor samples. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;39(4):288–97.
23. Карсладзе А.И. Реакция флуоресцентной гибридизации в диагностике онкологических заболеваний. М., 2009; с. 31–3.
24. Mendelin J., Grayson M., Wallis T., Visscher D.W. Analysis of chromosome aneuploidy in breast carcinoma progression by using fluorescence in situ hybridization. *Lab Invest* 1999;79(4):387–93.
25. Yeh I.T., Martin M.A., Robetorye R.S. et al. Clinical validation of an array CGH test for HER2 status in breast cancer reveals that polysomy 17 is a rare event. *Mod Pathol* 2009;22(9):1169–75.

Цитофлуорометрические характеристики молекулярных подтипов рака молочной железы

Л.К. Цой, В.Н. Богатырев, И.В. Высоцкая, В.П. Летагин, Е.А. Ким

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова

Контакты: Лина Климентьевна Цой linatsoy@yandex.ru

Статья посвящена результатам исследования по оценке особенностей данных лазерной ДНК-проточной цитофлуорометрии и уровня мутантного p53 при различных гистогенетических подтипах.

Ключевые слова: рак молочной железы, лазерная ДНК-проточная цитофлуорометрия, факторы прогноза, p53 мутантного типа, гистогенетическая классификация

Cytofluorometric characteristics of molecular subtypes of breast cancer

L.K. Tsoi, V.N. Bogatyrev, I.V. Vysotskaya, V.P. Letyagin, E.A. Kim

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

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper deals with the results of a study assessing the specific data of laser DNA-flow cytofluorometry and the level of mutant p53 in different histogenetic subtypes.

Key words: breast cancer, laser DNA-flow cytofluorometry, prognostic factors, mutant-type p53, histogenetic classification

Введение

Достижения в области фундаментальных наук и, в частности, молекулярной генетики позволили в значительной степени пересмотреть и дополнить подходы к лечению рака молочной железы (РМЖ). Исследования последних лет не только дополнили панель прогностических характеристик, но и открыли реальные перспективы в разносторонней оценке вариантов клинического течения этой формы неоплазии [1]. Выбор тактики лечения при РМЖ уже давно базируется на знании так называемых ключевых прогностических факторов, к которым относят стероидные рецепторы, гиперэкспрессию Her-2, параметры ДНК-проточной цитофлуорометрии, перитуморальную сосудистую инвазию, гистологическую степень злокачественности, стадию заболевания, возраст и менструальный статус [1, 2].

В последние годы проводятся активные исследования, связанные с применением терапии молекулярно-направленного действия, мишенями которой являются индукторы (p53) и блокаторы (Bcl-2) апоптоза. Тем не менее далеко не всегда учет всей совокупности названных выше характеристик приводит к возрастанию эффективности комбинированной терапии. Возникает закономерный вопрос: почему?

Конец XX в., ознаменовавшийся определением генетической гетерогенности РМЖ, происходящего из разных морфологических единиц, позволил вне-

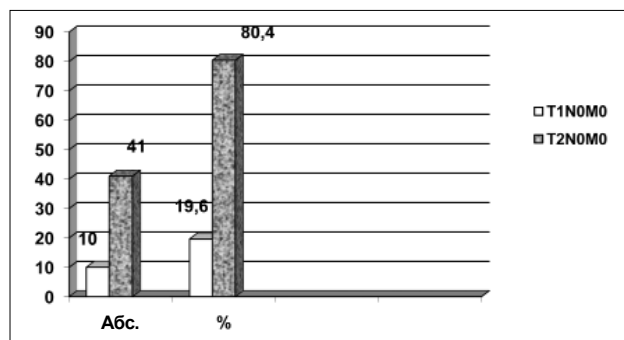
сти необходимые коррективы в такой важный критерий прогноза, как гистологический тип. Оказалось, что часть опухолей происходит из люминального эпителия, окружающего протоково-дольковую единицу, а часть — из базального, находящегося снаружи от люминального. Более того, в последующих работах была установлена взаимосвязь происхождения опухоли с клиническими и прогностическими характеристиками, а главное — с возможным ответом на проводимую лекарственную терапию [3, 4].

В конечном итоге перечисленные факты явились реальным основанием для пересмотра существующей классификации РМЖ с учетом молекулярно-гистологических особенностей. Несомненный интерес представляет оценка корреляций уже известных факторов прогноза с различными молекулярными подтипами.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужила группа пациенток, получавших комбинированное лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 2005 по 2010 г.

Средний возраст больных в изучаемой группе составил 57 лет. Все пациентки имели так называемые локализованные (I–IIa) стадии опухолевого процесса. Распределение больных по стадиям представлено на рисунке.



Распределение больных по стадиям опухолевого процесса

Наибольшее число пациенток относились ко II стадии и не имели поражения регионарных лимфатических узлов.

Результаты

Частота встречаемости различных молекулярных подтипов в изучаемой группе варьировала (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от молекулярного подтипа опухоли

Молекулярный подтип	Число больных	
	абс.	%
Тройной негативный	16	31,4
Люминальный А	24	47,1
Люминальный В	2	3,9
Нег-2/печ-позитивный	9	17,6

Большинство опухолей относилось к подгруппе тройного негативного и люминального А подтипов. По причине того что в группу с люминальным В и Нег-2-позитивным вариантами вошли единичные наблюдения, полученные результаты будут носить скорее описательный характер.

В связи с этим дальнейший анализ проводили в подгруппах тройного негативного и люминального А молекулярных подтипов РМЖ.

Частота встречаемости тройного негативного и люминального А типов рака в зависимости от стадии отражена в табл. 2.

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от стадии опухолевого процесса и молекулярного подтипа

Молекулярный подтип	Стадия	
	I	II
Тройной негативный	5 (31,2)*	11 (68,8)
Люминальный А	13 (54,2)	11 (45,8)

*Здесь и далее представлено число больных (в скобках — процент).

Как видно из представленных в табл. 2 данных, значимых различий в распределении по стадиям между подтипами не выявлено ($p=0,358$ по точному критерию Фишера).

Характеристика степени злокачественности опухоли в зависимости от ее молекулярного типа представлена в табл. 3.

Таблица 3. Взаимосвязь между степенью злокачественности и молекулярным подтипом РМЖ

Степень злокачественности	Молекулярный подтип	
	тройной негативный (n=16)	люминальный А (n=24)
I	2 (12,5)	9 (37,5)
II	9 (56,2)	12 (50)
III	5 (31,2)	3 (12,5)

Значимых отличий между группами установить не удалось ($p=0,122$ по точному критерию Фишера). Тем не менее обращает на себя внимание практически одинаковое количество опухолей со II степенью злокачественности при обоих подтипах (56,2 и 50% соответственно). В то же время III степень злокачественности чаще встречается при тройном негативном раке (31,2% случаев), а I — при люминальном А варианте (37,5%).

Ниже приведены данные корреляций молекулярных подтипов с параметрами ДНК-проточной цитофлуориметрии (табл. 4).

Таблица 4. Параметры ДНК-проточной цитофлуориметрии при тройном негативном и люминальном А типах РМЖ

Показатель	Молекулярный подтип		p
	тройной негативный (n=16)	люминальный А (n=24)	
Число клеток в S-фазе, %:			
<7	4 (25)	4 (16,7)	0,074
8—14	5 (31,2)	16 (66,7)	
≥15	7 (43,8)	4 (16,7)	
Число клеток в G _{2+M} -фазе, %:			
<8	10 (62,5)	14 (58,3)	0,792
≥9	6 (37,5)	10 (41,7)	
Число клеток в G _{2+M} -фазе, %:			
<80	8 (50)	9 (37,5)	0,433
>80	8 (50)	15 (62,5)	
ИДНК*:			
<1	3 (18,8)	4 (16,7)	0,433
1,1—1,5	7 (43,8)	9 (37,5)	
≥1,6	6 (37,5)	11 (45,8)	

*ИДНК — индекс ДНК.

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание достоверность отличий (по критерию χ^2) между группами по параметру S-фазы. Следует также отметить, что для тройного негативного РМЖ характерными особенностями являются наличие $\leq 8\%$ клеток в G_{2+M} -фазе клеточного цикла (62,5% случаев) и значение ИДНК в пределах 1,1–1,5 (43,8%). При люминальном А подтипе ИДНК обычно равен $\geq 1,6$ (45,8% случаев), а число клеток в фазе G_{0-1} составляет $> 80\%$ (62,5% наблюдений). По критерию G_{2+M} группы схожи — до 8% клеток (58,3% случаев).

В табл. 5 проиллюстрирована частота выявления отрицательной и положительной экспрессии p53 при тройном негативном и люминальном А подтипах рака.

Таблица 5. Экспрессия p53 при разных молекулярных подтипах РМЖ

Экспрессия p53	Молекулярный подтип	
	тройной негативный	люминальный А
Отрицательная	7 (43,8)	15 (62,5)
Положительная	9 (56,2)	9 (37,5)

Представленные данные свидетельствуют о том, что отрицательная экспрессия p53 более характерна для люминального А подтипа (62,5% случаев), тогда как положительная экспрессия искомого показателя чаще отмечается при тройном негативном РМЖ (56,2%).

Влияние морфологического подтипа на продолжительность жизни пациенток отражено в табл. 6.

Таблица 6. Выживаемость больных при тройном негативном и люминальном А подтипах РМЖ

Выживаемость	Молекулярный подтип		p
	тройной негативный (n=16)	люминальный А (n=24)	
Общая:			
3-летняя	60±12,6	87±7	0,129
5-летняя	60±12,6	75,8±9,6	
Безрецидивная:			
3-летняя	60,6±12,6	82,6±7,9	0,075
5-летняя	53±13,1	77,7±8,8	

Заключение

Отсутствие достоверных различий при сравнении полученных значений скорее всего связано с малочисленностью выборки. При этом с определенной долей уверенности можно констатировать, что по абсолютным значениям продолжительность жизни больных, опухоли которых представлены тройным негативным подтипом, ниже, чем у пациенток с вариантом строения новообразований по люминальному А подтипу.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что только совместные усилия фундаментальных наук и клинических дисциплин смогут в будущем решить такую сложную проблему, как РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Летьгин В.П. Первичные опухоли молочной железы. М., 2005.
2. Клиническая маммология. Под ред. М.И. Давыдова и В.П. Летьгина. М., 2009.
3. Carey L.A., Dees E.C., Sawyer L. et al. The triple negative paradox: primary tumors chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res 2007;15(8):2329–34.
4. Карселадзе Д.А. Тройной негативный рак молочной железы (клинико-биологические особенности). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.

Таргетный подход в лечении патологии костной системы

М.Б. Стенина, А.Д. Петрова
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Марина Борисовна Стенина mstenina@mail.ru

Поддержание нормального состояния костной системы у онкологических больных — важная задача практической онкологии, так как осложнения, связанные с патологией скелета, существенно ухудшают качество жизни пациентов, повышают стоимость лечения и могут влиять на продолжительность жизни больных. Профилактика костных осложнений должна осуществляться не только у пациентов с метастатическим поражением скелета, но и у здоровых лиц, излеченных от рака, у которых может иметь место выраженное снижение плотности костной ткани (остеопороз) как осложнение противоопухолевой терапии. Наряду с хорошо известными и традиционно используемыми в этой ситуации бисфосфонатами сегодня появились препараты таргетной направленности (деносумаб), позволяющие эффективно контролировать состояние костной системы и проводить профилактику осложнений остеопороза и метастатического поражения скелета.

Ключевые слова: остеобласты, остеокласты, костный обмен, костные метастазы, остеопороз, деносумаб

Target approach to treating osseous system pathology

M.B. Stenina, A.D. Petrova

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

To maintain the normal status of the osseous system in cancer patients is an important task of practical oncology as the complications associated with skeletal pathology substantially worsen quality of life in the patients, increase the cost of treatment, and can affect their lifespan. Osseous complications must be prevented not only in patients with skeletal metastatic lesion, but also in healthy individuals cured from cancer, who may have a significant reduction in bone density (osteoporosis) as a complication due to antitumor therapy. Along with bisphosphonates that are well-known and traditionally used in this situation, there have today been target drugs (denosumab) that can be effective in monitoring the osseous system and preventing the complications of osteoporosis and skeletal metastatic lesion.

Key words: osteoblasts, osteoclasts, bone metabolism, bone metastases, osteoporosis, denosumab

Скелет является третьей по частоте локализацией метастатического поражения после легких и печени. Среди солидных опухолей, часто метастазирующих в кости, 1-е место занимают рак молочной (РМЖ) и рак предстательной (РПЖ) желез, поражение костей при которых отмечают примерно у 65–75% больных. Наличие костных метастазов приводит к существенному ухудшению качества жизни пациентов за счет развития у них различных осложнений (болевого синдрома, патологические переломы, компрессия спинного мозга, гиперкальциемия), в связи с чем нередко возникает угроза жизни больных и значительно возрастает стоимость лечения. В основе успешного лечения костных метастазов, наряду с эффективной противоопухолевой терапией, лежит одновременное использование различных поддерживающих средств (лучевая — ЛТ — и радионуклидная терапия, паллиативные хирургические вмешательства, бисфосфонаты), которые позволяют осуществлять профилактику осложнений костного метастазирования, значитель-

но уменьшают симптомы, обусловленные наличием костных метастазов, поддерживают хорошее качество жизни пациентов в течение длительного периода [1]. Еще один аспект здоровья костной системы у онкологических больных — проблема остеопороза, развитию которого может способствовать применение некоторых видов противоопухолевого лечения (подавление функции яичников у женщин и яичек у мужчин, длительный прием ингибиторов ароматазы). Основными средствами, используемыми на сегодняшний день для борьбы с остеопорозом, являются бисфосфонаты. Проблема сохранения «костного здоровья» и хорошего качества жизни становится в последнее время особенно актуальной в связи с постепенным увеличением выживаемости онкологических больных.

В норме костная ткань взрослого человека постоянно обновляется благодаря скоординированной деятельности остеокластов и остеобластов, взаимодействующих на трабекулярной поверхности и в гаверсовой системе. Остеокласты происходят из моноцитарно-

макрофагальных клеток-предшественниц, которые дифференцируются в неактивные остеокласты. Активированные остеокласты подвергают костную ткань резорбции и, в конечном счете, апоптозу. Активация и функционирование остеокластов происходит под действием местно-продуцируемых цитокинов и системных гормонов. Костное микроокружение играет ключевую роль в образовании остеокластов путем выработки стромальными клетками или остеобластами продукции макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ) и лиганда рецепторного белка RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B) – RANK-L [2]. RANK-L является представителем семейства туморонекротических факторов (ТНФ), экспрессируется на поверхности остеобластов и стромальных клеток и высвобождается активированными Т-клетками. Большинство остеотропных факторов, таких как паратиреоидный гормон (ПТГ), 1,25-дигидроксивитамин D₃ и простагландины, индуцируют образование остеокластов именно путем повышения экспрессии RANK-L на поверхности костномозговых стромальных клеток, а не за счет прямого стимулирующего воздействия на клетки-предшественницы остеокластов. Именно RANK-L связывается с RANK на поверхности клетки-предшественницы остеокласта и стимулирует ее превращение в остеокласт. В противовес деструктивному влиянию комплекса RANK/RANK-L действует остеопротегерин (ОПГ), являющийся своеобразной ловушкой для RANK-L. При связывании с RANK-L ОПГ подавляет образование и функциональную активность остеокластов и таким образом препятствует резорбции кости и появлению метастазов. Соотношение RANK-L и ОПГ оказывает влияние на образование и активность остеокластов.

RANK-L – потенциальный индуктор образования остеокластов. Остеотропные факторы (1,25-дигидроксивитамин D₃, ПТГ, простагландин E₂ – ПГ-E₂ и интерлейкин-1 – ИЛ-1) индуцируют образование остеокластов посредством влияния на экспрессию RANK на поверхности костномозговых стромальных клеток и незрелых остеобластов. RANK-L связывается со своим рецептором RANK на поверхности клетки-предшественницы остеокласта и с помощью нуклеарного фактора κ B (НФ- κ B) и Jun-N-терминальной киназы (JNK) индуцирует образование остеокластов и поддерживает их жизнедеятельность. В дополнение RANK-ложный рецептор ОПГ также связывается с RANK-L. В растворимой форме RANK-L может присутствовать в очагах воспаления. Соотношение RANK-L и ОПГ определяет скорость остеокластогенеза (рис. 1) [2].

Развитие остеолитических метастазов в большей степени является следствием разрушительной деятельности остеокластов, нежели самих опухолевых клеток. Между тем, именно опухолевые клетки продуцируют

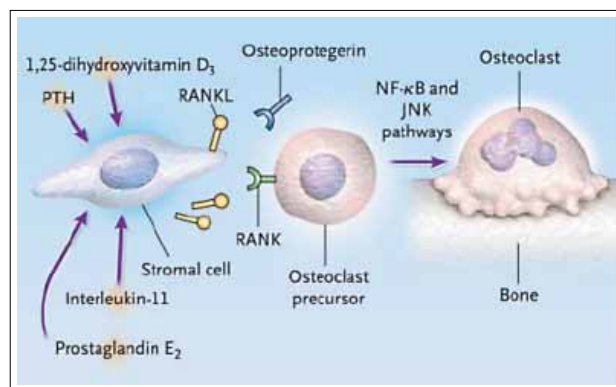


Рис. 1. Роль RANK-L в образовании остеокластов [2]

вещества, стимулирующие активность остеокластов.

Опухолевые клетки, в частности клетки РМЖ, секретируют пептид, связанный с ПТГ и являющийся первичным стимулятором остеокластогенеза, и другие вещества, также стимулирующие остеокластогенез (ИЛ-6, ПГ-E₂, ТНФ, М-КСФ). Эти факторы повышают экспрессию RANK-L, воздействующего на клетки-предшественницы остеокластов и стимулирующего их созревание и резорбцию кости. Процесс костной резорбции способствует высвобождению таких факторов, как трансформирующий фактор роста- β (ТФР- β), инсулиноподобный фактор роста (ИФР), фактор роста фибробластов (ФРФ), тромбоцитарный фактор роста (ТцФР), костные морфогенетические протеины (КМП), повышающих выработку продукции ПТГ опухолевыми клетками, а также других факторов опухолевого роста (рис. 2). Симбиотические взаимоотношения между костной деструкцией и опухолевым ростом в дальнейшем поддерживают эти процессы. Таким образом, порочный круг замыкается [2].

Расшифровка ключевой роли RANK-L в процессах костной деструкции позволила использовать этот белок в качестве мишени при создании препаратов соответствующей направленности. Одним из таких

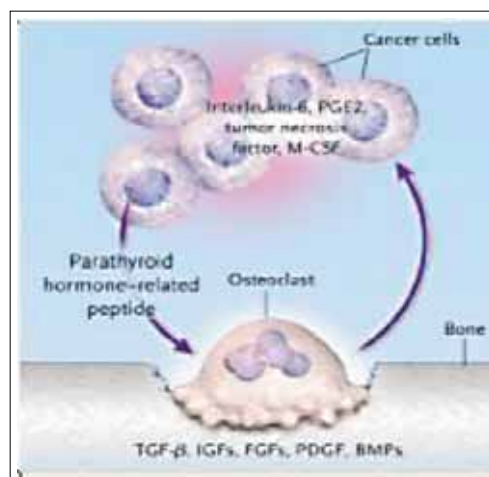


Рис. 2. Жизненный цикл остеолитического метастаза [2]

препаратов стал AMG-0007 — рекомбинантная форма человеческого ОПГ, продуцируемого клетками молочной железы. По своему супрессивному действию в отношении маркеров костной резорбции он сопоставим с памидронатом, но, к сожалению, клинические исследования по изучению AMG-0007 были прекращены, поскольку стало известно, что в организме человека против него вырабатываются антитела, нейтрализующие эффект при последующих введениях [3].

Другим препаратом данной группы является AMG-162 (деносумаб), представляющий полностью человеческое моноклональное антитело с высоким аффинитетом ($K_d=3 \times 10M$) и специфичностью к RANK-L, которое может связывать и нейтрализовать активность RANK-L человека подобно действию природного ОПГ и его генно-инженерных форм. Таким образом, AMG-162 подавляет функциональную активность остеокластов и ингибирует процесс резорбции кости (рис. 3).

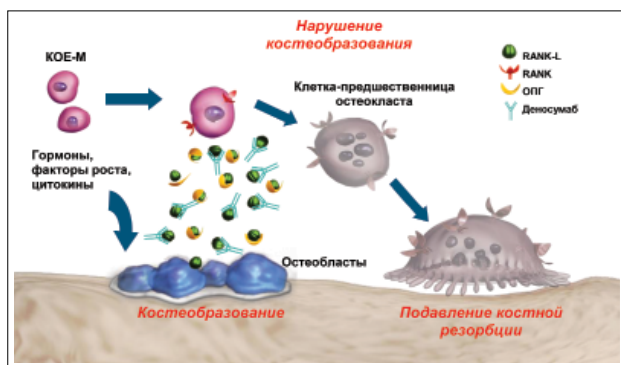


Рис. 3. Механизм действия деносумаба (КОЕ-М — макрофагальная колониеобразующая единица) [4]

В настоящее время эффективность применения деносумаба изучена как у больных с костными метастазами злокачественных новообразований, так и у здоровых лиц в качестве средства профилактики остеопороза (см. таблицу).

В рандомизированном исследовании А. Lipton и соавт. [6] были изучены различные дозы и режимы введения деносумаба: каждые 4 нед (30, 120 и 180 мг подкожно — п/к) и каждые 12 нед (60 и 180 мг п/к) — в сравнении с внутривенным (в/в) введением бисфосфонатов каждые 4 нед. В исследовании приняли участие 255 больных РМЖ, имевших метастазы в костях и ранее не получавших бисфосфонатов. Основной целью исследования была оценка степени снижения маркера костной резорбции N-телопептида к 13-й неделе лечения по сравнению с исходным уровнем, дополнительными — оценка доли пациенток, у которых наблюдалось снижение N-телопептида $\geq 65\%$ от исходного уровня, и определение медианы времени до снижения этого показателя, а также оценка доли больных, у которых в ходе проведения исследования

Эффективность деносумаба в сравнении с эффективностью плацебо и бисфосфонатов у онкологических больных [5]

Дизайн исследования	Группа больных	Результаты
Рандомизированное III фазы; деносумаб против плацебо	Больные РМЖ, получавшие ингибиторы ароматазы адъювантно	Увеличение минеральной плотности костной ткани в группе деносумаба
Рандомизированное II фазы; сравнение 5 режимов дозирования деносумаба против бисфосфонатов	Больные местнораспространенным РМЖ	Снижение уровня N-телопептида $>65\%$ от исходного уровня в группе деносумаба
Рандомизированное III фазы; деносумаб против золедроновой кислоты	Больные распространенным РМЖ с метастазами в костях	Увеличение времени до первого ССКС на 18% в группе деносумаба (ОР 0,82; $p < 0,0001$)
	Больные РПЖ, получавшие андрогены	Повышение минеральной плотности костной ткани в группе деносумаба через 24 мес лечения
Рандомизированное II фазы; деносумаб против пролонгированных бисфосфонатов	Больные распространенным РМЖ с уровнем N-телопептида в моче > 50 нмоль/л	Снижение уровня N-телопептида в моче < 50 нмоль/л у 71% больных в группе деносумаба по сравнению с 29% в группе бисфосфонатов ($p < 0,001$)
Рандомизированное, двойное слепое III фазы; деносумаб против золедроновой кислоты	Распространенный рак (за исключением РМЖ и РПЖ) или множественная миелома у больных, не получавших в/в бисфосфонаты	Увеличение времени до первого ССКС (ОР 0,84; $p=0,0007$)

Примечание. ССКС — событие, связанное с костной системой, ОР — отношение рисков, в/в — внутривенно.

возникло по крайней мере одно нежелательное явление, связанное с наличием патологии скелета (перелом, необходимость в хирургическом лечении или ЛТ по поводу костных метастазов, компрессия спинного мозга). К 13-й неделе исследования медиана снижения уровня N-телопептида по сравнению с исходным составила 71% в группе деносумаба (все режимы) и 29% — в группе в/в введения бисфосфонатов. Снижение уровня N-телопептида $\geq 65\%$ в группе деносумаба было зафиксировано в 74%, а в группе в/в введения бисфосфонатов — в 63% случаев. Медиана времени до снижения уровня N-телопептида $\geq 65\%$ по сравнению с исходным значением составила 13 (95% доверитель-

ный интервал — ДИ 10–29) дней в группе деносуаба и 29 (95% ДИ 9–86) — в группе в/в введения бисфосфонатов. Нежелательные явления, связанные с наличием патологии скелета, были зарегистрированы у 9% (20 из 211) больных в группе деносуаба и 16% (7 из 43) — в группе в/в введения бисфосфонатов. Режим введения деносуаба 1 раз в 4 нед оказался более эффективным в отношении снижения уровня N-телопептида по сравнению с режимом использования препарата 1 раз в 12 нед, причем оптимальной в данном исследовании была доза 120 мг 1 раз в 4 нед, обеспечивавшая наиболее выраженное снижение N-телопептида к 13-й неделе исследования. Что касается токсичности, можно отметить, что в целом серьезных или фатальных побочных эффектов, связанных с введением деносуаба, зарегистрировано не было. В общей сложности побочные эффекты, вызванные лечением, возникли у 19% больных в группе деносуаба и 30% — в группе в/в введения бисфосфонатов. Среди побочных эффектов, встречавшихся в группах деносуаба (все режимы) и в/в введения бисфосфонатов, были отмечены пирексия (у 6 и 23% больных), артралгии (9 и 21%), астения (13 и 21%), боли в костях (11 и 19%), головные боли (11 и 16%), рвота (15 и 16%), запоры (11 и 14%), кашель (7 и 14%), диарея (12 и 14%), миалгии (3 и 14%), боли в конечностях (8 и 14%), тошнота (18 и 14%) и слабость (11 и 9%). Эпизодов развития остеонекроза челюсти в данном исследовании не зарегистрировано. Авторы полагают, что деносуаб продемонстрировал сходные с в/в введением бисфосфонатов возможности подавления костной резорбции и снижения риска развития нежелательных явлений, связанных с наличием патологии скелета, при сопоставимом спектре токсичности [6].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании III фазы с участием 2046 больных РМЖ, имевших метастазы в костях и не получавших ранее в/в или перорально лекарственных форм бисфосфонатов, проведено сравнение эффективности деносуаба и золедроновой кислоты. Каждые 4 нед больные получали либо п/к инъекцию деносуаба в дозе 120 мг и в/в инфузию соответствующего золедроновой кислоте плацебо ($n=1026$), либо п/к инъекцию соответствующего деносуабу плацебо и в/в инфузию золедроновой кислоты в дозе 4 мг ($n=1020$). Время наблюдения за больными после завершения исследования составило 2 года. Все они ежедневно дополнительно принимали препараты кальция и витамин D. Первичной целью исследования было подтвердить тот факт, что деносуаб не уступает золедроновой кислоте по влиянию на такой показатель, как ССКС. Вторичные цели: 1) установить, превосходит ли деносуаб золедроновую кислоту по влиянию на время до развития первого ССКС; 2) превосходит ли деносуаб золедроновую кислоту по влиянию на время до появления первого и

последующих ССКС (анализ множественных событий); 3) провести сравнительную оценку безопасности и переносимости деносуаба и золедроновой кислоты. Выявлено, что по частоте и времени до возникновения первого ССКС, а также времени до появления болевого синдрома деносуаб существенно превосходил золедроновую кислоту ($p=0,01$; 0,004 и 0,009 соответственно). Переносимость деносуаба в целом была хорошей. Частота развития остеонекроза нижней челюсти составила 2 и 1,4% в группах деносуаба и золедроновой кислоты соответственно. Аллергические реакции, а также эпизоды нефротоксичности в группе деносуаба встречались гораздо реже [7, 8].

Также доказана эффективность применения деносуаба в качестве средства профилактики возникновения остеопороза и связанных с ним осложнений. В небольшом рандомизированном плацебоконтролируемом клиническом исследовании III фазы приняли участие 252 больные РМЖ, находившиеся в периоде менопаузы, которые в качестве адъювантной терапии получали лечение ингибиторами ароматазы [9]. Как известно, эта категория больных характеризуется повышенным риском развития остеопороза и связанных с ним переломов. Одним из основных условий включения пациенток в данное исследование было наличие исходных признаков остеопении (от -1 до -2,5 по Т-шкале), но не остеопороза ($<-2,5$ по Т-шкале). В исследование также не входили больные с наличием переломов позвоночника в анамнезе и лица, получающие другую противоопухолевую терапию, кроме ингибиторов ароматазы. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы деносуаба ($n=127$) и плацебо ($n=125$). Деносуаб вводили п/к по 60 мг каждые 6 мес, во время исследования все пациентки принимали препараты кальция (1 г/сут) и витамин D (≥ 400 МЕ/сут). Продолжительность исследования составила 2 года, основной целью его была оценка в динамике минеральной плотности костной ткани, которая проводилась с помощью двойной R-логической абсорбциометрии (DXA). Подгрупповой анализ через 12 и 24 мес проводили в зависимости от типа ингибиторов ароматазы (стероидные против нестероидных) и продолжительности их приема (≤ 6 мес против > 6 мес), предшествующего лечения тамоксифеном (проводилось против не проводилось), возраста (< 65 лет против ≥ 65 лет), срока менопаузы (≤ 5 лет против > 5 лет), исходных индекса массы тела (< 25 кг/м² против ≥ 25 кг/м²) и показателя Т-шкалы (≤ -1 против > -1). Во всех изученных клинических подгруппах через 12 и 24 мес лечения минеральная плотность практически всех оценивавшихся зон скелета была выше у пациентов, получавших деносуаб: на 5,5% — через 12 мес ($p < 0,0001$) и на 7,5% — через 24 мес ($p < 0,0001$). Уровень маркеров костной резорбции (N-телопептид в моче) в группе больных, получавших деносуаб, был значительно снижен ($p < 0,0001$) уже

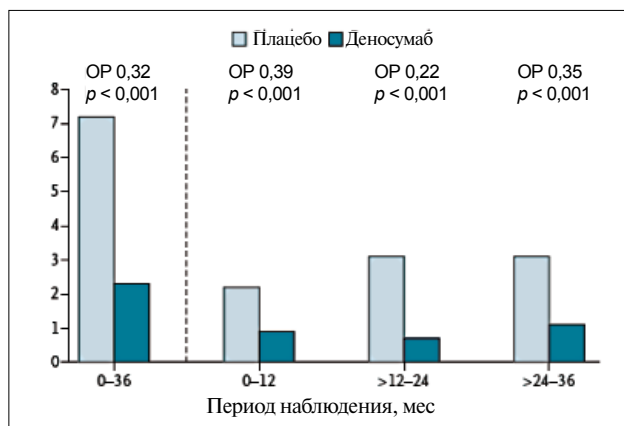


Рис. 4. Частота возникновения новых случаев вертебральных переломов в исследовании FREEDOM

после первого месяца лечения. На протяжении всего периода исследования не зафиксировано ни одного случая вертебрального перелома, а число случаев неverteбральных переломов было одинаковым (по 6% в каждой группе). У 4 пациенток в группе деносумаба и у 3 — в группе плацебо отмечено прогрессирование заболевания. Возникновение серьезных нежелательных явлений имело место у 15% пациенток группы деносумаба и 9% — группы плацебо; наиболее распространенны были инфекции, потребовавшие госпитализации (2 и 1% соответственно). Среди частых нежелательных явлений также можно отметить артралгии, боли в конечностях, костные боли, усталость [9].

В крупном рандомизированном исследовании FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis event 6 Months), посвященном изучению эффективности использования деносумаба в профилактике развития осложнений остеопороза, были обобщены результаты лечения 7868 женщин в возрасте от 60 до 90 лет с признаками наличия у них остеопороза, т.е. с исходными значениями минеральной плотности костной ткани по Т-шкале в поясничном отделе позвоночника и бедре $< -2,5$, но > -4 . Участницы исследования были рандомизированы в группы деносумаба (60 мг каждые 6 мес) или плацебо (контрольная группа). Лечение продолжалось в течение 36 мес. Первичной целью исследования была оценка частоты возникновения эпизодов новых вертебральных переломов; вторичной — оценка частоты развития неverteбральных переломов, в том числе переломов бедра. Частота возникновения повторных вертебральных переломов, наличие которых было подтверждено радиографически, в группе деносумаба была значительно ниже по сравнению с таковой в группе контроля (2,3% против 7,2%; ОР 0,32; 95% ДИ 0,26–0,41; $p < 0,001$), снижение степени риска составило 68% (рис. 4).

Применение деносумаба также способствовало сокращению частоты случаев развития переломов бе-

дра (0,7% против 1,2%; ОР 0,60; 95% ДИ 0,37–0,97; $p=0,04$); снижение риска составило 40%. Общая частота возникновения неverteбральных переломов составила 6,5% в группе деносумаба и 8% — в группе плацебо (ОР 0,80; 95% ДИ 0,67–0,95; $p=0,01$), снижение риска — 20%. В группе деносумаба не отмечено повышения риска возникновения злокачественных опухолевых заболеваний, инфекций, кардиоваскулярных расстройств, увеличения сроков консолидации переломов, частоты развития гипокальциемии и эпизодов остеонекроза челюсти, а также осложнений в месте инъекции. Авторы сделали вывод о том, что применение деносумаба дважды в год в течение 3 лет способствует уменьшению риска возникновения вертебральных и неverteбральных переломов, в том числе переломов бедра у женщин, страдающих остеопорозом [10].

В рандомизированном двойном слепом исследовании HALT (Hormone Ablation bone Loss Trial) приняли участие мужчины ($n=1468$), страдающие РПЖ и получающие андрогенную депривацию (двусторонняя орхиэктомия или аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона). Участники исследования были рандомизированы в 2 группы ($n=734$ в каждой) — группу деносумаба (60 мг п/к каждые 6 мес) и группу плацебо. Основная цель исследования — оценка изменений минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника через 24 мес лечения. Второстепенными целями были оценка минеральной плотности костной ткани шейки бедра и бедренной кости через 24 мес, а во всех 3 зонах — через 36 мес лечения, а также оценка частоты возникновения повторных вертебральных переломов [11]. Через 24 мес лечения минеральная плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника в группе деносумаба увеличилась на 5,6%, в то время как в группе плацебо этот показатель снизился на 1% ($p < 0,001$). Существенные различия в показателях минеральной плотности наблюдались уже через 1 мес и сохранялись на протяжении всех 36 мес лечения. Введение деносумаба ассоциировалось также с существенным увеличением минеральной плотности костной ткани всей бедренной кости и шейки бедра, а также дистальной трети лучевой кости при всех сроках оценки. Среди больных, получавших деносумаб, частота возникновения новых случаев вертебральных переломов по прошествии 36 мес лечения была более низкой по сравнению с таковой в группе плацебо (1,5% против 3,9%; ОР 0,38; 95% ДИ 0,19–0,78; $p=0,006$). Частота развития и спектр побочных реакций существенно не различались (рис. 5). Авторами исследования был сделан вывод о способности деносумаба повышать минеральную плотность костной ткани и снижать частоту развития новых случаев вертебральных переломов у больных РПЖ, получающих андрогенную депривацию [11].

На основании результатов исследований FREEDOM и HALT деносумаб практически одновре-

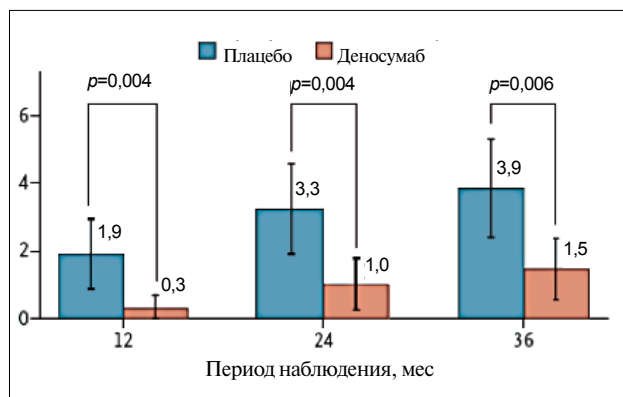


Рис. 5. Частота возникновения новых случаев вертебральных переломов в исследовании HALT

менно был одобрен к применению в Европе и США как средство лечения остеопороза и профилактики развития связанных с ним костных осложнений. В странах Европейского союза деносумаб был одобрен к использованию 28 мая 2010 г. на основании исследования HALT в качестве средства для лечения остеопороза у женщин в менопаузе, а также у мужчин, страдающих неметастатическим РПЖ и получающих гормоноаблативную терапию. Несколькими днями позднее — 1 июня 2010 г. на основании исследования FREEDOM FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США) одобрило применение ингибитора RANK-L деносумаба (Prolia®) в качестве средства лечения остеопороза у женщин, достигших менопаузы и

входящих в группу повышенного риска возникновения переломов.

Помимо деносумаба в числе новых антирезорбтивных препаратов оценивается эффективность ряда других лекарственных средств, в частности селективного ингибитора катепсина К (оданасатиб) [12], ингибиторов c-Src (дазатиниб, босутиниб и др.), ингибиторов $\alpha\beta 3$ -интегринов [13, 14]. Все они прямо или косвенно способствуют подавлению функциональной активности остеокластов. В качестве возможных мишеней рассматриваются хлористые каналы остеокластов, H-АТФазы вакуолей. Перспективным представляется создание лекарственных препаратов, способных оказывать воздействие на остеобласты.

Создание и внедрение в клиническую практику большого числа новых высокоэффективных методов лечения злокачественных опухолей позволило существенно увеличить продолжительность жизни онкологических больных, в том числе и пациентов с диссеминированным процессом. Нормальное функционирование костной системы является неотъемлемой частью хорошего качества жизни онкологических больных и должно находиться под тщательным контролем. Крайне актуальными проблемами остаются совершенствование методов коррекции различных патологических состояний костной системы и профилактика развития осложнений. Появление группы препаратов, обладающих принципиально иными таргетными механизмами действия, может дать дополнительные возможности решения проблем, связанных с патологией скелета.

ЛИТЕРАТУРА

- Hortobagyi G.N. Systemic therapy for bone metastasis: past, present and future. Educational Book Articles. ASCO, 2010; p. 3–7.
- Roodman G.D. Mechanisms of disease: mechanisms of bone metastasis. New Engl J Med 2004;16:1655–64.
- Body J.J., Greipp P., Coleman R.E. et al. A phase I study of AMG-0007, a recombinant osteoprotegerin construct, in patients with multiple myeloma or breast carcinoma related bone metastases. Cancer 2003;97(Suppl):887–92.
- Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L. et al. Osteoclast differentiation and activation. Nature 2003;423:337–42.
- George S., Brenner A., Sarantopoulos J. et al. RANK Ligand: effects of inhibition. Curr Oncol Rep 2010;12:80–6.
- Lipton A., Steger G.G., Figueroa J. et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. J Clin Oncol 2007;25:4431–7.
- Stopeck A., De Boer R., Fujiwara Y. et al. A comparison of denosumab versus zoledronic acid for the prevention of skeletal-related events in breast cancer patients with bone metastases [abstract 22]. Cancer Res 2009;69 (Suppl 1):490. Abstr 9015.
- Lipton A., Stopeck A., von Moos R.A. Meta-analysis of results from two randomized, double-blind studies of denosumab versus zoledronic acid (ZA) for treatment of bone metastases. J Clin Oncol 2010;28 (Suppl):15.
- Ellis G.K., Bone H.G., Chlebowski R. et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:4875–82.
- Cummings S.R., Martin J.S., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. New Engl J Med 2009;361:756–65.
- Smith M.R., Egerdie B., Toriz N.H. et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. New Engl J Med 2009;361:745–55.
- Gauthier J.Y., Chauret N., Cromlish W. et al. The discovery of odanacatib (MK-0822), a selective inhibitor of cathepsin K. Bioorg Med Chem Letters 2008;18:923–8.
- Harms J.F., Welch D.R., Samant R.S. et al. A small molecule antagonist of the alpha (v) beta-3 integrin suppresses MDA-MB-435 skeletal metastasis. Clin Exp Metastas 2004;21:119–28.
- Murphy M.G., Cerchio K., Stoch S.A. et al. Effect of L-000845704, an alpha-V-beta-3 integrin antagonist, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2022–8.

Роль Ганатона в антиэметической терапии. Новые возможности лечения

А.В. Снеговой, Л.В. Манзюк
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва
Контакты: Антон В. Снеговой drsneg@gmail.com

Внедрение в практику новых эффективных препаратов для профилактики и лечения тошноты и рвоты является одной из важных составляющих поддерживающей терапии онкологических больных, помогающей сохранить хорошее качество жизни пациентов в период лекарственного лечения. В данной статье рассмотрены основные механизмы возникновения тошноты и рвоты, современные рекомендации по их профилактике, а также представлены результаты собственного исследования по оценке применения препарата Ганатон (антагонист D_2 -рецепторов) для профилактики и лечения острой и отсроченной тошноты и рвоты в сочетании с антагонистами $5-HT_3$ -рецепторов и в монорежиме. Препарат показал высокую эффективность и рекомендован для использования в клинике.

Ключевые слова: антиэметики, тошнота, рвота, D_2 -антагонисты, эметогенные осложнения, антагонисты $5-HT_3$ - и NK_1 -рецепторов

Role of ganaton in antiemetic therapy. New treatment capacities

A.V. Snegovoy, L.V. Manzuyuk
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The practical introduction of new effective drugs for the prevention and treatment of nausea and vomiting is one of the important constituents of maintenance therapy in cancer patients, which helps maintain a good quality of life during drug treatment. This paper considers the main mechanisms of occurrence of nausea and vomiting and current recommendations for their prevention and gives the results of the authors' studies evaluating the use of ganaton, a D_2 -receptor antagonist, alone and in combination with $5-HT_3$ -receptor antagonists for the prevention and treatment of acute and delayed nausea and vomiting. The drug has shown a high efficacy and it is recommended for clinical application.

Key words: antiemetics, nausea, vomiting, D_2 -antagonists, emetogenic complications, $5-HT_3$ and NK_1 -receptor antagonists

Введение

Противоопухолевая лекарственная терапия часто сопровождается тошнотой и рвотой, что отрицательно влияет на качество жизни пациентов. Тошнота и рвота, или эметогенный синдром, при лечении цитостатиками являются защитной реакцией на попадание в организм токсических веществ. Центральная нервная система играет важную роль в механизме возникновения этих тягостных побочных реакций. Понятие «рвотный центр» появилось еще в 1892 г. Установлено, что он локализуется в продолговатом мозге. Позднее, в 1952 г., также в продолговатом мозге была открыта триггерная хеморецепторная зона. Эметогенный синдром находится под контролем этих двух функционально разных центров [1]. Сигналы к рвотному центру поступают из различных частей тела, в первую очередь из кишечника, аппарата внутреннего уха, триггерной хеморецепторной зоны и других центров продолговатого мозга, регулирующих вазомоторные и

вегетативные функции. Важную роль в формировании рвотного акта играют нейромедиаторы ацетилхолин и допамин. Разрушение ацетилхолина под воздействием ацетилхолинэстеразы нарушает работу синапса (рис. 1), что приводит к дискоординации сокращения гладкой мускулатуры верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и возникновению тошноты и рвоты.

Допамин опосредует свое действие через допаминовые рецепторы, которые расположены в головном и спинном мозге, но в развитии эметогенного синдрома играют роль только D_2 -рецепторы (рис. 2).

Развитие тошноты и рвоты обусловлено различными факторами, в первую очередь эметогенным потенциалом противоопухолевого препарата или лекарственной комбинации, интенсивностью лечения (дозы, интервал между курсами), способом введения препарата (струйно, капельно). Женщины и лица моложе 50 лет, а также пациенты, име-

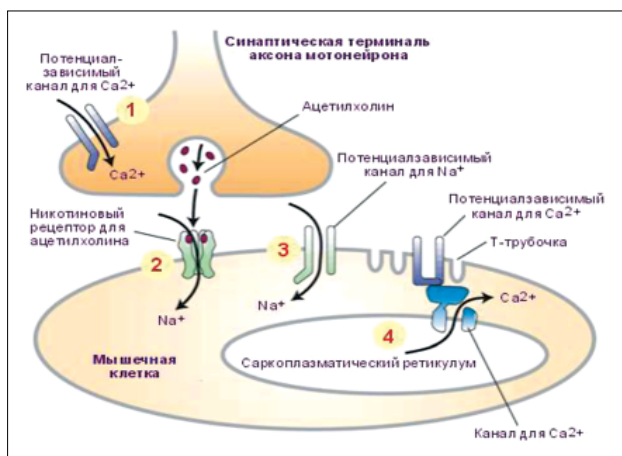


Рис. 1. Взаимодействие ацетилхолина с мышечной клеткой [2]

ющие предрасположенность к морской болезни, переносят химиотерапию (ХТ) тяжелее. Негативное воздействие оказывает также полный отказ от употребления алкоголя.

Противоопухолевые лекарственные средства по степени эметогенности подразделяют на препараты высокого, умеренного, низкого и минимального риска (табл. 1). Большинство современных молекулярно нацеленных (таргетных) препаратов (трастузумаб, темсирилимус, лапатиниб, цетуксимаб и т.д.) характеризуются низкой степенью риска [3].

С учетом представленных выше данных при проведении противоопухолевой лекарственной терапии предполагается использование антиэметических средств различного механизма действия.

В 1960 г. были опубликованы первые исследования по применению антагонистов D_2 -рецепторов (метоклопрамид, галоперидол) для профилактики тошноты и рвоты, индуцированных ХТ [1]. По-

пытки усилить антиэметическую активность этих препаратов посредством увеличения их дозы сопровождались появлением опасных экстрапиримидных расстройств у 40% больных. Позднее внедрение в практику антагонистов $5-HT_3$ -рецепторов способствовало существенному снижению частоты возникновения острой тошноты и рвоты, но практически не изменило ситуацию с отсроченной тошнотой.

В табл. 2 представлены рекомендации MASCC (Международная ассоциация поддерживающей терапии онкологических больных) 2010 г. по профилактике тошноты и рвоты в зависимости от риска эметогенности проводимого лечения [3]. Важным фактором, который необходимо учитывать при планировании профилактики тошноты и рвоты, является фазность течения эметогенного синдрома, впервые выявленная при осуществлении терапии цисплатином. В течение первых 2 ч после введения цисплатина наблюдается первый пик развития тошноты и рвоты, второй пик зарегистрирован в промежутке от 48 до 72 ч после введения цисплатина. Таким образом, эметогенный синдром можно подразделить на острый (возникающий в течение первых 24 ч) и отсроченный (развивающийся более чем через 24 ч).

Дальнейшие исследования по профилактике и лечению тошноты и рвоты, вызванных проведением ХТ, привели к появлению классификации антиэметиков по воздействию на трансмиттеры (см. рис. 2).

В настоящее время применение блокаторов $5-HT_3$ -рецепторов (трописетрон, гранисетрон, палонсетрон и др.) и антагонистов NK_1 -рецепторов (апрепитант, фосапрепитант, касопитант) способствует осуществлению достаточно эффективной

Таблица 1. Степень эметогенности отдельных препаратов

Риск	Препарат до лечения
Высокий (>90%)	Цисплатин, дакарбазин, дактиномицин, циклофосфамид (>1,5 г/м ²)
Умеренный (30–90%)	Карбоплатин, доксорубин, эпирубицин, ифосфамид, циклофосфамид (<1,5 г/м ²), иринотекан, оксалиплатин
Низкий (10–30%)	5-ФУ*, цетуксимаб, доцетаксел, эпопозид, паклитаксел, топотекан, гемзар, митоксантрон, митомицин
Минимальный (<10%)	Бевацизумаб, блеомицин, винбластин, винкристин

*5-ФУ – 5-фторурацил.

Таблица 2. Рекомендации MASCC по профилактике тошноты и рвоты (2010)

Риск эметогенности	Антиэметики	
	острая тошнота и рвота	отсроченная тошнота и рвота
Высокий	Высокий $5-HT_3$ + дексаметазон + антагонисты NK_1 -рецепторов	Дексаметазон + антагонисты NK_1 -рецепторов
Умеренный	$5-HT_3$ + дексаметазон	Дексаметазон
Низкий	Дексаметазон или антагонисты D_2 -рецепторов	По показаниям
Минимальный	По показаниям	По показаниям

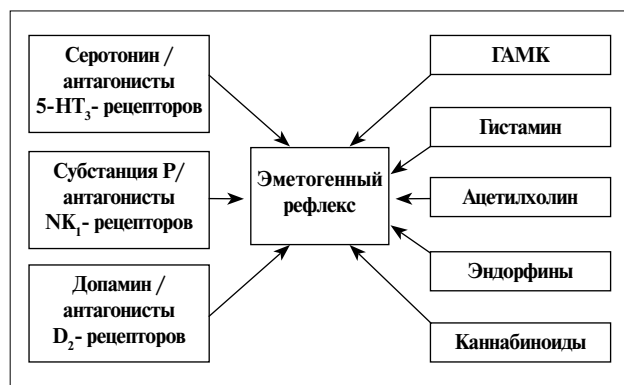


Рис. 2. Классификация антиэметиков по воздействию на трансмиттеры: ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; каннабиноиды — производные марихуаны; трансмиттеры — нейромедиаторы и рецепторы

профилактики острой рвоты и тошноты, однако проблема отсроченных реакций остается особенно актуальной.

По мнению большинства европейских и американских экспертов, профилактика отсроченной тошноты и рвоты должна включать использование антагонистов D_2 -рецепторов.

Ганатон (итоприд) — $N[4[2(\text{диметиламино})\text{-этоксифенил}]\text{-3,4-диметоксибензамина гидрохлорид}$ — является стимулятором моторики ЖКТ и выброса ацетилхолина. Препарат выпускается в таблетках по 50 мг (фирма «Abbott»). Ганатон обладает уникальным механизмом двойного действия: 1) вызывает снижение активности ацетилхолинэстеразы, что способствует восстановлению тонуса и улучшению работы гладкой мускулатуры ЖКТ; 2) блокирует D_2 -рецепторы, расположенные в триггерной зоне, что приводит к подавлению рвотного акта. Механизм действия препарата представлен на рис. 3. Ганатон не удлиняет интервал $Q-T$ и не потенцирует развитие нейротоксичности, что может наблюдаться при применении других антиэметиков. Препарат метаболизируется флавиновзависимой монооксигеназой печени и не оказывает ингибирующего или стимулирующего действия на ферменты цитохрома P450. Ганатон и его метаболиты выводятся в основном с мочой.

В отделении изучения новых противоопухолевых лекарств РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2009 г. проведено исследование по оценке эффективности использования препарата ганатон в комбинированной антиэметической терапии для профилактики острой рвоты и тошноты, а также в монотерапии для купирования отсроченной тошноты.

Цели исследования:

- 1) оценка эффективности ганатона при приеме внутрь в комбинации с антагонистами 5-HT_3 -рецепторов для предупреждения острой тошноты и рвоты;



Рис. 3. Механизм действия ганатона

- 2) оценка эффективности монотерапии ганатонном для профилактики отсроченной тошноты, вызванной ХТ с низким ($<30\%$), умеренным ($30\text{--}90\%$) и высоким ($>90\%$) эметогенным потенциалом;
- 3) оценка переносимости ганатона.

Материалы и методы

В исследование включены 30 пациентов (25 женщин и 5 мужчин) с различными злокачественными опухолями: рак молочной железы — 10, рак яичников — 8, желудка — 2, ободочной и прямой кишки — 5, легкого — 5. Распределение больных по возрасту было следующим: 40–60 лет — 27, 60–70 лет — 3 пациента. Все больные, включенные в исследование, ранее получали ХТ, что отрицательно влияло на переносимость последующего лечения.

Распределение пациентов по нозологии, режимам лечения и степени их эметогенности представлено в табл. 3. Режим ELF обладает низкой, схемы FAC, FOLFIRI, PC, CC — умеренной, схема EP — высокой степенью эметогенности.

Режимы антиэметической терапии представлены на рис. 4.

Дозы и продолжительность антиэметической терапии:

- день 0 — ганатон — 1 таблетка (50 мг) вечером накануне курса лечения;
- день 1 или с 1-го по 3-й дни (в зависимости от схемы) — утром ганатон — 1 таблетка (50 мг) внутрь, через 6 ч после введения цитостатика — вторая таблетка (50 мг). Суточная доза ганатона — 100 мг. За 30 мин до внутривенного введения цитостатиков — антагонисты 5-HT_3 -рецепторов

Таблица 3. Распределение больных по нозологии и схемам лечения

Нозология	Число больных (n=30)	Схема лечения
Рак молочной железы	10	FAC
Рак яичников	8	CC
Колоректальный рак	5	FOLFIRI
	3	PC
Рак легкого	2	EP
Рак желудка	2	ELF

Примечание

FAC — доксорубин в дозе 50 мг/м² в 1-й день, 5-ФУ — 500 мг/м² в 1-й день, циклофосфан — 500 мг/м² в 1-й день; возобновление курса на 21-й день.

CC — циклофосфамид в дозе 600 мг/м² в 1-й день, карбоплатин (AUC-5-6) в 1-й день; возобновление курса на 21-28-й день.

FOLFIRI — иринотекан в дозе 180 мг/м² в 1-й день, лейковорин — 200 мг/м² в 1-й и 2-й дни, 5-ФУ — 400 мг/м² в 1-й и 2-й дни, 5-ФУ (инфузия на 48 ч) — 1200 мг/м²; возобновление курса на 14-й день.

PC — паклитаксел в дозе 200 мг/м², карбоплатин (AUC-6) — в 1-й день; возобновление курса на 21-й день.

EP — этопозид в дозе 100 мг/м² в 1-3-й дни, цисплатин — 100 мг/м² в 1-й день; возобновление курса на 21-й день.

ELF — этопозид в дозе 100 мг/м² в 1-3-й дни, лейковорин — 50 мг/м² в 1-й день, 5-ФУ — 500 мг/м² в 1-й день; возобновление курса на 21-й день.

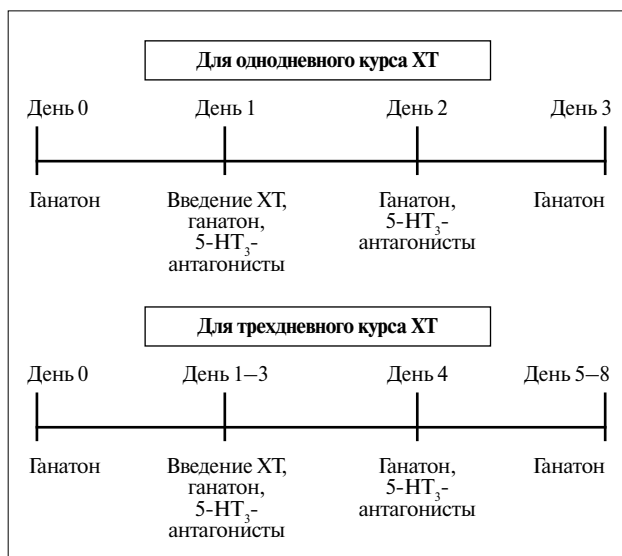


Рис. 4. Режимы антиэметической терапии

(для высокоэметогенной схемы EP применяли ондансетрон в дозе 16 мг в сочетании с дексаметазоном 8 мг);

- день 2 или 4 (в зависимости от схемы) — внутривенное введение антагонистов 5-НТ₃-рецепторов + ганатон — по 1 таблетке 3 раза в день. Суточная доза ганатона — 150 мг
- последующие 4 дня — продолжение приема ганатона по 1 таблетке 3 раза в день. Суточная доза препарата — 150 мг.

Для оценки эффективности применявшейся антиэметической терапии с включением ганатона

использовали стандартную шкалу распределения тошноты и рвоты по степени тяжести. Пациенты сами заполняли таблицы, оценивая свое состояние в процессе получения ХТ (табл. 4).

Таблица 4. Распределение тошноты и рвоты по степени тяжести

Степень тяжести	Тошнота	Рвота
0	Нет (питание не нарушено)	Нет
I	Слабая (принимает незначительно сниженное количество пищи)	Слабая (1–2 раза в сутки)
II	Умеренная (количество пищи снижено в 2 раза)	Умеренная (от 2 до 8 раз в сутки)
III	Сильная (практически не ест)	Сильная (>8 раз в сутки)

Таким образом, использованы следующие критерии:

1) полный эффект — отсутствие рвоты, позывов на рвоту или тошноту в дни лечения и через 24 ч после его окончания;

2) частичный эффект — слабая тошнота или слабая рвота сохраняются в дни лечения или через 24 ч после его окончания;

3) без эффекта — не купируются ни тошнота, ни рвота.

Для оценки действия ганатона по предупреждению отсроченной тошноты применяли 2 критерия:

1) полный эффект — отсутствие тошноты в течение 4 дней после окончания курса ХТ;

2) без эффекта — сохранение тошноты любой степени тяжести в течение последующих 4 дней.

Результаты

Общая эффективность применения комбинации ганатона с 5-НТ₃-антагонистами для профилактики острой рвоты составила 100%, т.е. ни у одного из 30 пациентов на всех режимах лечения не зарегистрировано ни одного эпизода рвоты и достигнут полный эффект.

Эффективность использования данной комбинации для профилактики острой тошноты составила 90% полных и 10% — частичных эффектов (у 3 из 30 больных наблюдалась слабая тошнота во время курса лечения).

Общая эффективность применения ганатона для профилактики отсроченной тошноты составила 80%, т.е. у 24 из 30 больных полностью купировалась тошнота в последующие 4 дня после прохождения курса ХТ, у 20% (6 из 30) пациентов слабая тошнота сохранялась, что было расценено нами как лечение без эффекта.

Высокоэметогенную терапию (схема EP) получали 2 больных. В одном случае острая тошнота и рвота были купированы полностью, в другом — острая рвота также была купирована, но сохранялась слабая тошнота. Однако попытки предотвращения отсроченной тошноты с помощью применения ганатона у обоих пациентов не увенчались успехом. Кроме того, тошнота также появилась у больного с полным отсутствием острой тошноты и рвоты и продолжалась в течение 5–6 дней.

Режимы ХТ умеренной эметогенности (схемы FAC, PC, FOLFIRI, CC) проведены 26 больным. Достигнут 100% эффект по купированию острой рвоты у всех 26 пациентов, острой тошноты не было у 24 из них (полный эффект 92,4%), острая тошнота слабой степени имела место у 2 больных (частичный эффект 7,6%). Полный эффект ганатона, достигнутый в отношении купирования отсроченной тошноты, в этой группе пациентов составил 88,5% (23 из 26 пациентов). Тошнота слабой степени сохранялась у 3 (11,5%) из 26 больных, что было расценено как лечение без эффекта. Режим лечения слабой эметогенности (ELF) получили 2 больных. В обоих случаях зарегистрировано полное 100% купирование острой тошноты и рвоты, а также отсроченной тошноты.

Прием ганатона по 50 мг внутрь не сопровождался возникновением каких-либо побочных реакций ни у одного из пациентов.

Заключение

Препарат ганатон (итоприд) обладает двойным механизмом действия: за счет снижения активности ацетилхолинэстеразы восстанавливает тонус и улучшает работу гладкой мускулатуры ЖКТ, а также блокирует D_2 -рецепторы триггерной зоны продолговатого мозга и подавляет рвотный рефлекс.

При проведении противоопухолевой ХТ различной степени эметогенности у 30 больных отмечена выраженная эффективность использования комбинации ганатона с антагонистами $5-HT_3$ -рецепторов при профилактике острой рвоты (100%) и тошноты (90%).

Применение ганатона в монорежиме для профилактики отсроченной тошноты оказалось эффективным у 80% пациентов.

Препарат не вызывает побочных реакций ни при использовании его в монотерапии, ни при применении в комбинациях.

Антиэметическая терапия с включением ганатона удовлетворительно переносится больными и обеспечивает большинству из них хорошее качество жизни.

Таким образом, использование ганатона может быть рекомендовано больным раком молочной железы, яичников, ЖКТ и других злокачественных опухолей при проведении им ХТ.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. J Nat Clin Pract Oncol 2008;5(1):32–43.
2. Трифонов Е.В. Психофизиология человека. Русско-англо-русская энциклопедия; 13-е изд., 2009 г. (www.tryphonov.ru)
3. MASCC Guidelines Antiemetics, 2010.
4. Gralla R. Current trends in the management of chemotherapy-induced emesis. Conference Supportive care in oncology, February 27–28, 2009.
5. Hesketh P.J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 2008;358(23):2482–94.
6. Herrstedt J. Antiemetics: state of the art. 34
- ESMO–15 ECCO conference. Berlin, 2009; p. 439–41.
7. Dicato M. Medical management of cancer treatment induced emesis. London, 1998.
8. Снеговой А.В. Материалы 1-го Евразийского семинара по поддерживающей терапии в онкологии. Екатеринбург, 2009.

Гормональные факторы вирусассоциированного рака шейки матки

О.Н. Чуруксаева, О.Н. Асадчикова, Л.А. Коломиец, С.Л. Стуканов,
И.Г. Видяева, Е.Г. Никитина, Л.Н. Уразова
НИИ онкологии, СО РАМН, Томск

Контакты: Лариса Александровна Коломиец KolomietsLA@oncology.tomsk.ru

Цель исследования — изучение уровня метаболитов эстрогенов в моче у больных раком шейки матки (РШМ) в качестве диагностического критерия, ассоциированного с инфекцией, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ), для обоснования назначения патогенетической терапии в комбинированном лечении РШМ.

Материалы и методы. В исследование были включены 26 больных РШМ I–IV стадии, проходивших лечение в отделении гинекологии Томского НИИ онкологии. Средний возраст больных составил $45,6 \pm 1,3$ года (24–72 года), причем 50% пациенток были репродуктивного возраста. Стадийность устанавливалась в соответствии с классификацией FIGO. Генотипирование проводилось на 12 онкотропных типах с определением вирусной нагрузки методом полимеразной цепной реакции. У всех больных определялся уровень метаболитов эстрогенов в моче.

Результаты. В моче больных женщин уровень метаболита 2-OHE1, отвечающего за нормальный клеточный рост, составил $8,95 \pm 2,9$ нг/мг, что достоверно ниже уровня 2-OHE1 в моче здоровых женщин ($19,7 \pm 1,2$ нг/мг). Уровень метаболита 16α-OHE1, играющего ключевую роль в опухолевой трансформации клеток, составил $14,95 \pm 4,4$ нг/мг, что достоверно не отличалось от уровня у здоровых женщин ($15,2 \pm 2,4$ нг/мг). Статистически значимых различий в уровнях метаболитов эстрогенов в зависимости от дифференцировки опухоли выявлено не было, но выявлена обратно пропорциональная зависимость со стадией процесса.

Выводы. Изменение соотношения метаболитов эстрогенов 2-OHE1/16α-OHE1 в сторону преобладания «агрессивного» метаболита 16α-OHE1 способствует индуцированию механизмов эстрогензависимого канцерогенеза. В связи с этим целесообразно использование этиопатогенетических препаратов, блокирующих ключевые механизмы канцерогенеза, в комбинированном лечении РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, метаболиты эстрогенов, комбинированное лечение

Hormonal factors of virus-associated cancer of the cervix uteri

O.N. Churukseyeva, O.N. Asadchikova, L.A. Kolomiyets, S.L. Stukanov, I.G. Vidyayeva, E.G. Nikitina, L.N. Urazova
Research Institute of Oncology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Objective: to study the urinary levels of estrogen metabolites as a diagnostic criterion in patients with cancer of the cervix uteri (CCU) associated with human papillomavirus (HPV) infection to provide a rationale for the use of pathogenetic therapy in the combination treatment of CCU.

Subjects and methods. The study enrolled 26 patients with Stages I–IV CCU who were treated at the Department of Gynecology, Tomsk Research Institute of Oncology. The patients' mean age was 45.6 ± 1.3 years (range 24 to 72 years), the patients of reproductive age accounted for 50%. Tumor was staged in accordance with the FIGO classification. Genotyping was carried out on 12 oncotropic types, by estimating the viral load by polymerase chain reaction. Urinary estrogen metabolite levels were measured in all patients.

Results. In the female patients, the urinary level of the metabolite 2-OHE1 responsible for normal cell growth was 8.95 ± 2.9 ng/mg, which was significantly below the values in healthy women (19.7 ± 1.2 ng/mg). The level of the metabolite 16α-OHE1 playing a key role in tumor cell transformation was 14.95 ± 4.4 ng/mg, which did not differ significantly from the level in healthy women (15.2 ± 2.4 ng/mg). There were no statistically significant differences in the levels of estrogen metabolites depending on tumor differentiation; but there was an inversely proportional relation to the stage of the process.

Conclusion. The change in the estrogen metabolite ratio of 2-OHE1/16α-OHE1 toward a preponderance of the aggressive metabolite 16α-OHE1 contributes to the induction of the mechanisms of estrogen-dependent carcinogenesis. In this connection, it is expedient to use etiopathogenetic agents to block the key mechanisms of carcinogenesis in the combination treatment of CCU.

Key words: cancer of the cervix uteri, human papillomavirus, estrogen metabolites, combination treatment

Введение

Актуальность. Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. В мире ежегодно выявляют около 470 тыс. новых случаев РШМ, при этом от РШМ умирают до 290 тыс. женщин в год [1]. Средний возраст больных с этой патологией составляет 54,6 года [2, 3]. В последние годы прослеживается отчетливая тенденция увеличения заболеваемости РШМ в возрастной категории до 30 лет. Прирост заболеваемости РШМ среди женщин в возрасте до 29 лет с 1993 по 2002 г. составил 150% [4]. Такая тенденция связана с широким распространением основного этиологического фактора РШМ – инфицированием цервикальных тканей онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ). Более 50% людей с началом половой жизни инфицируются вирусом папилломы, и распространенность генитальной инфекции в мире, вызываемой ВПЧ, составляет около 440 млн человек [5]. Генитальная ВПЧ-инфекция составляет важнейшую медицинскую и социальную проблему, что обусловлено высокой контагиозностью ВПЧ и развитием предопухолевых состояний и злокачественных новообразований органов репродуктивной системы. Пик генитальной ВПЧ-инфекции приходится на возраст 20–25 лет и снижается после 30 лет [6]. В этом возрасте отмечается увеличение заболеваемости предопухолевой патологией шейки матки и РШМ, пик которого приходится на возраст 45–55 лет [7]. Раннее начало половой жизни в сочетании с ВПЧ-инфекцией увеличивает риск развития РШМ в 22 раза [8]. ДНК ВПЧ обнаруживается в среднем в 94,7% образцов цервикального рака [9, 10]. В 75% случаев инвазивного рака определяются 16-й и 18-й типы ВПЧ-инфекции [11–14].

Инфицирование клеток ВПЧ приводит к нарушению процесса их дифференцировки. Трансформация и малигнизация клеток эпителия контролируются генами ВПЧ. Онкобелки Е6 и Е7 являются основополагающими в развитии пролиферативных процессов в клетках, инфицированных ВПЧ. В нормальных тканях шейки Е7 не синтезируется. Его появление связано с жизненным циклом ВПЧ-инфекции. Поэтому Е7 служит онкомаркером развития неопластических процессов, нейтрализуя антипролиферативную и антивирусную активность интерферонов и подавляя иммунный ответ. ВПЧ, инфицируя эпителиальные клетки шейки матки, лишь создает предпосылки для злокачественного перерождения. Для необратимого развития опухолевой трансформации необходимы сопутствующие условия, основное место среди которых отводится гормональным нарушениям [15].

Известна роль эстрогенов в развитии неоплазий в эстрогенчувствительных тканях, к которым в настоящее время, кроме ткани молочной железы, эндометрия, относится и шейка матки. Гормонозависи-

мость опухолей шейки матки установлена на основании исследований, в ходе которых изучали механизмы действия ВПЧ в инфицированных клетках. Давно отмечено, что тканевые изменения в цервикальном канале, вызванные ВПЧ, локализованы в основном в эстрогенчувствительных зонах. Эстрадиол, один из наиболее активных женских половых гормонов, обладает высоким сродством к эстрогеновым рецепторам и, взаимодействуя с ними, оказывает существенное влияние на метаболическую и пролиферативную активность клеток. Ферментативная система цитохромов Р450 обеспечивает конверсию эстрадиола в 2 основных метаболита: 16 α -гидроксиэстрон (16 α -ОНЕ1) и 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ1). Первый из них относится к категории «агрессивных» гормонов, вызывающих длительный эффект, приводящий к нежелательным последствиям. Второй метаболит (2-ОНЕ1) обладает умеренными функциями, нормализует клеточный рост. Установлено, что там, где наблюдается активная экспрессия белков ВПЧ, отмечен высокий уровень синтеза 16 α -ОНЕ1, сравнимый с аналогичным в клетках рака молочной железы. Следует отметить, что в норме эпителиальные клетки матки неспособны обеспечивать превращение эстрадиола в 16 α -гидроксиэстрон. Следовательно, активная репродукция ВПЧ индуцирует образование агрессивного метаболита в инфицированных клетках [16]. Для формирования необратимой неоплазии необходимы: активная экспрессия генов Е6 и Е7 вируса, индукция метаболических механизмов конверсии эстрадиола в 16 α -ОНЕ1, индукция множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая завершает процесс перерождения. Таким образом, инфицирование клетки ВПЧ приводит к изменениям в метаболизме эстрадиола в сторону преимущественного синтеза 16 α -гидроксиэстрона. Это соединение, как уже упоминалось, обладает самостоятельной канцерогенной активностью, что создает дополнительные благоприятные условия для злокачественного перерождения клетки, содержащей ВПЧ. Кроме того, 16 α -гидроксиэстрон способен образовывать необратимые комплексы с эстрадиоловым рецептором и вызывать пролонгированные эффекты. С учетом того, что ген Е7 имеет эстрадиолзависимый характер экспрессии, образующийся стабильный комплекс эстрогеновый рецептор – 16 α -гидроксиэстрон (ER16 α) взаимодействует с регуляторной областью гена Е7, вызывая усиление его экспрессии. Таким образом, вирус, стимулируя преимущественное образование 16 α -гидроксиэстрона, обеспечивает высокий устойчивый синтез вирусного онкобелка Е7, отвечающего как за малигнизацию, так и за подавление системы иммунологического надзора, обеспечивая благоприятные условия для роста злокачественных клеток. Теория «генотоксического» эстрогениндуцированного канцерогенеза позволяет отнести РШМ к гормонозависимым опухолям. Поэто-

му включение в лечение рака шейки матки препаратов, препятствующих гормонозависимой пролиферации ВПЧ-инфицированных клеток и образованию канцерогенного метаболита 16 α -гидроксистерона, будет способствовать прерыванию «порочного» круга и более благоприятному течению заболевания.

Цель исследования – изучение уровня метаболитов эстрогенов в моче у больных РШМ в качестве диагностического критерия, ассоциированного с развитием ВПЧ-инфекции, для обоснования назначения патогенетической терапии в комбинированном лечении РШМ.

Материалы и методы

В исследование были включены 26 больных РШМ I–IV стадии, проходивших лечение в отделении гинекологии Томского НИИ онкологии. Диагноз у всех пациенток был подтвержден морфологически. Распространение опухоли оценивалось на основании общепринятого клинического обследования, включающего ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости, спиральную компьютерную томографию, по показаниям ректороманоскопию и цистоскопию. Стадийность устанавливалась в соответствии с классификацией FIGO.

Определение ДНК папилломавирусной инфекции проводили путем исследования цервикальных соскобов до начала лечения. Генотипирование проводилось на 12 онкотропных типах (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) с определением вирусной нагрузки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «реального времени» с применением диагностических наборов «RoterGreen 6 000» («CorbetResearch», Австралия).

У всех больных определялся уровень метаболитов эстрогенов в моче с помощью иммуноферментного набора ESTRAMET (Mirax-Pharma). Определялись уровни 2-OHE1, 16 α -OHE1, соотношение метаболитов эстрогенов, а также сумма метаболитов эстрогенов, отражающая величину общего содержания эстрогенов в моче, так как первичные эстрогены метаболизируются в тканях и выводятся с мочой в виде метаболитов.

Средний возраст больных составил 45,6 $\pm$ 1,3 года (24–72 года), причем 50% пациенток были репродуктивного возраста. Основной жалобой больных РШМ были ациклические мажущие выделения из половых путей – 53,3% случаев. Болевой синдром присутствовал у 28% больных. В то же время какие-либо жалобы отсутствовали у 33,3% пациенток. Анализ сексуального анамнеза выявил, что 44,4% пациенток имели 4–5 партнеров, более 5 партнеров было у 11,1% больных. Анализ используемых методов контрацепции выявил, что 55,6% больных контрацепцией не пользовались, Комбинированные оральные контрацептивы применяли 11% женщин, барьерные методы предпочитали 22,2% пациенток. Эрозию шейки матки в анамнезе имели 64% больных, причем в 83,3% случаев какого-либо лечения не проводилось. Урогенитальные инфекции в

анамнезе имела каждая 3-я пациентка, причем такие, как хламидиоз и генитальный герпес, являющийся одним из значимых факторов развития РШМ. Считается, что консолидация именно этих двух инфекций с онкотропными вирусами папилломы усиливает риск развития предопухолевых и опухолевых процессов шейки матки [17, 18].

В 23,1% случаев ($n=6$) установлена I стадия, в 38,5% ($n=10$) – IIa стадия, у 30,8% ($n=8$) больных – IIb и у 7,7% ($n=2$) диагностирована интраэпителиальная неоплазия IV стадии. Плоскоклеточный РШМ гистологически верифицирован у 88,5% ($n=23$), железистоплоскоклеточный – у 7,7% ($n=2$) и аденокарцинома – у 3,8% ($n=1$). В 48,8% случаев наблюдалась умеренной степени дифференцировка плоскоклеточного рака, низкодифференцированный рак – в 26,9% случаев. Имеются наблюдения, свидетельствующие о связи ВПЧ-инфекции со степенью дифференцировки. В 59% случаев встречаются высокодифференцированные опухоли, в 11% – низкодифференцированные [19].

ВПЧ-инфекция отмечалась у 85% больных, причем в 70% случаев определялся 16-й серотип, в 15% – 18-й серотип. В 77% случаев наблюдалась моноинфекция, у 23% больных определялось 2 и более серотипа ВПЧ. Данные литературы также подтверждают, что частота смешанной инфекции уменьшается по мере увеличения тяжести изменений эпителия шейки матки (41,5% – высокие степени дисплазии и 21,3% – инвазивный рак) [20]. В 23% определялась высокая вирусная нагрузка (5 lg на 10⁵ клеток).

Результаты

В настоящее время считается доказанным, что для поддержания нормального гормонального баланса необходимо, чтобы концентрация 2-OHE1 превышала концентрацию 16 α -OHE1 как минимум в 2 раза. При понижении данного соотношения статистически значимо возрастает риск возникновения рака гормонозависимых органов [21]. В моче больных женщин уровень метаболита 2-OHE1, отвечающего за нормальный клеточный рост, составил 8,95 $\pm$ 2,9 нг/мг, что достоверно ниже уровня 2-OHE1 в моче здоровых женщин (19,7 $\pm$ 1,2 нг/мг). Уровень метаболита 16 α -OHE1, играющего ключевую роль в опухолевой трансформации клеток, составил 14,95 $\pm$ 4,4 нг/мг, что достоверно не отличалось от уровня у здоровых женщин (15,2 $\pm$ 2,4 нг/мг). Сумма метаболитов эстрогенов в моче (2-OHE1+16 α -OHE1) составила 24,5 $\pm$ 7,5 нг/мг, у здоровых женщин – 28,0 нг/мг. Определение соотношения метаболитов эстрогенов 2/16 составило 0,7 $\pm$ 0,15, что было достоверно ниже, чем у здоровых женщин (1,67 $\pm$ 0,24). Полученные данные свидетельствуют о достаточно высоком уровне 16 α -OHE1 по сравнению с 2-OHE1, т.е. наблюдается активная экспрессия белка E7. В норме концентрация 2-гидроксиэстронон должна

превышать 16 α -гидроксиэстронон минимум в 2 раза, что не отмечается в исследовании. Очевидно, что повышенный синтез 16 α -ОНЕ1 — «агрессивного» метаболита и возникающий вследствие этого дисбаланс женских половых гормонов служат пусковым механизмом в развитии опухолевых процессов в органах и тканях репродуктивной системы. Статистически значимых различий в уровнях метаболитов эстрогенов в зависимости от дифференцировки опухоли выявлено не было, но выявлена обратная пропорциональная зависимость со стадией процесса. Не отмечалось различий в показателях пациенток репродуктивного и постменопаузального возраста. Инфицированная ВПЧ клетка способна превращать эстрадиол в канцерогенный 16 α -гидроксиэстронон — прямой активатор экспрессии гена E7, ответственного за опухолевую трансформацию клеток. В результате формируется порочный круг, при котором вирус через образование агрессивной формы эстрадиола создает благоприятные условия для развития опухоли, стимулируя синтез онкобелка E7. E7 активирует механизмы клеточной пролиферации и малигнизации, а также блокирует механизмы иммунологической защиты.

Выводы

Таким образом, изменение соотношения метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 в сторону преобладания «агрессивного» метаболита 16 α -ОНЕ1 способствует индуцированию таких механизмов эстрогензависимого канцерогенеза, как усиление клеточной

пролиферации и генотоксические повреждения наследственного аппарата, что позволяет рассматривать РШМ не только как эстрогензависимую опухоль, но и определять целесообразность использования этиопатогенетических препаратов, блокирующих ключевые механизмы канцерогенеза, в комбинированном лечении этой патологии.

В настоящее время для предупреждения развития РШМ большой интерес у специалистов вызывает этиопатогенетический препарат Промисан.

Основными действующими веществами Промисана являются индол-3-карбинол (I3C) и эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG). Доказано, что Промисан, будучи нетоксичным, а следовательно, безопасным для здоровых органов и тканей, обладает множественной противоопухолевой активностью, воздействуя одновременно на несколько ключевых звеньев процесса канцерогенеза. Уникальность Промисана обусловлена его способностью блокировать молекулярные механизмы патогенеза ВПЧ-инфекции.

Благодаря действию Промисана наблюдаются:

- снижение выработки вирусных онкобелков E6 и E7;
- подавление патологической гормонозависимой и гормоннезависимой клеточной пролиферации в цервикальных тканях, обусловленной ВПЧ;
- стимуляция апоптоза ВПЧ-инфицированных клеток;
- нормализация соотношения метаболитов эстрогенов.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase N 5, version 2.0. IARC Press. 2004.
2. Коломиец, Л.А., Чуруксаева О.Н., Уразова Л.Н. и др. Вакцинация против ВПЧ — первичная профилактика рака шейки матки. Томск, 2008. 79 с.
3. GLOBOCAN database. — <http://www-dep.iarc.fr/last access 25.01.2007>.
4. Козаченко В. П. Вакцинопрофилактика рака шейки матки. Вместе против рака 2008;(3):23—5.
5. ACS annual statistics: American Cancer Society — Cancer Statistics. http://www.Cancer.Org/docroot/STT/STT_0.Asp.
6. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. Томск: Изд-во НТЛ, 2002. 100 с.
7. Вергейчик Г.И. Роль генотипа вируса папилломы человека в развитии эпителиальных дисплазий и преинвазивного рака шейки матки у женщин в Республике Беларусь. Акуш и гинекол 2008;(2):44—6.
8. Сухих Г.Т., Аполихина И.А., Лопатина Т.В. и др. Диагностика, профилактика и лечение папилломавирусной инфекции гениталий у женщин: учебное пособие. М., 2010. 47 с.
9. Munos N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. J Clin Virol 2000;19:1—5.
10. Walboomers J. M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12—9.
11. Clifford G.M., Smith J.S., Plummer M. et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. Br J Cancer 2003; 88:66—73.
12. Del Mistro A., Frayle Salamanca H., Trevisan R. et al. Human papillomavirus typing in invasive cervical cancer in Italy. Infect Agent Cancer 2006;1:9.
13. Gargiulo F., De Francesco M.A., Schreiber C. et al. Prevalence and distribution of single and multiple HPV infections in cytologically abnormal cervical samples from Italian women. Virus res 2007;125:176—82.
14. Ricciardi A., Langeron N., Rossi P.G. et al. Incidence of invasive cervical cancer and direct costs associated with its management in Italy. Tumori 2009;95(2):146—52.
15. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2004. 184 с.
16. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2008. 216 с.
17. Ваганова И. Г. Апоптоз и пролиферация эпителиоцитов экзоцервикса у больных папилломавирусным и хламидийным цервицитом. Вопр онкол 2004; 46(5):578—82.
18. Koskela P., Anttila T., Bjorge T. et al. Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. Int J Cancer 2000;85:35—9.
19. Backe J., Roos T., Mulfinger L., Martius J. Arch Gynecol Obstet 1997; 259:69—77.
20. Chang D. Y., Chen R. J., Lee S.C., Huang S. C. Prevalence of single and multiple infection with human papillomaviruses in various grades of cervical neoplasia. J Med Microbiol 1997; 46 (1): 54—60.
21. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2009. 176 с.

Рак шейки матки. Причина и профилактика

Ф.М. Мейскенс (F.M. Meyskens), Д. Пател (D. Patel)

Онкологический центр семьи Чао, Калифорнийский университет, США (Chao Family Comprehensive Cancer Center, USA, Irvine)

Перевод: Н. Милованцева, Advisory Board Member University of California, Irvine; Т. Казубская, Ю. Паяниди,
НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Контакты: Юлия Геннадьевна Паяниди paian-u@rambler.ru

Статья затрагивает актуальные вопросы онкологии — роль табака в возникновении и развитии плоскоклеточного рака шейки матки. Здесь собраны и представлены материалы, доказывающие влияние табакокурения на течение заболевания, на результаты различных видов лечения и прогноз. Также показано значение пассивного курения в прогрессии плоскоклеточного рака и рассмотрены возможные пути профилактики.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, табакокурение, никотин, прогрессирование заболевания

Рак шейки матки (РШМ) — широко распространенное во всем мире заболевание, которое согласно последним данным занимает 3-е место среди всех злокачественных новообразований, поражающих женщин репродуктивного возраста. Ежегодно в мире регистрируется около 529 тыс. новых случаев заболевания РШМ и около 275 тыс. женщин умирает от этой патологии. В 2008 г. в США было выявлено 11 069 новых случаев и зарегистрировано 3869 смертей вследствие РШМ [1]. Сравнительно низкие показатели в США объясняются совершенной скрининговой системой ранней диагностики с использованием мазков по методу Papanicolaou (PAP).

Установлено, что необходимое условие для возникновения предраковых изменений в шейке матки — это наличие определенных вирусов папилломы человека (ВПЧ), последующая интеграция которых может привести к развитию рака. Приблизительно от 9 до 13% населения всего мира (около 630 млн человек) — носители ВПЧ-инфекции, причем оценка степени инфицирования варьирует в зависимости от географического положения (табл. 1) [2–8].

К настоящему времени идентифицировано более 100 ВПЧ, из которых 30–40 типов могут быть отнесены к категории аногенитальных. Из последних 15–20 типов характеризуются высоким онкогенным риском [9, 10]. Это 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 и 59-й типы [11]. Среди больных РШМ наиболее распространены ВПЧ 16-го (54%) и 18-го (13%) типов [12]. Несмотря на то, что наличие ВПЧ считается неперенным условием для развития рака у большинства инфицированных, очевидно, одних только причиненных вирусом повреждений недостаточно для возникновения неоплазии. Это наво-

Таблица 1. Средний уровень распространения ВПЧ-инфекции среди женщин в возрасте 30–45 лет в некоторых географических зонах [3–5, 12, 16, 17, 19]

Район	Распространенность, %
Онтарио, Канада	13,3 [16]
Штат Морелос, Мексика	14,5 [3]
Раймс, Франция	15,3 [19]
Конкордия, Аргентина	16,6 [4]
Провинция Шанзи, Китай	18 [25]
Санкт-Петербург, Россия	29,0
Хараре, Зимбабве	40,2–41,6 [17]

дит на мысль о возможном существовании дополнительных факторов, которые могут включаться в процесс канцерогенеза. К таким факторам, оказывающим влияние на проявление злокачественной активности в интраэпителиальных клетках шейки матки, относят табакокурение, использование контрацептивных средств и многочисленные беременности. Особо пристальное внимание в последнее время уделяют изучению роли курения в процессе трансформации простой или низкой степени дисплазии шейки матки в более тяжелые формы. Однако большинство работ, посвященных этому вопросу, носит описательный характер и не обладает достаточным доказательным потенциалом.

Авторы статьи ставили целью отражение последних достижений в области первичной профилактики РШМ путем вакцинации, а также изучение роли дополнительных факторов риска развития этого заболевания. В частности, показана способность никотина участвовать в трансформации интраэпителиальных изменений шейки матки в инвазивный рак.

ВПЧ и РШМ

Молекулярно-генетические и иммунологические исследования позволили окончательно убедиться в вирусном происхождении РШМ. Обнаружение в карциноме шейки матки генома ВПЧ, его клонирование позволили сделать вывод о многочисленности представителей семейства этих вирусов. Одними из первых, кто публично высказал свою точку зрения относительно механизма трансформации ВПЧ, были K.U. Jensen и A.R. Shaw, подкрепившие свои суждения результатами широкомасштабных эпидемиологических исследований [13]. Вслед за ними было идентифицировано как минимум 15–20 типов ВПЧ высокого онкогенного риска. Также были выделены неонкогенные типы ВПЧ: 6, 11, 40, 42–44 и 54-й, из которых ВПЧ 6 и ВПЧ 11 наиболее часто ассоциируются с генитальными папилломами.

Проведенные в этом направлении последующие исследования показали, что инфицирование онкогенными типами ВПЧ служит самым важным иницирующим фактором в возникновении РШМ. Обследование 923 женщин из 22 различных стран продемонстрировало, что частота встречаемости ДНК вирусов ВПЧ при РШМ достигает 99,7% [14, 15]. Таким образом, было установлено, что наличие онкогенных типов ВПЧ — необходимое условие для возникновения РШМ. К сожалению, большинство женщин не информировано о вирусной этиологии заболевания. Например, в результате массового опроса, проведенного в Бельгии с целью идентификации факторов риска развития РШМ, большинство выделили генетические факторы как первостепенную причину заболевания, и только 5 (3,1%) женщин указали на вирус ВПЧ [16].

Механизм возникновения РШМ

Развитие РШМ представляет собой последовательный процесс, характеризующийся соответствующими изменениями цитологической и гистологической картины для каждой стадии. В результате инфицирования эпителия шейки матки, осуществляющегося, как правило, половым путем, ВПЧ может присутствовать у 10–15% молодого населения. Вслед за инфицированием, полные копии вируса обнаруживаются в эписомах клетки хозяина. Здесь вирус завершает свой жизненный цикл и во многих случаях продуцирует транзиторную инфекцию, которая не вызывает никаких значительных цитологических изменений. При неонкогенных ВПЧ-инфекциях вирус исчезает в среднем в течение 6–9 мес. Тем не менее частицы полного вируса могут нанести повреждения низкой степени в плоском эпителии шейки матки. Эти поврежден-

ные клетки, выявляющиеся при PAP-анализе мазков с эпителия шейки матки с последующей биопсией, классифицируют как интраэпителиальные повреждения, что соответствует I (низкой) степени дисплазии (CIN1). На этой стадии риск развития последующих повреждений и переход в более тяжелую степень дисплазии небольшой. Однако у некоторых пациентов ВПЧ интегрирует собственную ДНК в геном клетки-хозяина, в результате чего развивается дисплазия высокой степени [17, 18]. Повреждения, соответствующие I (низкой) степени дисплазии и включающие ДНК онкогенных ВПЧ высокого риска, имеют потенциальную возможность прогрессировать до средней (CIN2) и высокой (CIN3) степени дисплазии. Это может произойти в случае отсутствия лечения в течение 6–24 мес. CIN3 выступает последним предвестником рака и, по некоторым данным, может развиваться в среднем около 10 лет, последовательно переходя ко II, затем к III степени дисплазии [19, 20]. Для возникновения и развития CIN3 требуется устойчивая инфекция ВПЧ высокого онкогенного риска [21]. Следует отметить, что в странах, где наблюдается высокая распространенность РШМ, главное препятствие для раннего выявления этого заболевания заключается в отсутствии эффективных профилактических скрининговых программ.

Вакцины ВПЧ

Были проведены многочисленные исследования с целью выявления эффективности вакцин в предотвращении возникновения ВПЧ-инфекции и в конечном итоге развития РШМ. На сегодняшний день известны 2 типа таких вакцин: профилактическая и терапевтическая. Роль профилактических вакцин заключается в том, чтобы предотвратить инфицирование вирусной частицей. Такие вакцины содержат эпитопы нативных белков и стимулируют продукцию антител иммунной системой организма. Антитела становятся медиаторами гуморального иммунного ответа с CD4+-клетками и гистосовместимым комплексом (МНС II). Примером профилактических вакцин служат вакцины VLP. При этом терапевтические вакцины нацелены на вирусинфицированные клетки у ВПЧ-позитивных женщин. Они являются эпитопами громадного большинства процессированных пептидов МНС, появляющихся в результате генерации цитотоксических лимфоцитов, которые направляют иммунитет через CD8+-клетки и МНС I. Примеры терапевтических вакцин включают пептидные вакцины и вакцины вирусных онкогенов E6 и E7. Однако эффективных терапевтических вакцин в настоящее время не существует.

Результаты последних клинических испытаний профилактических вакцин подтверждают возмож-

ность и необходимость их использования. Первое крупное рандомизированное исследование, проведенное двойным слепым методом Koutsky и соавт. [22], включало 2392 случайно подобранных женщин, которые получили 3 дозы плацебо или вакцину ВПЧ-16 L1 VLP. Далее образцы были получены со специфическими интервалами и анализировались на наличие ДНК ВПЧ 16. В среднем через 17,4 мес инфекция обнаруживалась в 3,8% случаев в группе плацебо, в то время как в 100% случаев в группе вакцинированных инфекции обнаружено не было. Аналогичное рандомизированное исследование с включением 1113 женщин показало, что бивалентная вакцина ВПЧ-16/18 в 91,6% предотвращает возникновение вирусной инфекции, а в отношении персистирующей вирусной инфекции эффективна в 100% [23].

Курение табака и РШМ: установление связи

Как известно, табакокурение оказывает пагубное воздействие на здоровье человека за счет содержащихся в табаке канцерогенов, которые не только обладают способностью свободно перемещаться в организме, но и еще могут накапливаться в эпителии шейки матки. Эпидемиологическое исследование, проведенное в 1992 г. на 50 пациентках, показало, что никотин присутствует в слизи шейки матки у 100% курящих женщин больных РШМ, а котинин — у 84% из них [24]. Полученные данные представляются ключевыми в определении взаимосвязи между табакокурением и РШМ. Как оказалось, связанные с курением специфические факторы могут повышать риск возникновения РШМ. Организация Международного сотрудничества по исследованию рака матки проанализировала результаты 23 эпидемиологических исследований с включением 13 541 случая [25] (табл. 2). Было установлено, что курящие пациентки имели самый высокий (1,6) относительный риск (ОР) развития РШМ по сравнению с теми, кто прекратил курение (ОР 1,12). Среди курящих более высокий ОР имели те, кто начал курить в молодом возрасте. Вместе с тем сама продолжительность курения существенной роли в этом процессе не играла. Таким образом, необходимо отметить, что курение табака — серьезный фактор риска РШМ.

РШМ представлен двумя гистологическими формами: плоскоклеточным раком и аденокарциномой. Установлено, что табакокурение ассоциируется только с плоскоклеточной карциномой, которая составляет почти 90% всех случаев этой патологии. В связи с этим был проведен метаанализ, который позволил оценить ОР развития РШМ в различных состояниях. Риск был оценен с учетом возраста на момент диагностики заболевания, воз-

Таблица 2. Относительный риск развития РШМ для курящих

Параметр	Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома
Статус курения (инвазивный рак)	1,46	0,92
Статус курения (in situ/CIN3)	1,83	0,81
Продолжительность курения		
< 10 лет	1,50	1,08
10–19 лет	1,53	0,73
≥ 20 лет	1,67	0,78
Количество выкуриваемых сигарет		
< 5/день	1,18	1,00
5–14/в день	1,54	0,74
15+/в день	1,98	0,97
Высокий риск ВПЧ-положительных женщин (ВПЧ с ПЦР-подтверждением)	1,87	0,70
Высокий риск ВПЧ-положительных (протестированных женщин)	1,95	1,06
Возраст начала курения		
≥ 20 лет	1,35	0,86
16–19 лет	1,66	0,93
< 16 лет	2,00	0,84

Примечание. ОР рассчитывался с учетом возраста на момент установления диагноза, числа половых партнеров, продолжительности использования оральных контрацептивов, возраста начала половой жизни, числа полных беременностей, количества выкуриваемых сигарет; с 95% доверительным интервалом. ПЦР- полимеразная цепная реакция.

растом начала половой жизни, числа половых партнеров, продолжительности использования оральных контрацептивов и количества беременностей и родов. Было обнаружено, что ОР появления плоскоклеточного инвазивного рака для продолжающих курить, куривших в прошлом и никогда не куривших пациенток составил соответственно 1,69; 1,17 и 1,00. ОР развития аденокарциномы шейки матки был несущественным и не менялся в зависимости от статуса курения. Для продолжающих курить интенсивность курения имела положительную корреляцию с относительным риском развития плоскоклеточной карциномы; ОР был наиболее высоким для женщин, которые курили более 15 сигарет в день. Риск развития плоскоклеточной карциномы для пациенток, куривших в прошлом, оказался несущественным. Не прослеживалось четкой связи между риском развития аденокарциномы и статусом курения. Подобные корреляции прослеживаются также между относительным уровнем риска развития РШМ и возрастом начала курения. Для продолжающих курить женщин, начавших курение в возрасте до 16 лет, был установлен наиболее высокий (2,41) риск развития плоскоклеточной карциномы по сравнению с теми, кто начал курить после 20-летнего возраста. Продолжительность

курения не оказывала существенного влияния на ОР при инвазивном раке и при CIN3. Среди продолжающих курить женщин, инфицированных онкогенными типами ВПЧ, ОР развития плоскоклеточной карциномы был наивысшим (2,09) и не существенным – для развития аденокарциномы.

В целом такой большой метаанализ демонстрирует, что продолжающие курить женщины подвергаются повышенному риску развития плоскоклеточной карциномы. Конечно, этот риск увеличивается под влиянием нескольких факторов. Однако необходимо подчеркнуть, что для развития РШМ табак не просто фактор риска – курение способствует также прогрессии, будучи вторичным промотором, препятствующим лечению рака.

Табакотурение и его влияние на прогрессию

Курение табака способно ускорить прогрессию РШМ у ВПЧ-позитивных женщин, у которых уже наблюдаются повреждения плоского эпителия. Исследование 100 бразильских женщин с аномальными PAP-мазками показало, что CIN2 и CIN3 в большинстве случаев ассоциировались с наличием у пациенток ВПЧ высокого онкогенного риска и курением [26]. Данный результат демонстрирует синергизм действия табака и ВПЧ-инфекции. Проведенное G.Y. Но и соавт. [27] исследование типа случай–контроль, включившее 258 женщин, выявило корреляцию между дисплазиями различных степеней (CIN2/CIN3 и CIN1) и количеством выкуриваемых в день сигарет. Установлено, что ОР развития CIN3 увеличивался на 1,49 у женщин, которые выкуривали менее 10 сигарет в день, и на 3,35 у женщин, куривших больше 10 сигарет в день, т.е. курение служит канцерогенным кофактором прогрессии. Для контроля K. McIntyre-Seltman и соавт. провели клиническое исследование 5060 женщин с аномальными PAP-мазками [28]. Авторы пришли к заключению, что курящие женщины с онкогенным типом ВПЧ и низкой степенью плоскоклеточной интраэпителиальной дисплазией имеют ОР 3,2 для прогрессии заболевания и перехода в CIN3. Таким образом, все указывает на то, что после инфицирования подтипы ВПЧ могут и не выступать в роли решающего фактора, способствующего прогрессии. Здесь, скорее всего, на первый план выходит фактор курения, поскольку у курящих женщин, инфицированных ВПЧ, гистологические изменения эпителия шейки матки в сторону развития рака происходили намного быстрее, чем у некурящих. Поэтому, вполне вероятно, что курение ускоряет процесс канцерогенеза. Иначе говоря, прекращение курения имеет большое значение для предотвращения дальнейшей прогрессии заболевания. Согласно данным A. Szarewsky и соавт. с прекраще-

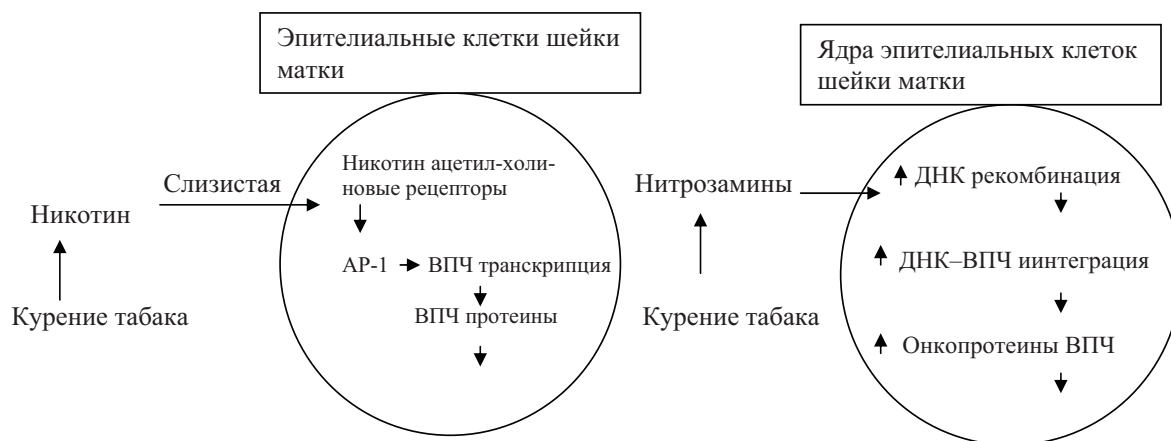
нием курения возможно уменьшение степени дисплазии [29].

Влияние табакотурения на эффективность и исход лечения РШМ

Существуют данные, которые показывают, что курение табака влияет на исход лечения РШМ, а отказ от курения во время лечения может почти удвоить шансы на выживание. В ходе одного из первых в этом направлении исследования типа случай–контроль с включением 1300 пациенток Н. Кисега и соавт. [30] показали, что у некурящих женщин с I и II стадиями РШМ 5-летняя выживаемость составила 63,4%, а для курящих – 53,9%. Среди некурящих женщин с III и IV стадиями заболевания 5-летняя выживаемость составила 33,9%, тогда как у курящих – только 20,3%. Однако в другом исследовании случай–контроль ($n=91$) существенного различия в 5-летней выживаемости у курящих и некурящих больных выявлено не было [31]. S.E. Waggoner и соавт. [32] проверили связь между курением сигарет и прогнозом заболевания при местнораспространенным РШМ у женщин, получавших химиолучевое лечение (лучевая терапия + цисплатин или 5-фторурацил). В этом проспективном исследовании пациенты с нелеченой ПВ, ПВВ или IVA стадиями заболевания классифицировались по статусу курения, основанному на самооценке и на лабораторном определении котинина в моче. У курильщиц стандартизованный показатель риска для выживания без прогрессии рассчитывался по самооценке и оказался равен 1,35. У курильщиц, статус курения которых оценивался по уровню котинина в моче, соответствующий показатель ОР составил 1,34. Скорректированная выживаемость в целом составила 1,51 и 1,57 соответственно. Как показал анализ по Каплану–Майеру, у некурящих пациенток выживаемость в среднем пролонгируется на 15 мес по сравнению с курильщицами по самооценке и на 20 мес по сравнению с курильщицами с лабораторно подтвержденными данными. Стандартизованный показатель составил 1,57, при $p=0,04$. Учитывая распространенность курения во всем мире, авторы пришли к заключению, что склонность женского населения к курению в целом предсказывает плохую выживаемость пациенток с местнораспространенным РШМ, прошедших химиолучевое лечение.

Возможные механизмы плохой выживаемости курящих

Многие химические элементы, присутствующие в табаке, могут также быть найдены и в цервикальной слизи пораженных РШМ курильщиц. Проведенные исследования указывают на то, что интенсивность и продолжительность курения провоцируют прогрес-



Гипотетический механизм канцерогенного влияния на шейку матки

сию от легкой степени CIN к тяжелой (CIN3) и далее к инвазивному раку. Несмотря на то что этот механизм трансформации остается до конца не изучен, в мире существует множество гипотез, объясняющих ассоциацию между курением и РШМ. Одна из них объясняет снижение иммунитета следствием курения. У курильщиц может наблюдаться как снижение уровня натуральных киллерных клеток, так и клеточно-опосредованного иммунитета, что часто приводит к опухолевой прогрессии. Другое объяснение основано на роли оксигенации. У курильщиц ослаблена доставка кислорода в результате вазоконстрикции и/или повышения уровня карбоксигемоглобина, что приводит к локальной гипоксии. Снижение уровня оксигенации в этом случае может быть причиной резистентности к радиотерапии, которую считают одним из основных видов лечения в большинстве случаев РШМ. Остальные гипотезы базируются на повреждении ДНК, активизации путей лекарственной устойчивости и их вкладе в увеличение радиорезистентности (см. рис). Подобные объяснения основаны на предположении, что курение способствует взаимодействию между вирусом и хозяином, поскольку известно, что никотин проникает в слизистую оболочку шейки матки, а эпителиальные клетки экспрессируют никотин-ацетилхолиновые рецепторы. Предполагают, что никотин оказывает стимулирующее воздействие на никотиновые рецепторы, которые, в свою очередь, дерегулируют транскрипционный фактор AP-1. Дерегуляция индуцирует онкогенную экспрессию ВПЧ. Экспрессия онкопротеинов инициирует малигнизацию посредством интерференции регуляторного цикла клетки хозяина. Существуют гипотезы, утверждающие, что определенные канцерогены табачного дыма, такие как нитрозамины, повышают рекомбинацию ДНК в ядрах эпителиальных клеток шейки матки. По существу это интеграция собственной ДНК ВПЧ в хромосому человека, в результате которой увеличивается продукция онкопротеинов.

Другие виды экспозиции табачного дыма

Как выяснилось, пассивное курение также может привести к интраэпителиальным повреждениям у ВПЧ-положительных женщин. Установлено, что курение мужей служит фактором, на 30% повышающим риск развития инвазивного РШМ [33]. Анализ уровня неметаболизированного котинина и никотина в слизи шейки матки женщин, подверженных пассивному курению, превысил уровень содержания этих веществ в крови [34, 35]. Кроме того, некоторые исследования показали, что канцерогены могут быть переданы женщине непосредственно через семенную жидкость ее курящим половым партнером, что также играет роль в патогенезе РШМ [36].

Заключение

Поскольку в настоящее время имеются убедительные данные о вирусном происхождении РШМ, особое место в проведении первичной профилактики принадлежит вакцинации. Однако, несмотря на высокую эффективность этого метода, пройдет еще немало времени, прежде чем вакцинацией может быть охвачена желаемая часть населения. Поэтому наряду с биотерапией РШМ необходимо развивать другие направления профилактики.

На сегодняшний день уже доказано, что присутствие табачных канцерогенов в слизистой оболочке шейки матки способствует экспрессии онкогенных вирусов, тем самым увеличивая вероятность перехода легкой степени CIN в тяжелую и далее в инвазивный рак. Подобный процесс наиболее бурно протекает у интенсивно и длительно курящих женщин. Однако он может иметь место и при пассивном курении. Аналогичная закономерность была установлена в отношении пассивного курения и рака легкого. Таким образом, в профилактике РШМ большое значение имеет пропаганда против курения как для мужчин, так и для женщин.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Shin H., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127(12):2893–917.
2. Aleksandrova I.N., Lyshchev A.A., Safronnikova N.R. et al. Papillomavirus infection in healthy women from St.Petersburg. *Vopr Onkol* 2000; 46(2):175–9.
3. Belinson J., Qiao Y.L., Pretorius R. et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83 (2):439–44. Erratum in: *Gynecol Oncol* 2002 ;84 (2):355.
4. Blumenthal P.D., Gaffikin L., Chirenje Z.M. et al. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72 (1):47–53.
5. Clavel C., Masure M., Bory J.P. et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;84(12):1616–23.
6. Lazcano-Ponce E., Herrero R., Muñoz N. et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001 ;91(3):412–20.
7. Matos E., Loria D., Amestoy G.M. et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: a population-based study. *Sex Transmis Dis* 2003;30(8):593–9.
8. Sellors J.W., Maony J.B., Kaczorowski J. et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group. *CMAJ* 2000;163 (5):503–8.
9. Schiffman M., Castle P.E. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127 (8):930–4.
10. Wiley D.J., Douglas J., Beutner K. et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2002;35 (suppl 2):210–24.
11. Muñoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348 (6):518–27.
12. Clifford G.M., Smith J.S., Aguado T., Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89(1):101–5.
13. Jansen K.U., Shaw A.R. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med* 2004;55:319–31.
14. Clifford G.M., Smith J.S., Plummer M. et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88 (1):63–73.
15. Wälboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999; 189 (1):1–3.
16. Baay M.F., Verhoeven V., Avonts D., Vermorken J.B. Risk factors for cervical cancer development: what do women think? *Sex Health*.2004;1(3):145–9.
17. Castle P.E., Wacholder S., Lorincz A.T. et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94 (18):1406–14.
18. Goodman A., Wilbur D.C. Case 32-2003: A 37 year-old woman with atypical squamous cells on a papanicolaou smear. *N Engl J Med.* 2003;349 (16):1555–64.
19. Bory J.P., Cucherousset J., Lorenzato M. et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *Int J Cancer* 2002;102 (5):519–25.
20. Ho G.Y., Bierman R., Beardsley L. et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338 (7):423–8.
21. Nobbenhuis M.A., Helmerhorst T.J., van den Brule A.J. et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001 ;358 (9295):1782–3.
22. Koutsky L.A., Ault K.A., Wheeler C.M. et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347(21):1645–51.
23. Harper D.M., Franco E.L., Wheeler C. et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004 ;364(9447):1757–65.
24. McCann M.F., Irwin D.E., Walton L.A. et al. Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1(2):125–9.
25. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;118(6):1481–95.
26. Roteli-Martins C.M., Panetta K., Alves Vam Siqueira S.A. et al. Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1(2):125–9.
27. Ho G.Y., Kadish A.S., Burk R.D. et al. HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia. *Int J Cancer* 1998 ;78(3):281–5.
28. McIntyre-Seltman K., Castle P.E., Guido R. et al. ALTS Group. Smoking is a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(5):1165–70.
29. Szarewski A., Jarvis M.J., Sasieni P. et al. Effect of smoking cessation on cervical lesion size. *Lancet*.1996 ;348 (9028):682–3.
30. Kucera H., Enzelsberger H., Eppel W., Wèghaupt K. The influence of nicotine abuse and diabetes mellitus on the results of primary irradiation in the treatment of carcinoma of the cervix. *Cancer*. 1987 ;60(1):1–4.
31. Fyles A., Vøduc D., Syed A. et al. The effect of smoking on tumour oxygenation and treatment outcome in cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14(6):442–6.
32. Waggoner S.E., Darcy K.M., Fuhrman B. et al. Association between cigarette smoking and prognosis in locally advanced cervical carcinoma treated with chemoradiation: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. In press 2006.
33. Coker A.L., Bond S.M., Williams A. et al. Active and passive smoking, high-risk human papillomaviruses and cervical neoplasia. *Cancer Detect Prev* 2002;26(2):121–8.
34. Hellberg D., Nilsson S., Haley N.J. et al. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:910–3.
35. Jones C.J., Schiffman M.H., Kurman R. et al. Elevated nicotine levels in cervical lavages from passive smokers. *Am J Public Health* 1991;81:378–9.
36. Kulikauskas V., Blaustein D., Ablin R.J. Cigarette smoking and its possible effects on sperm. *Fertil Steril* 1985;44:526–8.

Ассоциированные с инфекцией вируса папилломы человека маркеры возникновения и прогрессии цервикальных интраэпителиальных неоплазий: от научных разработок к клинической практике

Л.И. Короленкова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Любовь Ивановна Короленкова l.korolenkova@mail.ru

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН) — этапы развития рака шейки матки (РШМ) на фоне персистирующей инфекции, вызываемой вирусами папилломы человека (ВПЧ-инфекции), — заболевание, часто встречающееся у молодых женщин. Процесс канцерогенеза длится от 3–5 до 10–30 лет, в течение которых возможно своевременное выявление и органосохраняющее лечение поражений. Разработка маркеров персистенции ВПЧ-инфекции и перехода продуктивной фазы инфекции в трансформирующую (от ЦИН легкой степени тяжести к тяжелой) является основой современного подхода к скринингу ЦИН и РШМ и динамическому наблюдению больных. В обзорной статье представлены основные направления исследований по разработке маркеров, напрямую ассоциированных с ВПЧ-инфекцией (вирусная нагрузка HC2), типирование вируса, физический статус вируса, мРНК E6 и E7, соотношение E2/E6), а также опосредованных действием ее на клетки хозяина (p16^{INK4a}, hTERT). Подробно рассмотрены патогенетическое действие ранних генов ВПЧ и связь их с экспрессией основных суррогатных маркеров. Большинство представленных маркеров активно внедряют в клиническую практику за рубежом.

Ключевые слова: вирусогенетические маркеры, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, вирус папилломы человека, вирусная нагрузка, полуколичественный метод гибридного захвата, p16^{INK4a}, теломеразная обратная транскриптаза, скрининг

Human papillomavirus infection-associated markers of the occurrence and progression of cervical intraepithelial neoplasias: from research developments to clinical practice

L.I. Korolenkova

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

Cervical intraepithelial neoplasias (CIN), the stages of development in cancer of the cervix uteri (CCU) during persisting infections caused by human papillomavirus (HPV), are a disease frequently occurring in young women. The carcinogenic process lasts 3-5 to 10-30 years during which timely detection and organ-saving treatment for the lesion are possible. The development of markers for the persistence of HPV infection and the transition of a productive to transforming phase of infection (from mild to severe CIN) is a basis for the current approach to screening for CIN and BC and to a patient follow-up. The review paper presents the main areas of studies developing markers that are directly associated with HPV infection (HC2 viral load), virus typing, viral physical status, E6 and E7 mRNA, E2/E6 ratio) and its mediated action on host cells (p16^{INK4a}, hTERT). The pathogenetic effect of HPV early genes and their association with the expression of basic surrogate markers are considered in detail. The majority of the presented markers are being actively put into clinical practice in foreign countries.

Key words: virus genetic markers, cervical intraepithelial neoplasia, cancer of the cervix uteri, human papillomavirus, viral load, semi-quantitative hybrid capture method, p16^{INK4a}, telomerase reverse transcriptase, screening

Введение

Этиологическая роль инфекции вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) в канцерогенезе рака шейки матки (РШМ) в настоящее время считается доказанной. Наличие ВПЧ-инфекции характерно для абсолютного большинства предраковых повреждений шейки матки — цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН) [1,2], среди которых

условно выделяют 3 степени (ЦИН I–III), соответствующие легкой (ЦИН I), умеренной (ЦИН II), тяжелой дисплазии и преинвазивному раку (ЦИН III). Классическая концепция цервикального канцерогенеза предполагает последовательную смену: ЦИН I — ЦИН II — ЦИН III — на фоне персистирующей ВПЧ-инфекции. В принципе, на любом из этих этапов могут наблюдаться регрессия, персистенция и прогрессия, хотя вероятность регрессии

варьирует в зависимости от тяжести повреждения: чем больше тяжесть повреждения, тем меньше вероятность регрессии. Обратное утверждение верно для персистенции и прогрессии. Для обозначения относительного риска прогрессии до цервикального рака в классической концепции ЦИН I относят к легким, а ЦИН II и III — к тяжелым, истинно предраковым повреждениям [3].

Современные знания, полученные при проведении когортных исследований естественно-го течения ВПЧ-инфекции, несколько изменили традиционные представления о развитии РШМ. В большинстве (80%) случаев ВПЧ элиминируется без всяких клинических проявлений, однако в 20% наблюдений развитие ЦИН происходит на фоне персистирующей инфекции. ЦИН I и некоторые виды ЦИН II, возникшие на фоне продуктивной инфекции, имеют относительно благоприятный прогноз и могут быть отнесены к легким повреждениям. Только при развитии трансформирующей инфекции (при некоторых типах ЦИН II и всех ЦИН III) возникает значительный риск перехода ЦИН в РШМ. Эти повреждения относят к ЦИН тяжелой степени. В недавних исследованиях показано также, что развитие ЦИН II–III может происходить минуя ЦИН I [4]. До начала развития ЦИН III и инвазивного рака проходит около 10–30 лет [3, 5, 6]. Половые органы могут быть поражены примерно 40 из 100 известных типов ВПЧ, среди которых выделяют вирусы высокого и низкого онкогенного риска. При плоскоклеточном РШМ и ЦИН тяжелой степени выявляют до 99,7% случаев (т.е. абсолютное большинство) ВПЧ ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82), среди которых преобладают 16-й (60–70%) и 18-й (15–20%) типы [7, 8]. Определение ВПЧ, наряду с проведением традиционного цитологического исследования, входит в скрининговые программы по выявлению РШМ во многих странах мира и иногда является I этапом скрининга.

В последнее время происходит активное внедрение программ вакцинации против ВПЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний (вакцины Gardasil, Cervarix), но, поскольку применение вакцин не обеспечивает полной защиты от всех типов ВПЧ ВКР и является неэффективным у женщин, уже имеющих ВПЧ-инфекцию, скрининг РШМ в обозримом будущем останется насущной необходимостью [9, 10] и ВПЧ-тестирование станет основным скрининговым инструментом. Однако до сих пор не решен вопрос о способе выделения групп риска среди женщин с положительным ВПЧ. Высокая чувствительность тестирования приводит к обнаружению большого числа случаев транзитной ВПЧ-инфекции без развития клинически значимых повреждений.

Наиболее доступным способом выделения групп риска сегодня является цитологический метод, однако он недостаточно чувствителен в отношении ЦИН II–III (чувствительность составляет от 55 до 74%) [11–13]. У ВПЧ-положительных пациенток даже отсутствие изменений в мазках не позволяет полностью исключить наличие скрытых эпителиальных повреждений, вплоть до ЦИН II–III и даже инвазивного рака.

Выявление же больных ЦИН II–III и их своевременное лечение до развития инвазивного рака и является основным предназначением скрининга. Главная цель многих современных исследований — разработка маркеров, позволяющих разделить женщин с ВПЧ-положительным тестом на группы с продуктивной и трансформирующей ВПЧ-инфекцией, сопряженной с низким и высоким риском развития РШМ соответственно.

Геном ВПЧ — главный генетический маркер ЦИН и РШМ

Процесс ВПЧ-инфицирования начинается в клетках базального слоя, куда вирус проникает через микротравмы и участки воспаления. Репликация и образование вирионов происходит по мере дифференцировки клеток и перемещения их в верхние слои, где вирус собирает капсид и в процессе отшелушивания высвобождаются вирионы [14]. Эта стадия инфекции является продуктивной и может сопровождаться формированием ЦИН легкой степени. Далее продуктивная инфекция переходит в трансформирующую, и на протяжении многих лет разные степени неоплазии, как правило, последовательно сменяют друг друга. В молекулярно-биологическом плане это сопровождается нарушениями механизмов клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, нарастанием генетической нестабильности и индукцией иммортализации клеток.

Появление инвазивного процесса сопровождается нарушением межклеточных связей, выделением факторов, разрушающих базальную мембрану, стимулирующих внутрисосудистую инвазию, неопластическую ангиогенез, сосудистую мимикрию.

Все это должно иметь специфические генетические, эпигенетические, протеомные изменения, изучение которых позволит в дальнейшем использовать их в многокомпонентной тестовой системе диагностики и прогноза ЦИН и начальных стадий рака. Возможно также использование наиболее значимых изменений для развития таргетной терапии РШМ.

Роль основных вирусных белков — продуктов ранних генов ВПЧ — в опухолевой трансформации эпителия шейки матки кратко представлена в таблице [4, 15–18].

Влияние ранних генов ВПЧ ВКР на пролиферацию и апоптоз клеток

Ранний ген	Функция белков
E1	Управляет транскрипционной активностью белка E2
E2	Взаимодействует с промоторной областью регуляторного участка URR (upstream regulatory region) и активирует транскрипцию вирусных генов. Разные формы белка могут быть как активаторами, так и супрессорами транскрипции. Фиксирует эписомальный геном вируса к хромосомам в процессе митоза. Создает оптимальные условия для персистенции инфекции и адекватного завершения жизненного цикла вируса и разрушается при интеграции вируса в геном. Уменьшение соотношения E2/E6 коррелирует с увеличением тяжести эпителиальных повреждений
E4	Кодирует белок, взаимодействующий с цитокератином, и увеличивает тем самым число новых вирусных частиц. Останавливает клеточный цикл в фазе G2, являясь, таким образом, антагонистом E7-опосредованной клеточной пролиферации. Вырабатывается на поздних стадиях жизненного цикла вируса, когда вирионы полностью сформированы в верхних слоях эпителия
E5	Увеличивает клеточную пролиферацию. Провоцирует повышение активности митогениндуцированных протеинкиназ
E6	Связывается с p53 и способствует быстрой его деградации через клеточную убиквитинлигазу. Активирует теломеразу
E7	Связывается с белком pRb, освобождает E2F и выводит клетки в S-фазу. Взаимодействует с ингибиторами циклинзависимых киназ. Индуцирует аномальное удвоение centrosом и приводит к возникновению анеуплоидии

На этапе продуктивной ВПЧ-инфекции ВКР до развития ЦИН II–III существует баланс экспрессий ранних вирусных генов E2, E4, E6 и E7, обеспечивающий завершение жизненного цикла вируса с образованием и выходом вирионов. Белок E2 ВПЧ 16-го типа является регуляторным протеином, незаменимым для создания оптимальных условий персистенции инфекции и адекватного завершения жизненного цикла вируса. При переходе продуктивной инфекции в трансформирующую фазу наблюдают дисрегуляцию экспрессии ранних вирусных генов с деградацией белка E2 и преобладанием активности E6/E7. В большинстве случаев неоплазированные клетки эпителия шейки матки содержат интегрированную ДНК ВПЧ с разрушенным белком E2. При интеграции разрыв кольцевой молекулы вирусной ДНК происходит или в конце гена E1, или в гене E2. Нарушение целостности ДНК приводит к изменению транскрип-

ции РНК — в этом случае отсутствует полноценный продукт гена E2 [19]. Некоторые авторы высказывают предположение о том, что именно потеря белка E2 является важным шагом в канцерогенезе, индуцированном ВПЧ-инфекцией [20].

Особая роль в процессе канцерогенеза принадлежит генам E6 и E7. E6 кодирует небольшой цинксвязываемый белок, который инактивирует и приводит к деградации p53 по убиквитинзависимому пути. Это уменьшает содержание p53 в пораженной клетке, что приводит к утрате контроля за механизмами репарации ДНК и повреждениями в клетках. Белок E7 (малый цинксвязывающий белок) подавляет путь белка ретинобластомы (pRb) на нескольких уровнях, в основном за счет связывания самого pRb, что обуславливает его деградацию и освобождение транскрипционного фактора E2F. В результате возникает утрата транскрипционного контроля над клеточным циклом и происходит неконтролируемая клеточная пролиферация. Было предложено использовать соотношение E2/E6 в качестве потенциального маркера перехода продуктивной вирусной инфекции в трансформирующую, так как уменьшение данного индекса коррелирует с тяжестью эпителиальных повреждений: значение $<0,90$ соответствует ЦИН II–III, а $<0,17$ — злокачественному процессу [21]. Прямое обнаружение генов E6 и E7 на практике крайне затруднительно из-за низкого уровня их в клетке. Судить о них можно посредством определения MCM, PCNA, Ki-67 и p16^{INK4a}, которые экспрессируются в пораженных вирусом эпителиальных слоях и могут служить сурrogатными маркерами экспрессии вирусных онкогенов [9–11]. Важной альтернативой определения генов E6 и E7 является обнаружение мРНК вируса.

Белки E4 и L1 могут быть определены непосредственно. Белок E4 относится ко второму классу маркеров, манифестирующих амплификацию вирусного генома, и экспрессируется в нижних слоях эпителия. Белок L1 экспрессируется в поверхностных зрелых слоях эпителия и является маркером завершения жизненного цикла ВПЧ, так как представляет белок вирусного капсида. Эти белки служат биомаркерами продуктивной вирусной инфекции. Наряду со степенью повреждения может изменяться и физический статус вируса: эписомальная форма чаще соответствует легкой, а смешанная и интегрированная — тяжелой степени повреждений. Отмечена разница в физическом статусе ДНК ВПЧ 16-го типа и соотношении генов E2/E6 при различной степени эпителиальных повреждений: при ЦИН I доминировали эписомальная (72,2%) и эписомально-интегрированная (27,8%) формы ВПЧ, при ЦИН II–III — эписомально-интегрированная форма (73,5%); при раке преобла-

дала интегрированная форма (81,8%), а эписомальная форма отсутствовала. По мнению некоторых исследователей, концентрация вируса в эписомальной и интегрированной формах, определенная методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), которую проводили в режиме реального времени, также может служить маркером тяжести повреждений [22].

В клинической практике для выделения групп риска развития ЦИН и/или РШМ у женщин, во влагалищных мазках которых обнаружены аномалии, наиболее часто используют определение ВПЧ ВКР в скарификате цервикального канала методом ПЦР или полуколичественным методом гибридного захвата (НС2) [23]. Исследование ВПЧ ВКР методом ПЦР, включающее 10–15 типов вируса, — самый распространенный и экономически выгодный клинический тест, позволяющий обнаружить или исключить факт инфицирования. Выявление ВПЧ часто служит пусковым механизмом подробного обследования инфицированных женщин, включающего, кроме традиционного цитологического метода, расширенную кольпоскопию и гистологическое исследование прицельно взятого биоптата. Определение конкретного типа ВПЧ ВКР методом ПЦР может иметь также значение для прогнозирования течения заболевания. Самыми агрессивными считают 16-й и 18-й типы вируса, которые встречаются наиболее часто при тяжелых ЦИН и РШМ. Возраст пациенток с РШМ, вызванным ВПЧ 16–18-го типов, отличающихся более быстрой прогрессией ЦИН, на 3,5–5 лет меньше, чем при других типах [24]. Высказано предположение о том, что отдельные типы ВПЧ провоцируют хромосомную нестабильность разной степени, следствием чего и являются разные частота интеграции и время, необходимое для прогрессии ЦИН III до цервикального рака. Интеграция вирусов 16, 18 и 45-го типов в геном клетки-хозяина происходит значительно чаще, чем, например, 31-го или 33-го типов [25]. ВПЧ 6-го и 11-го типов (низкого онкогенного риска) вызывают в основном легкие эпителиальные повреждения (ЦИН I–II) и присутствуют исключительно в эписомальной форме [26]. Тест НС2 полуколичественный и отражает для любого из 13 наиболее часто встречающихся типов ВПЧ только клинически значимые концентрации вируса $>1,0$ пг/мл (100 тыс. копий в 1 мл), причем может быть негативным при положительной ПЦР. Тест позволяет «отсеять» пациенток с транзитной ВПЧ-инфекцией в процессе или после элиминации вируса без развития ЦИН. НС2 является «золотым» стандартом скрининга ЦИН и РШМ во многих странах, также его применяют для относительной оценки эффективности вновь предложенных тестов на ВПЧ [27]. Рядом авторов отмечена прямая зави-

симость между концентрацией ВПЧ, выявленной с помощью НС2, и степенью эпителиальных повреждений [22, 28]. При отрицательном НС2 можно со 100% уверенностью говорить об отсутствии эпителиальных повреждений у пациенток с ASC-H (атипичные плоские клетки, нельзя исключить наличие тяжелых интраэпителиальных повреждений) в мазках [29]. Кроме исключительной значимости для проведения диагностики ЦИН у женщин с аномалиями в мазках, НС2 играет важную роль в динамическом наблюдении пациенток после выполнения им органосохраняющих операций по поводу тяжелых ЦИН и микроинвазивного рака. После конизации или петлевого иссечения зоны трансформации (large loop excision of the transformation zone — LLETZ) в случае полной эксцизии всех измененных тканей НС2 становится негативным независимо от начальной вирусной нагрузки. Женщины, получавшие лечение по поводу ЦИН II–III, продолжают оставаться в группе повышенного риска возникновения рецидива на протяжении >10 лет. Вирусная нагрузка определяет вероятность развития рецидива и дает возможность спрогнозировать течение заболевания на ближайшие сроки [30]. При изучении прогностических факторов рецидива у больных с положительным краем резекции при отрицательном НС2 возникновение рецидива зафиксировано в 9,3%, а при положительном — в 36,4% случаев. При отрицательном крае резекции и отрицательном НС2 развития рецидивов не наблюдалось [31]. Таким образом, результаты НС2 можно считать более важным прогностическим фактором, чем состояние края резекции. Отрицательная прогностическая ценность ВПЧ-теста для диагностики рецидива или неизлеченности после органосохраняющих операций приближается к 100% [31–33].

Клинически перспективные маркеры трансформирующей вирусной инфекции

Гиперэкспрессия белка p16^{INK4a} возникает в случае инактивации белка ретинобластомы онкопротеином E7 ВПЧ ВКР. E7 нарушает связывание pRb с транскрипционным фактором E2F и таким образом инициирует запуск клеточного цикла (обычно этот переход происходит под воздействием циклинзависимых киназ CDK4/6). Для противодействия «не-санкционированной» активации клеточного цикла пораженные клетки в больших количествах вырабатывают p16, однако должного эффекта это не дает, поскольку активация E2F происходит не посредством действия циклинзависимых киназ, а с помощью белка E7 [34, 35]. Гиперэкспрессия p16^{INK4a} прогрессивно возрастает параллельно увеличению степени эпителиальных повреждений от ЦИН I до цервикального рака [36, 37]. Гиперэкспрессия

p16^{INK4a} встречалась у 32,4% больных с ЦИН I, 82,1% — с ЦИН II, 93,2% — с ЦИН III и у всех больных с инвазивным раком. Наблюдаемый скачок частоты встречаемости гиперэкспрессии при ЦИН II свидетельствует о том, что ВПЧ-опосредованные расстройства регуляции клеточного цикла часто происходят именно на уровне повреждения ЦИН II [32].

Таким образом, p16^{INK4a} можно считать маркером перехода продуктивной инфекции в трансформирующую, т.е., по сути, перехода легких потенциально обратимых повреждений (ЦИН I) в тяжелые (ЦИН II–III) [35, 38, 39]. В связи с тем что ЦИН II может иметь различное течение и высокую вероятность регрессии (до 42% случаев) [40], p16 можно считать оптимальным маркером для разделения пациенток с ЦИН II на группы с легкими и тяжелыми повреждениями. Определение p16 может осуществляться не только иммуногистохимически — в биоптатах шейки матки, но и иммуноцитохимически (ИЦХ) — в скарификатах из экто- и эндоцервикса. При применении жидкостной технологии изготовления мазков (Surepath, ThinPrep) клеточную жидкость можно использовать не только для проведения рутинного цитологического исследования, но и для осуществления дополнительных ИЦХ-исследований на выявление потенциальных маркеров прогрессии ЦИН, в том числе p16 [41, 42]. Это дает возможность применения полученного неинвазивным способом клеточного материала для одномоментной стратификации женщин с пограничными результатами мазков.

Другим перспективным маркером прогрессии ЦИН является теломераза — фермент, компенсирующий укорочение теломер в процессе повторяющихся репликаций и увеличивающий лимит делений эукариотической клетки. Теломераза состоит из 2 субъединиц: каталитической субъединицы TERT (теломеразная обратная транскриптаза — hTERT) и РНК-шаблона TERC (или hTR). Путем использования TERC TERT добавляет повторяющуюся последовательность из 6 нуклеотидов 5'-TTAGGG к 3'-нiti хромосом. Эти повторяющиеся последовательности TTAGGG вместе со своими парными белками и называются теломерами. В большинстве соматических клеток теломеразной активности не обнаружено, и их репликативный потенциал конечен. Экспрессия hTERT характерна преимущественно для герминальных и стволовых клеток, а также для клеток некоторых опухолей [43, 44]. Иммунизация клеток за счет активации каталитической субъединицы теломеразы hTERT является одним из основных эффектов белка Е6 ВПЧ 16-го типа [45–47]. Онкобелок Е6 ВПЧ в комплексе с с-тус может напрямую активировать транскрип-

цию hTERT. Этому косвенно способствует Е6АР-зависимая деградация естественного супрессора промотора hTERT — NFX1-91 [39, 45, 48, 49].

Кроме того, при цервикальном канцерогенезе описан и ВПЧ-независимый механизм активации теломеразы, связанный с утратой супрессора теломеразы в хромосоме 6q [50]. Обнаружена также значительная корреляция между активацией hTERT и утратой гетерозиготности в 6q14–22 при ЦИН III и РШМ [51]. Существуют данные о взаимосвязи экспрессии p53 и hTERT. Подавление p53 роста опухолевых клеток приводит к апоптозу или остановке клеточного цикла в фазе G1, что сопровождается полным подавлением теломеразной активности в опухолевых клетках *in vitro*. В линиях клеток РШМ человека подавление теломеразной активности при экспрессии p53 происходит в основном за счет взаимодействия p53 с многочисленными активаторами транскрипции — Sp1-связывающими участками промотора hTERT [52]. При образовании комплекса p53 с Sp1 последний теряет способность активировать промотор hTERT. Через подавление hTERT p53 осуществляет свою роль опухолевого супрессора. При деградации p53 под действием гена Е6 ВПЧ ВКР в процессе естественного развития РШМ одновременно с нарушением процесса апоптоза происходит активация теломеразы с иммортализацией клеток.

Экспрессия hTERT повышается по мере увеличения степени тяжести ЦИН [53–56]. Это свидетельствует о том, что активация теломеразы происходит на ранних этапах канцерогенеза [44]. Прогностическая ценность экспрессии hTERT в качестве специфического маркера ЦИН составляет 98,7%, а специфичность — 90%. Отмечено резкое повышение экспрессии hTERT при ЦИН III. Экспрессия hTERT также прямо пропорциональна степени вирусной нагрузки ВПЧ ВКР [57]. Обнаружена разница в распределении hTERT-положительных клеток в слоях эпителия шейки матки: в нормальных тканях эти клетки локализованы в базальном слое, в то время как при ЦИН II–III они уже распространяются на всю толщу эпителия [58]. Активность теломеразы можно выявить не только в биоптатах, но и в мазках, взятых с шейки матки и из цервикального канала [59, 60].

Неинвазивный способ получения материала ценен для широкого клинического применения, однако обнаружение теломеразы в цитологическом материале или в биоптатах в качестве биомаркера для «сортировки» женщин с пограничными результатами мазков остается предметом споров и требует проведения дальнейших исследований [61, 62].

Заключение

Изучение роли ВПЧ ВКР в развитии РШМ открыло новые возможности для скрининга, профилактики и поиска маркеров возникновения и прогрессии ЦИН. В настоящее время проводят широкое исследование маркеров, напрямую ассоциированных с геномом ВПЧ и опосредованных трансформирующим действием его на клетку-хозяина, часть их уже активно применяют в клинической практике. Геном ВПЧ служит главным маркером ЦИН и РШМ. Обнаружение ВПЧ с помощью ПЦР и еще более информативного метода НС2 признано необходимым инструментом для проведения скрининга и диагностики предрака и ранних форм РШМ, эффективно дополняющим традиционный цитологический метод. ВПЧ-тест НС2 является незаменимым для осуществления контроля эффективности лечения ЦИН, так как отличается

100% негативной предсказательной ценностью в отношении неизлеченности. Изменение вирусной нагрузки — основа прогнозирования течения и мониторингирования заболевания. Тест НС2 может быть рекомендован для включения в организованный и оппортунистический скрининг и внедрения в практику наблюдения за пациентками с ЦИН в России. Применение ИЦХ-теста на р16 позволяет выделить среди ВПЧ-инфицированных женщин больных с трансформирующей инфекцией и высоким риском развития ЦИН тяжелой степени и РШМ. Перспективным маркером перехода легких эпителиальных повреждений в тяжелые является теломераза. Использование уровня экспрессии hTERT, а также определение генов Е6/Е7 и их мРНК, физического статуса вируса, соотношения ранних и поздних генов ВПЧ в клинической практике требует дальнейшего изучения.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Zur Hausen H. Human genital cancer: Synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet* 1982;2:1370–2.
2. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:690–8.
3. McCredie M.R., Sharples K.J., Paul C. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425–34.
4. Киселев Ф.Л., Мазуренко Н.Н., Волгарева Г.М., Киселев Н.П. Взаимодействие вирусных и клеточных генов при раке шейки матки. *Мол биол* 2004;38(2):224–32.
5. Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J. et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370:890–907.
6. Snijders P.J., Steenbergen R.D., Heideman D.A., Meijer C.J. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol* 2006;208:152–64.
7. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
8. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189(1):12–9.
9. Heideman D., Snijders P., Berkhof J. et al. Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening programme. *BJOG* 2008;115:938–46.
10. Kiviat N.B., Hawes S.E., Feng Q. Screening for cervical cancer in the era of the HPV vaccine — the urgent need for both new screening guidelines and new biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:290–1.
11. Naucler P., Ryd W., Törnberg S. et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):88–99.
12. Soutter W.P., Butler J.S., Tipples M. The role of colposcopy in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2006;113(5):511–4.
13. Ullal A., Roberts M., Bulmer J.N. et al. The role of cervical cytology and colposcopy in detecting cervical glandular neoplasia. *Cytopathology* 2008;20(6):359–66.
14. Von Knebel-Doerbert M. New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *Eur J Cancer* 2002;38:2229–42.
15. Киселев Ф.Л. Генетические и эпигенетические факторы прогрессии опухолей шейки матки. *Вестн РАН* 2007;(11):25–32.
16. Мазуренко Н.Н. Роль вирусов папиллом в канцерогенезе шейки матки. *Актуал вопр клин онкол* 2003;5(1):7–10.
17. Dao L.D., Duffy A., Van Tine B.A. et al. Dynamic localization of the human papillomavirus type 11 origin binding protein E2 through mitosis while in association with the spindle apparatus. *J Virol* 2006;80:4792–800.
18. Jo H., Kim J.W. Implications of HPV infection in uterine cervical cancer. *Cancer Ther* 2005;3:419–34.
19. Лекции по онкогинекологии. Под ред. М.И. Давыдова, В.В. Кузнецова. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
20. Olejnik-Schmidt A.K., Schmidt M.T., Kędzia W., Goździcka-Józefiak A. Search for cellular partners of human papillomavirus type 16 E2 protein. *Arch Virol* 2008;153(5):983–90.
21. Cricca M., Morselli-Labate A.M., Venturoli S. et al. Viral DNA load, physical status and E2/E6 ratio as markers to grade HPV16 positive women for high-grade cervical lesions. *Gynecol Oncol* 2007;106(3):549–57.
22. Fontaine J., Gravitt P., Duh L.M. et al. High level of correlation of human papillomavirus-16 DNA viral load estimates generated by three real-time PCR assays applied on genital specimens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(9):2200–7.
23. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки. *Практ онкол* 2002;3(3):145–55.
24. Bosch F.X. Global Burden of HPV Associated Diseases. In: Workshop book, 25th International Conference Clinical and Educational Workshop 2009; p. 44–83.
25. Vinokurova S., Wentzensen N., Kraus I. et al. Type dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res* 2008;68:307–13.
26. Hudelist G., Manavi M., Pischinger K.I. et al. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic

- cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol* 2004;92(3):873–80.
27. Petry K.U. Textbook of gynecological oncology. Güneş Publishing, 2009; p. 63–6.
 28. Li H., Geng L., Guo Y.L. et al. Analysis of diagnosis and treatment of vaginal intraepithelial neoplasia and correlation to cervical intraepithelial neoplasia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2009;44(3):171–4.
 29. Mei P., Liu Y.H., Li M., Luo X.L. Significance of high-risk human papillomavirus DNA in atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2009;38(5):337–9.
 30. Herbert A. Cervical cancer prevention: screening. 25th International Conference Clinical and Educational Workshop 2009. In: Workshop book; p. 125–39.
 31. Prato B., Ghelardi A., Gaducci A., Marchetti I. Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions. *Intern J Gynecol Cancer* 2008;8(1):90–4.
 32. Park J., Bae J., Lim M.C. et al. Role of high risk-human papilloma virus test in the follow-up of patients who underwent conization of the cervix for cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol* 2009;20(2):86–90.
 33. Park J.Y., Lee S.M., Yoo C.W. et al. Risk factors predicting residual disease in subsequent hysterectomy following conization for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III and microinvasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:39–44.
 34. Gonzalez S.L., Stremmler M., He X. et al. Degradation of the retinoblastoma tumor suppressor by the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein is important for functional inactivation and is separable from proteasomal degradation of E7. *J Virol* 2001;75:7583–91.
 35. Wentzensen N., von Knebel D.M. Biomarkers in cervical cancer screening. *Dis Markers* 2007;23:15–30.
 36. Benevolo M., Mottolise M., Marandino F. et al. Immunohistochemical expression of p16 (INK4a) is predictive of HR-HPV infection in cervical low-grade lesions. *Mod Pathol* 2006;19(3):384–91.
 37. Ishikawa M., Fujii T., Saito M. et al. Overexpression of p16^{INK4a} as an indicator for human papillomavirus oncogenic activity in cervical squamous neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):347–53.
 38. Lambert A.P., Anschau F., Schmitt V.M. p16^{INK4a} expression in cervical premalignant and malignant lesions. *Exp Mol Pathol* 2006;80:192–6.
 39. Queiroz C., Silva T.C., Alves V.A. et al. P16^(INK4a) expression as a potential prognostic marker in cervical pre-neoplastic and neoplastic lesions. *Pathol Res Pract* 2006;202:77–83.
 40. Guedes A.C., Brenna S.M.F., Coelho S.A.S. et al. p16^{INK4a} expression does not predict the outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:1099–103.
 41. Akpolat I., Smith D.A., Ramzy I. et al. The utility of p16^{INK4a} and Ki-67 staining on cell blocks prepared from residual thin-layer cervicovaginal material. *Cancer* 2004;102:142–9.
 42. Murphy N., Ring M., Killalea A.G. et al. P16^{INK4a} as a marker for cervical dyskaryosis: CIN and cGIN in cervical biopsies and ThinPrepTM smears. *J Clin Pathol* 2003;56:56–63.
 43. Киселев Ф.Л., Петренко А.А., Донцова О.А. и др. Теломеразная активность и сплайсированные формы РНК hTERT в опухолях шейки матки. *Вопросы онкологии* 2010;(1):29–35.
 44. Telomeres and telomerase in cancer. Hiyama K. ed. NY: Humana Press (Springer Science), 2009.
 45. Gewin L., Galloway D.A. E box-dependent activation of telomerase by human papillomavirus type 16 E6 does not require induction of c-myc. *Virology* 2001;75:7198–201.
 46. Horikawa I., Barrett J.C. Transcriptional regulation of the telomerase hTERT gene as a target for cellular and viral oncogenic mechanisms. *Carcinogenesis* 2003;24:1167–76.
 47. McMurray H.R., McCance D.J. Human papillomavirus type 16 E6 activates TERT gene transcription through induction of c-myc and release of USF-mediated repression. *J Virol* 2003;77:9852–61.
 48. James M.A., Lee J.H., Klingelutz A.J. HPV16-E6 associated hTERT promoter acetylation is E6AP dependent, increased in later passage cells and enhanced by loss of p300. *Int J Cancer* 2006;119:1878–85.
 49. Xu M., Luo W., Elzi D.J. et al. NFX1 interacts with mSin3A/HDAC to repress hTERT transcription in keratinocytes. *Mol Cell Biol* 2008;28(15):4819–28.
 50. Steenbergen R.D., Kramer D., Meijer C.J. et al. Telomerase suppression by chromosome 6 in a human papillomavirus type 16-immortalized keratinocyte cell line and in a cervical cancer cell line. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:865–72.
 51. van Duin M., Steenbergen R.D., de Wilde J. et al. Telomerase activity in high-grade cervical lesions is associated with allelic imbalance at 6Q14–22. *Int J Cancer* 2003;105:577–82.
 52. Kanaya T., Kyo S., Hamada K. et al. Adenoviral expression of p53 represses telomerase activity through down-regulation of human telomerase reverse transcriptase transcription. *Clin Cancer Res* 2000;6:1239–47.
 53. Kailash U., Soundararajan C.C., Lakshmy R. et al. Telomerase activity as an adjunct to high-risk human papillomavirus types 16 and 18 and cytology screening in cervical cancer. *Br J Cancer* 2006;95:1250–7.
 54. Reddy V.G., Khanna N., Jain S.K. et al. Telomerase-A molecular marker for cervical cancer screening. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:100–6.
 55. Wang P.H., Ko J.L. Implication of human telomerase reverse transcriptase in cervical carcinogenesis and cancer recurrence. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1873–9.
 56. Wisman G.B., Knol A.J., Helder M.N. et al. Telomerase in relation to clinicopathologic prognostic factors and survival in cervical cancer. *Int J Cancer* 2001;91:658–64.
 57. Branca M., Giorgi C., Ciotti M. et al. Upregulation of telomerase (hTERT) is related to the grade of cervical intraepithelial neoplasia, but is not an independent predictor of high-risk human papillomavirus, virus persistence, or disease outcome in cervical cancer. *Diagn Cytopathol* 2006;34(11):739–48.
 58. Frost M., Bobak J.B., Gianani R. et al. Localization of telomerase hTERT protein and hTR in benign mucosa, dysplasia, and squamous cell carcinoma of the cervix. *Am J Clin Pathol* 2000;114:726–34.
 59. Heselmeyer-Haddad K., Sommerfeld K., White N.M. et al. Genomic amplification of the human telomerase gene (TERC) in pap smears predicts the development of cervical cancer. *Am J Pathol* 2005;166(4):1229–38.
 60. Zheng P.S., Iwasaka T., Zhang Z.M. et al. Telomerase activity in Papanicolaou smear-negative exfoliated cervical cells and its association with lesions and oncogenic human papillomaviruses. *Gynecol Oncol* 2000;77:394–8.
 61. Jarboe E.A., Thompson L.C., Heinz D. et al. Telomerase and human papillomavirus as diagnostic adjuncts for cervical dysplasia and carcinoma. *Human Pathology* 2004;35(4):396–402.
 62. Reesink-Peters N., Helder M.N., Wisman G.B. et al. Detection of telomerase, its components, and human papillomavirus in cervical scrapings as a tool for triage in women with cervical dysplasia. *J Clin Pathol* 2003;56:31–5.

Радионуклидная диагностика функционального состояния мочеточников у больных раком шейки матки I–IV стадий

Л.А. Ашрафян, Д.К. Фомин, В.И. Трушин, А.В. Трепин
ФГУ РНЦРР, Москва

Контакты: Андрей Васильевич Трепин trepin@mail.ru

Опыт применения динамической сцинтиграфии почек продемонстрировал высокую информативность и безопасность метода в оценке тяжести нарушений внутрипочечного оттока мочи, однако невозможность проведения объективной оценки проходимости мочеточников значительно ограничивает его исследование. Комплекс исследований, представленный в данной статье, посвящен именно этой, весьма актуальной, проблеме. Представлена оригинальная методика диагностики нарушений оттока мочи по мочеточникам, использованная при выполнении динамической сцинтиграфии почек, определены визуальные и цифровые показатели, характеризующие нормальный и нарушенный отток мочи в суправезикальном сегменте, обозначены критерии, характеризующие тяжелые нарушения деривации мочи из почек по мочеточникам. Выявлены факторы риска нарушения оттока мочи у больных раком шейки матки, получающих различные виды лечения.

Ключевые слова: рак шейки матки, нарушение оттока мочи, динамическая сцинтиграфия, радионуклидная диагностика

Radionuclide diagnosis of ureteric function in patients with stages I-IV cancer of the cervix uteri

L.A. Ashrafyan, D.K. Fomin, V.I. Trushin, A.V. Trepin
Russian X-ray Radiology Research Center, Moscow

The experience with serial renal scintigraphy demonstrated its high informative value and safety in evaluating the severity of intrarenal urine outflow disorders; however, failure to make an objective assessment of ureteral patency considerably limits its study. The set of studies, which is given in this paper, is devoted to precisely this, highly urgent, problem. The authors describe an original procedure for diagnosing impaired urine outflow along the ureters, which has been used during serial renal scintigraphy, define the visual and digital characteristics of normal and impaired urine outflow in the supravescical segment, and denote the criteria characterizing severe impairments of renal urine derivation along the ureters. Risk factors for urine outflow disorders have been identified in patients with cancer of the cervix uteri, who receive various treatment modalities.

Key words: cancer of the cervix uteri, urine outflow disorder, serial scintigraphy, radionuclide diagnosis

Рак шейки матки (РШМ) — одно из наиболее частых злокачественных заболеваний женской репродуктивной системы, занимающее 5-е место (6,4% случаев) в структуре всех злокачественных новообразований и 2-е место после рака тела матки среди онкологической патологии у женщин. Анализ эпидемиологических данных свидетельствует об увеличении заболеваемости РШМ у женщин репродуктивного возраста, причем в 38,9% случаев имеют место III и IV стадии заболевания (28,8 и 10,1% соответственно) [1, 2].

В 5–29% наблюдений развитие опухолевого процесса сопровождается такими патологическими изменениями со стороны органов мочевыводящих путей, как гидронефроз, стриктура и фиброз мочеточников [3–9]. Однако используемые для диагностики этих осложнений рентгеноконтрастные ме-

тоды и ультразвукография позволяют выявить нарушения уродинамики в мочеточниках лишь при наличии выраженной дилатации мочевыводящих путей [10–12].

В настоящее время методов, позволяющих обнаружить ранние нарушения оттока мочи по мочеточникам, не существует. Поздняя диагностика и неоднократные неудачные попытки восстановления проходимости мочеточника приводят к тяжелому нарушению функции почек, вплоть до развития почечной недостаточности [10].

Опыт применения радионуклидных методов исследования уродинамики продемонстрировал их минимальную инвазивность, физиологичность, низкую лучевую нагрузку, отсутствие побочных реакций при введении радиофармпрепарата (РФП) [13–17]. Тем не менее методика определения скорости транзита РФП по мочеточникам до сих пор не разработана.

Цель исследования — изучение возможности раннего выявления нарушений оттока мочи по мочеточникам с помощью радионуклидного метода у больных РШМ.

Материалы и методы

Для реализации поставленной задачи нами обследованы 55 больных РШМ. Средний возраст женщин составил 51 год (от 25 до 74 лет). Все пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от проводимого лечения. Срок наблюдения за данными группами после проведенного лечения составил 6 мес.

Первая группа включала 26 пациенток с локализованным РШМ, которым проводили только хирургическое лечение. Средний возраст больных составил 48,5 года (от 29 до 68 лет). Распределение по стадиям было следующим: РШМ *in situ* — 8 (30,8%), Ia (T1a) стадия — 16 (61,5%), Ib1 (T1b1) — 2 (7,7%) пациентки.

Критериями исключения из данной группы являлось наличие следующих факторов:

- патологические изменения мочевыводящих путей, выявленные при ультразвуковом исследовании — УЗИ (пиелозктазия, наличие признаков рубцовых изменений в паренхиме почек и собирательной системе, истончение ренальной паренхимы, снижение дифференцировки коркового и мозгового слоя почечной ткани, нарушение кровоснабжения органа, расширение чашечно-лоханочной системы — ЧЛС);
- аномалии развития органов мочевыделительной системы;
- признаки нарушения оттока мочи и патологические изменения мочевыводящих путей, установленные в ходе проведения экскреторной урографии.

Во вторую группу вошла 21 пациентка, получавшая в стандартных режимах и дозах сочетанную (дистанционную и внутритоплодную) лучевую терапию (ЛТ) на область малого таза. При подозрении на наличие метастазов в парааортальных лимфатических узлах (ЛУ) в данной группе дополнительно проводили дистанционную γ -терапию на зону предполагаемого поражения.

Средний возраст больных составил 51,5 года (от 32 до 71 года). Распределение по стадиям было следующим: РШМ Ib2 (Tb2) стадии — 9 (42,8%), IIb (T2b) — 6 (28,6%), IIIb (T3b) стадии (опухоль распространялась до стенок таза и сопровождалась уретерогидронефрозом) — 6 (28,6%) пациенток.

Третья группа состояла из 35 женщин, у которых использовали комбинированный или комплексный метод лечения. Средний возраст больных составил 49,5 года (от 25 до 74 лет). Распределение по стадиям было следующим: РШМ Ia (T1a) стадии — 2 (5,7%), Ib (T1b) — 4 (11,4%), IIa (T2a) — 4 (11,4%),

IIb (T2b) — 18 (51,4%), IIIb (T3b) — 6 (17,1%) и IV (T4) — 1 пациентка.

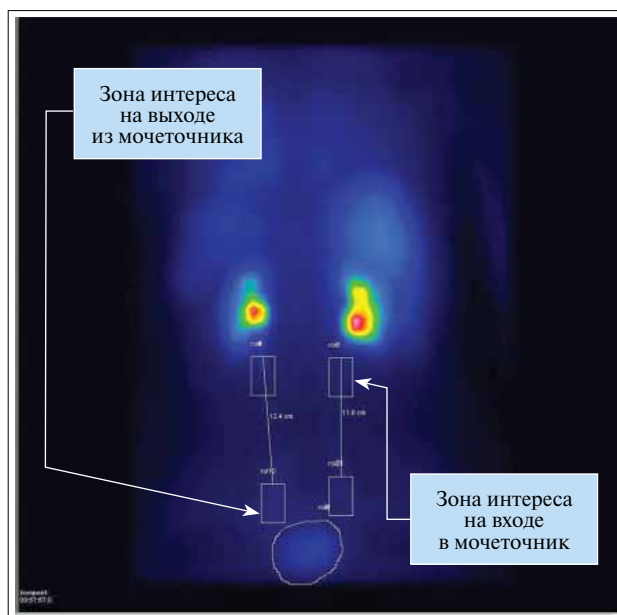
Больные данной группы получали следующие виды лечения.

В 12 (14,6%) случаях был использован комбинированный метод терапии с проведением на I этапе хирургического лечения (расширенная гистерэктомия III типа, модификация операции Вертгейма—Мейгса), на II — послеоперационной сочетанной ЛТ.

У 15 (18,3%) пациенток был применен комплексный метод лечения с проведением на I этапе 2 курсов неoadъювантной химиотерапии (ХТ) с включением препаратов группы таксанов (паклитаксел в дозе 135 мг/м² внутривенно — в/в — капельно в 1-й день) и платины (цисплатин в дозе 60–80 мг/м² в/в капельно в 1-й день), на II этапе — хирургического лечения и далее ЛТ.

В 8 (9,8%) случаях проводили химиолучевое лечение: на I этапе осуществляли ХТ с включением препаратов группы таксанов и платины, на II — ЛТ.

Всем больным выполняли стандартную динамическую нефросцинтиграфию с определением показателей секреторной и выделительной функций почек. В качестве метки использовали препарат ^{99m}Tc-МАГЗ Технемаг (производитель ООО «Диамед») активностью 120 МБк, эффективная доза облучения составила 0,4 мЗв. Исследование осуществляли в течение 20 мин в задней проекции, в положении лежа, с использованием матрицы 64×64 (длительность кадра — 1 мин). Все исследования были проведены на гамма-камере Миллениум-МНР фирмы «Дженерал Электрик» (США). Помимо обработки полученных изображений по



Методика исследования транзита РФП по мочеточникам

стандартной методике, мы оценивали скорость транзита РФП по мочеточникам по разработанной нами схеме — путем расчета разницы интегралов под кривыми активность—время на входе и на выходе из мочеточников. С учетом данной разницы интегралов происходила оценка изменения транспорта мочи по мочеточнику (см. рисунок).

В каждой группе пациенток была прослежена взаимосвязь данных радионуклидного метода исследования с клинической картиной заболевания, лабораторными данными, результатами УЗИ и динамической нефросцинтиграфии.

Результаты и обсуждение

С целью изучения функционального состояния мочеточников и определения визуальных и цифровых показателей, характеризующих нормальный отток мочи в суправезикальном сегменте, методом радионуклидной диагностики были обследованы 26 больных РШМ. В план обследования входили лабораторные методы, УЗИ, а также динамическая сцинтиграфия мочевыводящих путей с разработанной методикой определения нарушения оттока мочи по мочеточникам.

Средний возраст пациенток составил 45 (от 29 до 68) лет. Распределение по стадиям было следующим: РШМ *in situ* — 8 (30,8%), Ia (T1a) стадия — 16 (61,5%), Ib1 (T1b1) — 2 (7,7%) больные.

Все пациентки получали хирургическое лечение. Других методов лечения в данной группе не проводили. Объем операции зависел от распространенности опухолевого процесса: ампутиация шейки матки была выполнена 6 (23,1%), экстирпация матки с придатками I типа — 16 (61,5%), расширенная гистерэктомия III типа (модификация операции Вертгейма—Мейгса) — 4 (15,4%) больным.

По результатам проведенного комплексного обследования у 6 (23,1%) пациенток выявлены хронические воспалительные изменения почек, которые протекали бессимптомно: в 4 (15,4%) случаях — хронический пиелонефрит вне обострения, в 2 (7,7%) — мочекаменная болезнь. У остальных женщин органической патологии мочевыводящих путей не обнаружено.

У 22 (84,6%) больных до лечения в клиническом анализе мочи изменений не выявлено, у 4 (15,4%) — определялись асимптоматическая лейкоцитурия и протеинурия. В послеоперационном периоде изменения в анализе мочи отмечены также у 4 (15,4%) пациенток: в 2 (7,7%) наблюдениях определялась асимптоматическая лейкоцитурия, в 2 (7,7%) — протеинурия.

В биохимическом анализе крови уровни общего белка, остаточного азота, креатинина и мочевины оставались нормальными как до проведения оперативного лечения, так и после него.

При выполнении сонографии почек и мочевыводящих путей изучали расположение, размеры, конту-

ры, структуру паренхимы, наличие или отсутствие расширения ЧЛС и мочеточников. Данных, подтверждающих наличие обструкции мочевыводящих путей и расширения ЧЛС как до оперативного лечения, так и после его проведения, не выявлено ни в одном наблюдении. При осуществлении доплерографии сосудов почек у всех больных отмечена нормальная картина ангиоархитектоники почки.

Всем пациенткам была проведена динамическая нефросцинтиграфия с целью определения функциональной способности почек и уродинамики верхних мочевых путей до и после хирургического лечения.

По данным динамической нефросцинтиграфии установлено, что до лечения в 53,8% случаев функция почек была не нарушена. Так, на серии полученных сцинтиграмм почки определялись в типичном месте, асимметрии размера изображения и интенсивности сцинтилляций на паренхиматозной фазе не зарегистрировано. При анализе кривых активность—время отмечена симметричность восходящего сегмента, показатель $T_{\max}$ варьировал от 2 до 5 (в среднем $4 \pm 1,7$) мин, т.е. не отличался от нормы, показатель $T_{1/2}$ колебался от 14 до 16 (в среднем $15 \pm 1,5$) мин, а выведение РФП за 20 мин составило 55–65% (в среднем $59 \pm 4,9\%$). Кроме того, на серии сцинтиграмм определялось раннее и интенсивное контрастирование собирательной системы с одновременной эвакуацией РФП из паренхимы, также в процессе проведения исследования отмечена равномерная эвакуация большей части нефротропного агента. На ренографических кривых период полувыведения РФП ($T_{1/2}$) не превышал 16 мин.

В 46,2% наблюдений зарегистрированы нарушения выделительной функции почек как до, так и после хирургического лечения, обусловленные задержкой эвакуации РФП из собирательной системы. При этом транзит через кортикальные отделы почек был своевременным. Кроме того, задержка радиоиндикатора в ЧЛС носила преходящий характер и после проведения фотоэлектрического преобразования «активность» полностью покидала собирательную систему почек. Так, у 6 (23,1%) больных она носила умеренный характер (показатель $T_{1/2}$ составлял от 17 до 20, в среднем $16 \pm 1,6$ мин), у 4 (15,4%) — выявлены нарушения средней степени (показатель $T_{1/2}$ на кривых активность—время не определялся, а выведение РФП за 20 мин составило от 30 до 49%, в среднем $36 \pm 4,3\%$). Выраженные нарушения выделительной функции зафиксированы у 2 женщин, выведение РФП за 20 мин составляло 23%. Задержка эвакуации РФП чаще всего определялась на уровне лоханки ($n=6$) и чашечек ($n=4$) с выраженными нарушениями оттока во всех элементах собирательной системы ($n=2$). Двусторонние нарушения оттока имели место в 23,1% случаев. В остальных наблюдениях задержка эвакуации из собирательной системы носила односторонний характер. После операции в 14 (53,8%)

наблюдениях нарушений выделительной функции почек не обнаружено, в 38,5% случаев отмечены нарушения умеренной и средней степени, в 2 — выраженные нарушения. На отсроченных кадрах зарегистрировано опорожнение собирательной системы, превышающее норму более чем в 4 раза, что согласно полученным данным свидетельствовало о функциональном характере нарушения уродинамики, в то время как по результатам визуального анализа покадровой записи ренограмм признаков нарушения оттока мочи по мочеточникам не выявлено как до операции, так и после ее выполнения.

Ранний и послеоперационный периоды у всех больных данной группы протекали без развития осложнений со стороны органов мочевыделительной системы.

При исследовании скорости транзита РФП по мочеточникам до хирургического лечения были получены следующие данные. В 12 (46,2%) случаях значения интеграла под кривой за 20 мин составили: максимальное 3443 ± 401 , минимальное -11515 ± 1458 , среднее -4036 ± 668 импульсов. Схожая картина наблюдалась у этих пациенток и после проведенного лечения: минимальное значение интеграла за 20 мин находилось в пределах 3443 ± 401 , минимальное -11515 ± 1458 , среднее -4036 ± 668 импульсов. В 14 (53,9%) случаях значения интеграла находились в отрицательной области: максимальное -1007 ± 354 , минимальное -13877 ± 5563 , среднее -7442 ± 2780 импульсов.

Статистически достоверных различий в скорости транзита РФП по мочеточникам до и после хирургического лечения не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, у женщин с неизменным оттоком мочи показатели значения интеграла под кривой за 20 мин не превышали 4000 импульсов, что позволило считать полученное значение условной нормой.

Следует отметить, что максимальное значение интеграла под результирующей кривой за 20 мин у больных, перенесших хирургическое лечение, также не превышало 4000 импульсов. Следовательно, зависимости возникновения нарушения пассажа мочи по мочеточникам от оперативного вмешательства не установлено ($p > 0,05$). Данные представлены в табл. 1.

Функциональное состояние мочеточников у 27 больных РШМ I—IIa (T1—T2a) стадии

Средний возраст пациенток составил 57 (от 26 до 72) лет. Распределение по стадиям было следующим: РШМ Ia стадии (T1a) — 4 (14,8%), Ib2 (T1b2) — 9 (33,3%), IIa (T2a) — 14 (51,9%) больных.

В 15 (55,6%) случаях пациенткам был проведен только курс сочетанной ЛТ. Суммарные поглощенные дозы составили 60—80 (при работе с видеодисплейным терминалом — до 130 ЕД) Гр в первичной опухоли и

Таблица 1. Скорость транзита РФП по мочеточникам у больных, получавших различные виды операционного лечения (максимальные значения интеграла под кривой за 20 мин)

Объем оперативного вмешательства, абс. (%)	Число импульсов ($M \pm m$)*	
	до лечения	после лечения
Ампутация шейки матки, 6 (23,1)	1155 ± 2870	1170 ± 2561
Экстирпация матки с придатками I типа, 16 (61,5)	927 ± 2233	1079 ± 2092
Расширенная гистерэктомия III типа, 4 (15,4)	1034 ± 2621	11109 ± 3139

* $p > 0,05$.

50—60 Гр в точке В (уровень внутреннего зева шейки матки). Комбинированный метод лечения (на I этапе — хирургическое, на II — послеоперационная сочетанная ЛТ) применен у 12 (44,4%) женщин.

При выполнении сонографии мочевыделительной системы расширения ЧЛС и инфильтрации параметральной клетчатки у пациенток не выявлено. Результаты общего анализа мочи и биохимического анализа крови оставались в пределах физиологической нормы.

При анализе данных динамической нефросцинтиграфии у всех женщин установлено наличие нарушений выделительной функции почек различной степени.

Так, до лечения в 16 (59,3%) случаях она носила умеренный характер, обусловленный преходящей задержкой радиоиндикатора из ЧЛС. В 5 (18,5%) наблюдениях зафиксированы нарушения средней выраженности, выделение РФП за 20 мин составило 35%. Выраженные нарушения выделительной функции имели место у 6 (22,2%) женщин. После проведения терапии в 14 (51,9%) случаях возникновения патологических изменений не зарегистрировано. У 11 (40,7%) пациенток выявлены умеренные, у 1 (3,7%) — средней степени и у 1 (3,7%) — выраженные нарушения выделительной функции почек.

По данным сцинтиграфии мочеточников, у больных РШМ I—IIa стадии значения интеграла под результирующей кривой не превышали границ условной нормы и составляли: максимальные 3582 ± 429 , минимальные -14754 ± 9688 , средние -5581 ± 4821 импульс за 20 мин. Максимальные значения интеграла на контралатеральном мочеточнике находились в пределах 3698 ± 385 , минимальные -14044 ± 3971 импульс.

После проведенного лечения значения интеграла под результирующей кривой за 20 мин практически не изменились ($p > 0,05$): максимальные составили 3428 ± 490 , минимальные -13950 ± 9544 , средние -5262 ± 4754 импульса.

Функциональное состояние мочеточников у 18 больных РШМ IIb (T2b) стадии

Средний возраст пациенток составил 61 год (от 25 до 70 лет). В 10 (55,6%) случаях применяли комплексный метод лечения с проведением на I этапе 2 курсов неоадьювантной ХТ с включением препаратов группы таксанов (паклитаксел в дозе 135 мг/м² в/в капельно в 1-й день) и платины (цисплатин в дозе 60–80 мг/м² в/в капельно в 1-й день), на II этапе — хирургического лечения и далее ЛТ. У 8 (44,4%) пациенток был использован химиолучевой метод лечения: на I этапе проводили ХТ с включением препаратов группы таксанов и платины, на II — ЛТ.

Результаты лабораторных данных у этих больных находились в пределах физиологических норм. При проведении ультрасонографии со стороны мочевыводящих путей изменений не выявлено.

По результатам динамической нефросцинтиграфии у 2 (11,1%) пациенток обнаружены нарушения выделительной функции почек средней степени выраженности, обусловленные задержкой эвакуации из собирательной системы. В 16 (88,9%) наблюдениях нарушения выделительной функции почек отсутствовали. После лечения у 9 (50%) женщин нарушения функции почек не зарегистрировано, у других 9 (50%) — отмечены нарушения средней степени выраженности.

У 18 (51,4%) больных IIb (T2b) стадии до лечения значения интеграла под кривой за 20 мин не превышали границ условной нормы и находились в следующих пределах: максимальные 3597±431, минимальные —10871±7599, средние —3637±3753 импульсов. В процессе лечения нами отмечено нарастание положительных показателей: максимальные значения составили 8652±2240, минимальные —20371±24133, средние —5859±12195 импульсов. Следует отметить, что в то же время ни на основании клинических параметров, ни по данным УЗИ симптомов нарушения выделительной функции почек у этих пациенток не наблюдалось. Через 3 мес у 3 (16,6%) из 18 больных развился уретерогидронефроз, у остальных 15 (83,3%) зафиксированы воспалительные изменения со стороны мочевыводительной системы, в анализах мочи наблюдалась лейкоцитурия. Причиной возникновения указанных осложнений, по-видимому, явился фиброз тазовой клетчатки.

Таким образом, радионуклидный метод диагностики с определением транзита РФП по мочеточникам позволяет выявить на ранних этапах нарушения проходимости и прогнозировать развитие уретерогидронефроза до появления характерных ультразвуковых и рентгенологических признаков. Отсутствие положительной динамики по данным скинтиграфии свидетельствует о высоком риске развития осложнений со стороны органов мочевыводительной системы в отдаленном периоде.

Функциональное состояние мочеточников у 11 больных РШМ IIIb–IV (T3b–T4) стадий

Средний возраст пациенток составил 58 (от 25 до 72) лет. Распределение по стадиям было следующим: РШМ IIIb стадии — 10 (90,9%), IV стадия — 1 (9,1%) больная.

Шести (54,5%) пациенткам был проведен курс сочетанной ЛТ, 5 (45,5%) — химиолучевая терапия.

У всех женщин выявлена патология органов мочевыводительной системы. У 8 (72,3%) больных IIIb и IV стадий уретерогидронефроз был диагностирован до лечения. В процессе проведения терапии у 3 (27,7%) пациенток с IIIb стадией обнаружено расширение ЧЛС, в связи с чем им было проведено дренирование мочеточников. Отмечено, что наличие уретерогидронефроза совпало с инфильтрацией параметрия на стороне поражения.

В общем анализе мочи наблюдались лейкоцитурия и гематурия без клинических проявлений, в биохимическом анализе крови определялось повышение уровня креатинина до 180 мкмоль/л и мочевины до 13 ммоль/л. После проведенного лечения у тех же пациенток зарегистрировано снижение уровня креатинина до 135 мкмоль/л и мочевины до 9 ммоль/л.

По данным ультрасонографии почек и мочеточников как до лечения, так и в процессе его проведения у больных с IIIb и IV стадиями выявлено расширение ЧЛС (в среднем до 25 мм) и верхней трети мочеточника (до 16 мм). После получения терапии этими пациентками у них отмечено уменьшение расширения ЧЛС до 21, верхней трети мочеточника — до 14 мм, а также регрессия опухоли и инфильтрации параметрия на стороне поражения.

По результатам динамической нефросцинтиграфии установлено, что нарушения выделительной функции почек возникали как до лечения, так и после его проведения. Так, в 3 (27,3%) случаях нарушения выделительной функции почек характеризовались средней степенью выраженности и были обусловлены задержкой эвакуации из собирательной системы. Выраженные нарушения выделительной функции почек были зарегистрированы у 8 (72,7%) больных на стороне расширения ЧЛС, причем имел место обструктивный тип ренограмм, при котором не наступило снижения ренографической кривой в течение ≥20 мин после введения РФП. После проведения лечения заметной динамики результатов динамической нефросцинтиграфии не отмечено.

По данным скинтиграфии мочеточников до лечения у 2 (5,7%) больных IIIb и IV стадий на стороне уретерогидронефроза определялись положительные значения интеграла под результирующей кривой (максимальные 12063±5239, минимальные

2574±536, средние 7318±2461 импульс). В дальнейшем этим пациенткам потребовалось дренирование мочеточников, после которого показатели стали отрицательными: максимальные –1806±1399, минимальные –14649±4689, средние –8250±2400 импульсов.

У 3 (27,7%) женщин IIIb стадии на стороне поражения отмечено нарастание положительных значений интеграла под результирующей кривой в процессе терапии: максимальные 19876±1758, минимальные –9034±2410, средние 5421±1994. Причиной проведения радионуклидного исследования в процессе лечения послужило ухудшение общего состояния: возникновение слабости, лихорадки, боли в пояснице, лейкоцитурии, признаков уретерогидронефроза (по данным УЗИ). Пациенткам было проведено дренирование мочеточников. После лечения у 5 (14,3%) больных IIIb и IV стадии определялись отрицательные значения интеграла под результирующей кривой.

Значения интеграла под результирующей кривой за 20 мин на контралатеральном мочеточнике находились в пределах условной нормы.

В табл. 2 отражены значения показателей скорости транзита РФП по мочеточникам в зависимости от стадии РШМ.

Различия в показателях до лечения между I–IIa и IIb стадиями были незначительными, различия между I–IIa–b и IIIb, IV (до и во время лечения) достигли статистически значимого уровня ($p < 0,05$).

Различия в показателях до лечения между пациентками со IIb стадией и остальными подгруппами достигли статистически значимого уровня ($p < 0,05$).

Различия между показателями до и после лечения достигли статистически значимого уровня при IIb, IIIb и IV стадиях ($p < 0,05$).

Таблица 2. Показатели скорости транзита РФП по мочеточникам в зависимости от стадии опухолевого процесса при наличии на стороне поражения патологии мочевого пузыря (максимальные значения интеграла под кривой за 20 мин)

Стадия РШМ	Число импульсов (М±m)*	
	до лечения	после лечения
I–IIa (n=27)	3582±429	3698±385
IIb (n=18)	3597±431	8652±2240
IIIb, IV (n=8)	12063±5239	–1806±1399
Экстирпация матки IIIb–IV (n=3)*	2209±852	–2916±563

*Во время лечения – 19 876±1758 импульсов.

Таким образом, можно отметить, что предиктором развития уретерогидронефроза является стадия РШМ. Так, при I–IIa стадии в нашем исследовании не зафиксировано ни одного случая уретерогидронефроза, при IIb стадии в процессе лечения развития уретерогидронефроза также не наблюдалось, однако через 3 мес у 3 (16,6%) из 18 больных зарегистрировано возникновение уретерогидронефроза, у остальных 15 (83,3%) имели место воспалительные изменения со стороны мочевого пузыря. При IIIb и IV стадиях до лечения или во время его проведения развитие уретерогидронефроза отмечено у каждой больной. Наблюдаемую корреляцию между видом лечения и возникновением уретерогидронефроза можно объяснить выбором терапии в зависимости от стадии.

В целях оценки возможности осуществления диагностики уретерогидронефроза с помощью радионуклидного метода исследования нами проведен сравнительный корреляционный анализ (табл. 3). При анализе результатов сонографии и динамической нефросцинтиграфии учитывали выраженные изменения.

Таблица 3. Корреляция результатов используемых методов исследования

Метод исследования	Коэффициент τ Кендалла
Радионуклидный	1
УЗИ мочевого пузыря	0,87
Динамическая нефросцинтиграфия	0,41

Примечание. Во всех случаях $p=0$.

С учетом полученных результатов можно отметить преимущество использования сцинтиграфии. На основании данных, представленных в табл. 4, установлено, что чувствительность метода составила 100%, специфичность – 37,9%.

Нами выяснено, что отсутствие значимого уменьшения положительного значения интеграла в процессе лечения является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении развития уретерогидронефроза и воспалительных пораже-

Таблица 4. Результативность диагностики уретерогидронефроза с применением сцинтиграфии мочеточников

Превышение значениями интеграла под кривой за 20 мин границ условной нормы	Наличие уретерогидронефроза	
	есть	нет
Да	11 (100)	0 (0)
Нет	18 (25,4)	53 (74,6)

Примечание. Представлено число больных (в скобках – процент).

ний органов мочевыделительной системы в отдаленном периоде. На основании сказанного выше можно предположить, что точность метода в диагностике нарушения пассажа мочи по мочеточникам приближается к 100%.

Выводы

- Разработанная методика оценки транспорта РФП по мочеточникам позволяет выявить нарушения оттока мочи. При этом установлено значение интеграла под результирующей кривой до 4000 им-

пульсов, что свидетельствует о своевременном пассаже РФП.

- Для больных с местно-распространенным РШМ признаком нарушения оттока мочи служит задержка транспорта РФП в мочеточнике на стороне поражения, значение интеграла под результирующей кривой составляет >4000 распадов за 20 мин.
- Фактором неблагоприятного прогноза в развитии нарушений оттока мочи по мочеточникам является отсутствие значимого уменьшения показателя положительного значения интеграла в процессе лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2008;19(2, прил. 1).
2. Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология: руководство для врачей. М.: Медицина, 2005.
3. Boyce J., Fruchter R., Nicastrì A. Prognostic factors in stage I carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1981;12:154–65.
4. Green T. Ureteral suspension for prevention of ureteral complications following radical Wertheim hysterectomy. Obstet Gynecol 1966;28:1–11.
5. Hatch K.D., Parham G., Shingleton H. Ureteral strictures and fistulae following radical hysterectomy. Gynecol Oncol 1984;19:17–23.
6. Lowe J., Mauger G., Carmichael J. The effect of Wertheim hysterectomy upon bladder and urethral function. Am J Obstet Gynecol 1981;139:826–34.
7. Mann W.J. Jr., Orr J.W. Jr., Shingleton H.M. et al. Perioperative influences on infectious morbidity in radical hysterectomy. Gynecol Oncol 1981;11:207–12.
8. Orr J.W. Jr., Shingleton H.M., Hatch K.D. Correlation of perioperative morbidity and conization to radical hysterectomy interval. Obstet Gynecol 1982;59:726–31.
9. Potter M.E., Alvarez R.D., Shingleton H.M. et al. Early invasive cervical cancer with pelvic lymph node involvement: to complete or not to complete radical hysterectomy? Gynecol Oncol 1990;37:78–81.
10. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г. Хирургия протяженных сужений мочеточников. СПб.: Диалект, 2005.
11. Краснопольский В.И., Буянова С.Н. Генитальные свищи. М.: Медицина, 1994.
12. Переверзев А.С. Клиническая урогинекология. Харьков: Факт, 2000.
13. Клиническая рентгенодиагностика. Под ред. Г.А. Зевгенидзе. Т.4. М.: Медицина, 1985.
14. Линденбратен Л.Д., Королюк И.П. Медицинская радиология и рентгенология. М.: Медицина, 1993; с. 298–301.
15. Лишманова Ю.Б., Чернова В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Томск: СТТ, 2004.
16. Лопаткин Н.А., Глейзер Ю.А., Мазо Е.Б. Радиоизотопная диагностика в уронефрологии. М.: Медицина, 1977.
17. Милько В.Н., Москаленко Н.И., Тихоненко Е.П. Радионуклидная диагностика острого пиелонефрита. Мед радиол 1986;(1):36–40.

Рак вульвы: патогенетические варианты, диагностика, лечение, пластические операции

В.Г. Черенков, И.В. Александрова, А.А. Шпенкова

Институт медицинского образования НовГУ им. Ярослава Мудрого;
Новгородский областной клинический онкологический диспансер

Контакты: Вячеслав Григорьевич Черенков pokod@mail.ru

Изучены частота заболеваемости, патогенетические варианты и причины запущенности рака вульвы (РВ) в Новгородской области. У 18% больных был констатирован кондиломатозный вариант РВ (развившийся на фоне внутриэпителиальной неоплазии вульвы), у 48 (75%) — классический 2-й патогенетический вариант (обусловленный наличием выраженной вульварной дистрофии и склеротического лишая). У 9,4% пациенток опухолевый процесс при РВ имел промежуточный вариант. Причина несвоевременной диагностики РВ — в отсутствии у акушеров-гинекологов современного понимания вульвоканцерогенеза, стандартов диагностики и лечения вульварных дистрофий. Осуществление криодевитализации опухоли и применение радиоволнового скальпеля создают оптимальные условия для реализации основных принципов абластики и антиабластики. Методом выбора лечения при РВ служит проведение реконструктивных операций с использованием кожно-фасциальных лоскутов из задней поверхности бедра для закрытия органа-тканевого дефекта, возникшего после выполнения вульвэктомии, снижения риска развития послеоперационных осложнений и формирования внешнего вида органа.

Ключевые слова: рак вульвы, патогенетические варианты, реконструктивно-пластические операции, фотодинамическая терапия

Vulvar cancer: pathogenetic types, diagnosis, treatment, plastic operations

V.G. Cherenkov, I.V. Aleksandrova, A.A. Shpenkova

Institute of Medical Education, Yaroslav Mudryi Novgorod State University;
Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary

The morbidity rates and pathogenetic types of vulvar cancer (VC) and reasons for its advance were studied in the Novgorod Region. The condylomatous type of VC (that has developed in the presence of vulvar intraepithelial neoplasia) was stated in 18% of patients; 48 (75%) had a classical pathogenetic type 2 of VC (caused by significant vulvar dystrophy and lichen sclerosus). The tumor process had an intermediate variant in 9.4% of patients with VC. The reason for untimely diagnosis is that obstetricians and gynecologists have no current knowledge of vulvar carcinogenesis, the standards for the diagnosis and treatment of vulvar dystrophies. Tumor cryodevitalization and the application of a radio-wave knife create optimal conditions for implementing the basic principles of ablatics and antiblastics. Reparative surgery using skin and fascial flaps from the posterior surface of the hip to close the organ-tissue defect resulting from vulvectomy, to reduce the risk for postoperative complications, and to form the appearance of the organ is the method of choice in treating VC.

Key words: vulvar cancer, pathogenetic types, reparative plastic operations, photodynamic therapy

Заболеваемость раком вульвы (РВ), по данным разных авторов, составляет в среднем 2 случая на 100 тыс. населения. На сегодняшний день официальной статистики по России нет. В Санкт-Петербурге показатель заболеваемости равен 1,3–1,4 [1]. В Новгородской области показатель заболеваемости РВ с определенными колебаниями за последнее 10-летие (1996–2006) увеличился более чем в 3 раза (рис. 1).

Несмотря на некоторое возрастание доли больных с I–II стадией РВ, отмеченное за последние годы, удельный вес пациенток с локорегионарным распространением процесса остается крайне высоким (в среднем 60–70%). С одной стороны, это

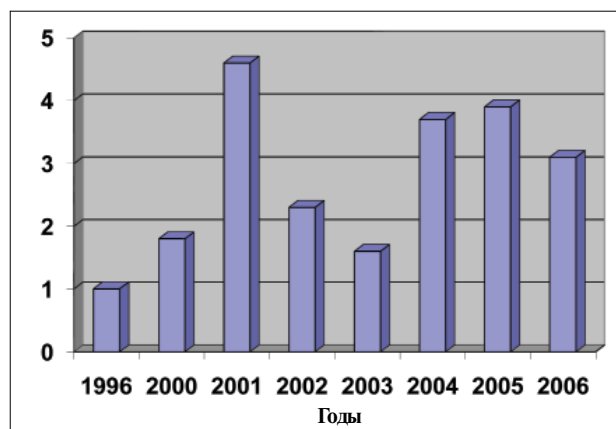


Рис. 1. Динамика заболеваемости РВ (на 100 тыс. населения)

связано с тем, что запущенные формы РВ обычно наблюдаются у женщин преклонного и старческого возраста, рано потерявших мужей, проживающих в одиночестве и не относящихся критически к своему здоровью, с другой — это проблема медицинская, поскольку РВ — конечный этап длительного процесса, начавшегося в более молодом возрасте.

Цель исследования — оценка патогенетических вариантов РВ в Новгородской области и перспектив применения новых технологий в его диагностике и лечении.

Материалы и методы

Начиная с 2000 г. под наблюдением находились 72 больные РВ. Средний возраст пациенток на момент регистрации составил 65,2 года с колебаниями от 42 до 94 лет. Как правило, заболевание проявлялось с наступлением менопаузы. В этом возрасте пациентки нередко имеют целый ряд соматических заболеваний, с которыми многократно обращаются в поликлиники и стационары (табл. 1).

Общее состояние больных было оценено по шкале ECOG и составило 1–3 балла. Четырнадцать пациенткам предварительно потребовалась госпитализация в кардиологическое отделение, 2 — в пульмонологическое и 7 — коррекция сахарного диабета у эндокринолога. В 21 (29,1%) случае РВ из-за тяжести соматических заболеваний и распространенности процесса в хирургическом лечении больным было отказано.

Анализ причин возникновения запущенных случаев показал, что одни женщины после выхода на пенсию посещали терапевта, кардиолога, эндокринолога и других специалистов, однако редко обращались к гинекологу, а смотровые кабинеты активно их для осмотра не привлекали. Другие больные многократно посещали акушера-

гинеколога. По старой классификации им был поставлен диагноз «крауроз вульвы». Ни в одном случае морфологической оценки процесса не проводилось.

До последнего времени к основным этиологическим факторам развития заболевания относили нарушения в системе нейроэндокринного гомеостаза.

Сегодня в системе патогенеза РВ ведущую роль отводят папилломавирусной инфекции (ПВИ). По данным литературы [2, 3], выделяют 2 патогенетических варианта ПВИ:

- 1) позитивный кондиломатозный — встречается обычно у молодых пациенток с внутриэпителиальным раком (vulvar intraepithelial neoplasia — VIN) I–III степени тяжести;
- 2) негативный кератозный — выявляется преимущественно у женщин пожилого и старческого возраста (старше 55 лет), ассоциирован с дистрофическими процессами.

При ретроспективном анализе материала к первому патогенетическому варианту были отнесены 13 (18%) больных РВ.

Следует отметить, что в результате длительного течения предшествующих заболеваний, в частности, папилломатоза кожи промежности, бдительность врача и пациентки усыпляется.

Больная Т., 52 лет, поступила в онкодиспансер с жалобами на наличие опухолевидных разрастаний в области наружных половых органов.

Впервые остроконечные папилломы больная заметила 20 лет назад. Она многократно обращалась к гинекологу, однако постепенное разрастание папиллом внимания врача не привлекло. Для снятия выраженного зуда начиная с 2005 г. пациентке проводили мазевое лечение, и только при появлении распада и изъязвления она была направлена в онкоучреждение (рис. 2).

Таблица 1. Характеристика больных РВ в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания*	Число больных	Возраст, годы			
		<50	50–60	60–70	≥70
Гипертония II–III степени	13	2	3	6	2
Болезни сердца	18	1	4	6	7
Сахарный диабет	20	3	5	8	4
Ожирение и другие заболевания обмена веществ	15	3	4	5	3
Болезни легких	6	—	2	4	—
Итого...	72	9	18	29	16

*У большинства пациенток имелось несколько заболеваний, здесь они размещены с учетом приоритетного.



Рис. 2. Больная Т. РВ стадии T3N0M0 — кондиломатозная форма с изъязвлением и переходом на влагалище, уретру и анальное кольцо



Рис. 3. Больная У. РВ стадии T3N1M0 — мультицентричный рост с изъязвлением и распадом опухоли

Классический случай второго патогенетического варианта РВ, развившегося на фоне выраженной вульварной дистрофии и склеротического лишая, был установлен нами у 52 (72,3%) пациенток. Визуально наблюдалась локальная бледность кожных покровов, наличие тонких белесоватых морщинистых бляшек (лихенификация), приводящих в дальнейшем к отеку вульвы и сморщиванию ее структур. Позднее кожа утрачивала пигментацию, приобретала мраморно-белую окраску, истончалась и атрофировалась. Склерозированные ткани становились ригидными и резко суживали вход во влагалище и даже в наружное отверстие мочеиспускательного канала (рис. 2). В клинической картине превалировал выраженный зуд, усиливающийся в ночное время.

Больная У., 69 лет. Диагноз: РВ стадии T3N1M0 (мультицентричный рост с изъязвлением и распадом опухоли, распространением на перианальную зону, наличием метастазов в паховых лимфатических узлах). Шесть лет назад у пациентки впервые появился зуд в области наружных половых органов. При обращении в женскую консультацию ей было рекомендовано лечение мазями. В связи с отсутствием эффекта от лечения больная воспользовалась методом Г.П. Малахова, а затем обратилась в методический центр О. Елисеевой. Пациентке выполнена компьютерная диагностика, в ходе которой было установлено, что проблемой ее здоровья и причиной возникновения кожного зуда промежности является глистная инвазия. Больной проведена очистка организма и кишечника, назначена длительная терапия гомеопатическими и противопаразитарными препаратами с осуществлением периодического контроля в методическом центре. Таким образом, пациентка поступила в онкодиспансер с РВ (плоскоклеточный неороговевающий) в запущенной стадии, развившимся на фоне склеротического лишая и воспаления (рис. 3). Данный случай — наглядная иллюстрация того, к чему приводит псевдонауч-

ная «деятельность» разного рода центров, в которых на основе сомнительных компьютерных программ проводят диагностику систем организма и ложную «терапию».

Анализ собственного материала продемонстрировал, что в ряде случаев развитие РВ происходило при отсутствии явно выраженных клинических признаков как ПВИ, так и вульварной дистрофии и зуда, характерных для описанных вариантов. У 7 (9,7%) больных опухолевый процесс начинался с появления небольшого экзофитного образования (бляшка) или язвочки на фоне малозаметных изменений кожного и слизистого эпителия наружных половых органов и был расценен как бартолинит или другое заболевание. С позиций клинической практики такой вариант РВ можно расценить как промежуточный, не имеющий четких признаков, присущих первому и второму патогенетическим вариантам.

Больная А., 69 лет. Диагноз: РВ T2N1M0 (III стадия). В августе 2006 г. пациентка обратилась к гинекологу по поводу уплотнения и болезненности в области левой бартолиновой железы. Диагноз: бартолинит с абсцедированием. Выполнено вскрытие, отделяемое скудное. Назначена противовоспалительная терапия. В связи с отсутствием эффекта от лечения в октябре 2006 г. пациентка была направлена в онкодиспансер (рис. 4а).

Применение существующих методов комбинированной терапии нельзя признать удовлетворительным. Высокая эффективность хирургического лечения сочетается с развитием большого числа послеоперационных осложнений. До последнего времени после удаления органа закрытие раневого дефекта осуществлялось за счет мобилизации кожи промежности и внутренней поверхности бедра. Дефицит тканей при ушивании раны приводит к натяжению кожи и нарушению кровоснабжения.

Выделения из влагалища, акты мочеиспускания и дефекации обуславливают возникновение маце-

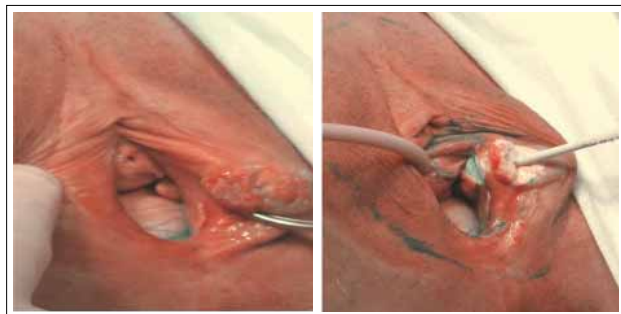


Рис. 4. Больная А. РВ: а — отсутствие явно выраженной вульварной дистрофии; б — этап криоаппликации опухоли



Рис. 5. РВ с переходом на слизистую влагалища на фоне склеротического лишая и плоскоклеточной гиперплазии (второй патогенетический вариант Т3N1M0 — стадия III): а — до операции; б — вид промежности после выполнения вульвэктомии с двусторонней лимфодиссекцией и пластикой двумя кожно-фасциальными лоскутами с задней поверхности бедра на 9-е сутки после операции

рации, нагноения и некрозов, составляющих от 80 до 100% [4, 5].

В нашей клинике до последнего времени основным методом лечения больных РВ I стадии была полная вульвэктомия, включающая большие и малые губы и нижний край слизистой влагалища. При II–III стадиях, как правило, проводили комбинированное лечение (полная вульвэктомия с пахово-бедренной лимфодиссекцией + лучевая терапия на до- или послеоперационном этапе). При расположении опухоли близко к устью мочеиспускательного канала или в зоне клитора выполняли морфологический контроль чистоты краев раны. Во избежание рассеивания опухолевых клеток эксцизию всегда осуществляли радиоволновым скальпелем, сделав предварительный коагуляционный вал по внутреннему периметру иссечения. В последнее время иссечению опухоли предшествовала ее криодевитализация до температуры -185°C с использованием аппарата ERBE, экспозиция 3–5 мин (рис. 4б). Результаты свидетельствуют о перспективности такого подхода и отсутствии его влияния на заживление. Хирургическое иссечение со стороны опухоли проходит почти бескровно.

У 15 больных РВ при отсутствии поражения регионарных лимфатических узлов (T1–2N0M0)

объем операции ограничился проведением фасциально-фулярной вульвэктомии. С учетом особенностей фона заболевания (атрофия тканей, возможная мультицентричность роста) мы не рекомендуем выполнение гемивульвэктомий, поскольку это может привести к асимметрии органа и нарушению моноструйного мочеиспускания.

В 24 наблюдениях в плане комбинированного лечения выполнена расширенная вульвэктомия с одно- или двусторонней паховобедренной лимфодиссекцией, 42% больных подверглись операции и/или лимфодиссекции на II этапе после проведения лучевой терапии. У 3 женщин вульвэктомия носила комбинированный характер в связи с вовлечением в процесс устья мочеиспускательного канала, влагалища или кожи промежности (табл. 2).

После удаления органа закрытие раневого дефекта до последнего времени осуществлялось за счет мобилизации кожи промежности и внутренней поверхности бедра. У большинства больных натяжение и присоединение вторичной инфекции привело к расхождению краев раны и заживлению вторичным натяжением (от 66,6 до 87,5% при

Таблица 2. Результаты хирургического лечения рака наружных половых органов

Вульвэктомия	Число операций	Заживление		Длительность пребывания на койке, дни
		первичное или частично (<3 см)	вторичным натяжением (>3 см)	
Обычная	15	5 (34,4)*	10 (66,6)	19,8±2,8
Расширенная (с лимфодиссекцией)	24	3 (12,5)	21 (87,5)	25,6±3,6
Комбинированная	3	—	3 (100)	27,5±4,8
Реконструктивно-пластическая с лимфодиссекцией	9	9 (100)	—	17,4±2,1
Всего ...	51	16 (31,3)	35 (68,7)	

*Представлено число операций, в скобках — процент.

вульвэктомиях и расширенных операциях соответственно). Среднее пребывание пациенток на койке после выполнения вульвэктомий и закрытия раневого дефекта за счет мобилизации местных тканей составило от $19,8 \pm 2,8$ до $27,5 \pm 4,8$ дня.

У большинства больных натяжение и присоединение вторичной инфекции обусловило расхождение краев раны и заживление вторичным натяжением (от 66,6 до 87,5% при обычной и расширенной вульвэктомии соответственно).

В связи с высоким уровнем развития послеоперационных осложнений, заживлением вторичным натяжением и образованием грубых рубцов в последние годы внедрены реконструктивно-пластические вульвэктомии с восстановлением тканевого дефекта кожно-фасциальными лоскутами, взятыми с задней поверхности бедра, которое является оправданным со многих позиций (рис. 5).

Во-первых, эта область имеет хорошее кровоснабжение, во-вторых, она малозаметна, подвижна и в виде «бабочки» непосредственно прилегает к ране, образовавшейся после осуществления вульвэктомии. Наложение швов при пластике раневой поверхности перемещенными кожно-фасциальными лоскутами у 9 больных, ранее перенесших вульвэктомию с одномоментной лимфодиссекцией, удалось провести без натяжения, кожные лоскуты сохраняли розовый цвет и хорошее кровоснабжение. Заживление в большинстве случаев происходило первичным натяжением. Важным аспектом проведения реконструктивно-пластических вульвэктомий оказалось формирование внешнего вида органа.

Вместе с тем следует отметить, что при кондиломатозных (ПВИ-позитивных) вариантах РВ, развившихся на фоне распространенного папилломатоза с вовлечением кожи промежности и бедер, выполнение реконструктивно-пластических операций затруднено. Методом выбора для лечения данных форм рака, вульварных дисплазий и ранних (0–I) стадий РВ у 5 больных стало проведение фотодинамической диагностики и терапии (ФДТ) с применением фотодитазина. Последний накапли-

вается в метаплазированных и раковых клетках. Лазерное излучение (отечественный полупроводниковый аппарат АТКУС-2) с длиной волны 661 ± 1 нм избирательно приводит к их разрушению. После этапа лазерных реакций и селективных некробиотических изменений происходит восстановление эпителиальной ткани. При неполном разрушении ФДТ массивных образований злокачественной опухоли в плане комбинированного лечения создаются условия для выполнения реконструктивно-пластической операции.

Выводы

1. Отмечены тенденция к увеличению частоты заболеваемости РВ и значительная вариабельность его в регионе. У 18% наблюдаемых больных РВ констатирован кондиломатозный (ПВИ) и у 72,3% — кератозный варианты. У 9,7% пациенток опухолевый процесс не имел четких признаков, присущих первому и второму вариантам, и расценивался нами как промежуточный вариант.

2. Применение кожно-фасциальных лоскутов с задней поверхности бедра для закрытия органотканевого дефекта, возникшего после выполнения вульвэктомии, позволяет снизить риск развития послеоперационных осложнений и обеспечить формирование внешнего вида органа.

3. Криодевитализация опухоли и радиоволновая эксцизия создают оптимальные условия для реализации основных принципов абластики и антибластики при хирургическом лечении данной патологии. Методом выбора при лечении вульварных дистрофий и ранних форм рака, дающим хороший косметический эффект, служит ФДТ с применением фотодитазина, которую назначают с учетом стадии и патогенетического варианта.

4. Дальнейшее повышение эффективности лечения данной патологии заключается в активизации работы женских консультаций и смотровых кабинетов по выявлению вульварных дистрофий и ранних форм рака путем охвата диспансеризацией всех женщин менопаузального и преклонного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб.: ИПК БИОНТ, 2006.
2. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Киселев В.И. и др. Рак вульвы: этиопатогенети-

ческая концепция. М., 2006.
3. Урманчеева А.Ф. Эпидемиология рака вульвы. Факторы риска и прогноза. Практик онкол 2006;7(4):189–96.
4. Жаров А.В. Хирургическое лечение

больных раком вульвы. Практик онкол 2006;7(4):205–15.
5. Жаров А.В., Важенин А.В. Оптимизация лечения больных раком вульвы. Челябинск, 2005.

Клинико-морфологические особенности опухолей яичников из клеток Сертоли–Лейдига

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

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

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

Опухоли яичников из клеток Сертоли–Лейдига — редкие, необычные новообразования, которые, как правило, встречаются у молодых женщин. Единой тактики ведения пациенток с данной патологией в настоящее время не существует. В статье представлен обзор литературы, касающийся клинико-морфологических характеристик, прогностических факторов, диагностики и особенностей лечения пациенток с опухолями из клеток Сертоли–Лейдига.

Ключевые слова: опухоль яичника из клеток Сертоли–Лейдига, вирилизация, гормонопродуцирующие опухоли

The clinical and morphological features of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors

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

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

Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors are rare, unusual neoplasms that generally occur in young women. There is currently no unified tactic for managing patients with this pathology. The paper presents a review of literature on clinical and morphological characteristics, prognostic factors, diagnosis, and specific features of treatment in patients with Sertoli-Leydig cell tumors.

Key words: ovarian Sertoli-Leydig cell tumor, virilization, hormone-producing tumors

Опухоли из клеток Сертоли–Лейдига — редкие новообразования яичников, которые относят к группе опухолей стромы и/или полового тяжа. По данным разных авторов, они составляют около 1% всех опухолей стромы и/или полового тяжа и <0,2–0,5% всех опухолей яичников [1–4]. Согласно Всемирной организации здравоохранения (2003) данные опухоли представлены различным сочетанием клеток Сертоли, клеток Лейдига, а в случае умеренно- или низкодифференцированных новообразований — стромой примитивных гонад и иногда гетерологическими элементами. Изначально опухоли из клеток Сертоли–Лейдига называли арренобластомами или андробластомами, что указывало на их способность к продуцированию андрогенов, вызывающих вирилизацию. Однако данная способность проявляется только в 1/3 случаев, в 50% наблюдений эндокринная симптоматика полностью отсутствует, а в редких случаях встречается эстрогенная манифестация. В связи с этим предпочтительнее использовать термин «опухоли из клеток Сертоли–Лейдига» [5].

По данным различных исследований, опухоли из клеток Сертоли–Лейдига могут встречаться в возрасте 2–75 (в среднем 23–25) лет. Основной контингент (75%) составляют женщины в возрасте до 30 и только 10% — старше 50 лет [6].

Считается, что опухоли из клеток Сертоли–Лейдига возникают из яичниковой стромы примитивного овотестиса, однако существуют и две другие теории относительно возможных источников их происхождения: ими могут являться мезенхимальные клетки коркового и мозгового вещества примитивной гонады и мозговое вещество примитивного яичника (Young и соавт., 1989; Tanaka и соавт., 2002). Полагают, что клетки Сертоли развиваются из недифференцированных клеток стромы полового тяжа, а лейдигоподобный компонент рассматривается как «нестромопластический» стромальный ответ на новообразованные клетки Сертоли (Sternberg и Dhurandhar, 1977). Реактивное, нетуморозное состояние клеток Лейдига было подтверждено двумя следующими фактами: меньшая потеря гетерозиготности и низкая скорость пролиферации (Mooney и соавт., 1999). Существует и другая теория, согласно которой и клетки Сертоли, и клетки Лейдига являются неопластическими, а примитивная медуллярная мезенхима, которая дифференцируется по двум путям, рассматривается как источник происхождения опухоли из клеток Сертоли–Лейдига (Langley и Fox, 1987) [3, 7, 8].

В литературе сообщается о 2 классификациях опухоли из клеток Сертоли–Лейдига, одна из которых, предложенная Meuer, в настоящее время

практически не используется. Согласно этой классификации существует 3 типа опухоли: первый тип (тубулярная аденома Пика) — хорошо дифференцированная опухоль, содержащая цилиндрические или трубчатые образования, окруженные клетками Сертоли и очень незначительным числом клеток Лейдига, второй — атипичная форма с незавершенными трубчатыми образованиями и неправильными цилиндрами клеток и третий (саркоматоидный) тип характеризуется зрелыми клетками Лейдига и небольшим количеством трубчатых структур с обилием примитивных мезенхимальных тканей [9].

В соответствии со второй классификацией, предложенной в 2002 г. R.H. Young и R.E. Scully, опухоли из клеток Сертоли—Лейдига подразделяют на 6 подтипов: высоко-, умеренно- и низкодифференцированные, с гетерологическими компонентами, сетевидные (или ретиформные) и смешанные. Высокодифференцированные опухоли почти всегда однородны, в то время как умеренно- и низкодифференцированные могут содержать гетерологические или сетевидные компоненты [7]. Ретиформными называют новообразования, анастомозирующие щелевидные пространства которых, похожие на сеть яичка, при гистологическом исследовании составляют $\geq 90\%$ опухоли. В случае если ретиформный компонент составляет от 10 до 90%, опухоли классифицируются как умеренно- или низкодифференцированные с ретиформными элементами [10].

Приблизительно у половины всех пациенток имеют место маскулинизирующие или дефеминизирующие симптомы. Андрогенная манифестация сопровождается аменорей, гирсутизмом, атрофией молочных желез, гипертрофией клитора, понижением голоса, увеличением мышечного тонуса, в то время как эстрогенный эффект проявляется изо-сексуальным преждевременным половым созреванием и менометроррагией [11–13]. Вирилизация встречается в 30% случаев и обычно обусловлена повышенным уровнем сывороточного тестостерона, однако может отмечаться повышение уровня и других андрогенов. M. Appetecchia и соавт. [14] описывают случай опухоли из клеток Сертоли—Лейдига, секретирующей одновременно и андрогены, и эстрогены. Наличие в опухоли гетерологических элементов не влияет на клинику заболевания, тем не менее у 20% пациенток с такими новообразованиями наблюдается увеличение сывороточного уровня α -фетопротеина (АФП) [10].

У 40–50% больных клинические проявления не связаны с гормональной секрецией, а обусловлены наличием объемного образования в малом тазу. В таких случаях кровоизлияние, некроз или перекрут ножки опухоли могут стать причиной

возникновения острой или хронической боли в животе [11, 12, 14]. По данным R.H. Young и R.E. Scully (1985), у 95% пациенток эти образования имеют односторонний характер с преимущественным поражением левого яичника, у 80% — ограничены пределами яичника, у 2–3% — двусторонние, в 4% случаев сопровождаются асцитом, а в 10% — разрывами капсулы опухоли [7, 15–17].

В литературе описаны также семейные формы опухоли из клеток Сертоли—Лейдига, наследуемые аутосомно-доминантным путем с различной пенетрантностью аденомами или узловым зобом щитовидной железы. Кроме того, данные опухоли нередко сочетаются с ботриоидными саркомами шейки матки [10].

Макроскопически опухоли из клеток Сертоли—Лейдига могут быть солидными, солидно-кистозными и (редко) кистозными, светло-желтого, розового или серого цвета. Размеры варьируют от микроскопических до 35 см в диаметре (средний размер составляет 12–14 см). На разрезе могут встречаться участки кровоизлияний и некрозов. Гетерологические элементы опухоли редко визуализируются макроскопически, а ретиформные варианты могут содержать папиллярные или полиповидные структуры [10].

При гистологическом исследовании установлено, что высокодифференцированные опухоли из клеток Сертоли—Лейдига состоят из однородных солидных или полых трубчатых структур, выстланных клетками Сертоли. В строме между этими структурами имеется различное число клеток Лейдига, которые могут содержать липофусцин и редко — округлые эозинофильные тельца, известные как кристаллы Рейнке. Митозы встречаются редко. Умереннодифференцированные опухоли формируют клеточные «дольки», отграниченные фиброзной или фибромиксоидной мезенхимальной стромой. Незрелые клетки Сертоли с маленькими овальными или углообразными ядрами и скудной или умеренной светлой цитоплазмой окружены короткими тонкими тяжами, имеющими сходство со стромой полового тяжа незрелых яичек. Зрелые клетки Лейдига обычно встречаются в строме, чаще всего по периметру опухоли или по краям клеточных долек в виде пластов, скоплений или единичных клеток. Митозы наблюдаются нечасто — в среднем около 5 в 10 полях зрения. Низкодифференцированные опухоли представлены веретенообразными незрелыми клетками Сертоли, которые смешаны со скоплениями клеток Лейдига с обильной эозинофильной цитоплазмой. Гетерологические элементы содержатся в 20% опухолей из клеток Сертоли—Лейдига, которые могут быть представлены эпителиальной и/или мезенхи-

мальной тканью. Гетерологические мезенхимальные элементы имеют место в 5% новообразований и состоят обычно из хряща, скелетной мускулатуры или рабдомиосаркомы. Наиболее распространен эпителиальный компонент, представленный желудочным или кишечным муцинсекретирующим эпителием. В редких случаях гетерологическими элементами могут быть нейробластома, жировая ткань, гепатоциты, эндометриоидная или костная ткань. Ретиформный тип характеризуется неоднородной сетью щелевидных пространств и кист, часто содержащих сосочки различной формы, выстланные уплощенными или кубовидными клетками с основными цитологическими признаками зрелых клеток Сертоли. Наряду с ретиформными структурами нередко встречаются гетерологические элементы [10, 13, 18–20].

В связи с неоднородностью морфологической картины опухолей из клеток Сертоли–Лейдига часто трудно бывает поставить диагноз на основании одних лишь данных световой микроскопии. В этих случаях необходимо проведение иммуногистохимического исследования. Существует несколько маркеров, используемых в дифференциальной диагностике: α -ингибин, виментин и кератин, редко отмечается позитивное окрашивание на эпителиальный мембранный антиген, рецепторы эстрогена и прогестерона. Иммунопрофиль гетерологических элементов зависит от источника происхождения. Муцинозные элементы интенсивнее окрашиваются на цитокератин-7, чем на цитокератин-20. Кроме того, они окрашиваются на эпителиальный мембранный антиген и могут быть локально позитивны на хромогранин. Клетки Лейдига не окрашиваются на панкератин, САМ 5.2 и АФП, но интенсивно позитивны на виментин и α -ингибин, чем отличаются от гепатоцитов. Ретиформные участки окрашиваются на кератин и умеренно — на α -ингибин. Имеются работы, в которых отмечена высокая экспрессия продукта гена-супрессора опухоли Вильмса (WT1), стероидогенного фактора (SF-1) и АФП в опухолях из клеток Сертоли–Лейдига [7, 10, 21–23].

Редкость этих новообразований требует проведения дифференциального диагноза с опухолями, имеющими сходные клинико-морфологические характеристики. К последним относят сертолиформную эндометриоидную аденокарциному, тубулярную опухоль Крукенберга, опухоль желточного мешка, серозную аденокарциному, тератому, карциносаркому, карциноид трабекулярного типа, злокачественную смешанную мезодермальную опухоль [13, 18].

Процесс стероидогенеза в яичниках достаточно хорошо изучен, и, как полагают, первичными

местами его возникновения являются тека и клетки гранулезы. Кроме того, к синтезу стероидов способна и строма яичника, хотя и в меньшей степени, но механизм стероидогенеза стромой не совсем ясен. Иммуногистохимическим методом в большинстве вирилизующих новообразований стромы и/или полового тяжа, к которым относят и опухоли из клеток Сертоли–Лейдига, были выявлены 17,20-лиаза и 3 β -гидроксистероид дегидрогеназа/ Δ 5-4-изомераза. При исследовании стероидного профиля этих опухолей с помощью метода радиоиммунной жидкой хроматографии отмечены высокие концентрации тестостерона, дегидроэпиандростерона, 4-ен-диона, так же как и 17-гидроксирогестерона, что может являться результатом высокой активности 17 α -гидроксилазы, 17,20-лиазы, Δ 5-3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. Более низкие концентрации имеют 5 α -редуцированные C19-стероиды и эстрадиол, что свидетельствует о низкой активности (или полном ее отсутствии) 5 α -редуктазы и ароматазы в ткани вирилизующих опухолей [24].

M. Nagamani и соавт. [25] в своем исследовании показали, что лютеинизирующий гормон стимулирует секрецию андростендиона и дегидроэпиандростерона в опухоли из клеток Сертоли–Лейдига. Действие инсулина синергично с лютеинизирующим гормоном в стимуляции секреции андростендиона. В опухоли имеются рецепторы к инсулину, а повышенные уровни инсулина и лютеинизирующего гормона при поликистозных яичниках могут играть определенную роль в патогенезе опухоли из клеток Сертоли–Лейдига.

В последнее время было проведено несколько цитогенетических исследований, благодаря которым в опухоли из клеток Сертоли–Лейдига были выявлены следующие хромосомные аномалии: X-хромосомный мозаицизм — 45X/46XX/47XXX (Hitosugi и соавт., 1997), вставка участка Y-хромосомы в хромосому 1 (De Giorgi и соавт., 2003) и транслокация хромосомы 18 (Truss и соавт., 2004). Злокачественные опухоли из клеток Сертоли–Лейдига рассматривают на примере трисомии хромосомы 8 (Manegold и соавт., 2001). С помощью метода полимеразной цепной реакции было установлено, что в ДНК опухоли из клеток Сертоли–Лейдига отсутствует ген SRY, что свидетельствует о наличии SRY-независимого пути дифференцировки псевдомужских гонад [7, 23]. Имеются данные об использовании олигонуклеотидов к BCL-2 в испытаниях десенсибилизирующей терапии онкологических заболеваний. В связи с этим желательно определять наличие гиперэкспрессии гена BCL-2 в опухолях из клеток Сертоли–Лейдига [26].

Клиническая диагностика опухолей из клеток Сертоли—Лейдига в значительной степени основывается на их вирилизующем эффекте, тем не менее, наличие его не является обязательным. Кроме того, вирильный синдром может наблюдаться также у некоторых больных с феминизирующими новообразованиями, и, наоборот, у пациенток с опухолями из клеток Сертоли—Лейдига могут иметь место симптомы феминизации [27]. Многие гормоносекретирующие опухоли выявляют при бимануальном гинекологическом исследовании. В случае обнаружения непальпируемых новообразований используют трансвагинальное ультразвуковое исследование [5]. Сонографически опухоли из клеток Сертоли—Лейдига обычно представлены солидными гипоехогенными образованиями с различной степенью кровоизлияний или фиброзных изменений и даже многокамерными кистозными образованиями [28].

При наличии распространенного процесса в арсенал диагностических исследований обычно включают компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную (МРТ) томографию. Эти новообразования визуализируются как гиперэхогенные солидные образования с кистами, расположенными внутри опухоли, при КТ-исследовании и как гипоинтенсивные с кистозными участками различной протяженности — при МРТ-исследовании. Низкий сигнал интенсивности на T2-взвешенных изображениях зависит от выраженности фиброзной стромы. Развитие многокамерных кист обусловлено наличием гетерологических элементов [5, 29—31].

Благодаря применению визуализирующих методов исследования (ультрасонография, КТ, МРТ) значительно повысилась возможность визуализации объемного образования, однако установление точной локализации с помощью этих методов во многом зависит от размера опухоли. Так, опухоли <2 см в диаметре обнаружить достаточно трудно. В таких случаях прибегают к осуществлению селективной венозной катетеризации. Следует учитывать, что источником андрогенов у женщин могут быть и надпочечники, поэтому катетеризация надпочечниковых и яичниковых вен должна быть двусторонней. Тем не менее из-за анатомических сложностей проведение катетеризации всех 4 сосудов возможно только в 27—45% случаев. Имеются сведения об интраоперационном заборе проб из яичниковых вен при лапаротомии или лапароскопии. Несмотря на то что данный подход технически является более простым по сравнению с селективным забором проб из яичниковых вен, при его использовании также могут возникать осложнения [32, 33].

У пациенток с клиническими проявлениями вирилизации, обусловленными эндокринной секрецией опухоли, необходимо проведение исследования сывороточного уровня таких гормонов, как дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, 17-гидроксипрогестерон, кортизол. Это позволяет не только исключить надпочечниковый генез гиперандрогении, но и осуществлять контроль эффективности лечения [3]. Опухоли из клеток Сертоли—Лейдига и рецидивы заболевания в 20% случаев сопровождаются повышением сывороточного уровня АФП, но значения его гораздо ниже, чем при опухолях желточного мешка [7].

Единых стандартов ведения пациенток с опухолями из клеток Сертоли—Лейдига не существует. Основным методом лечения является хирургическое вмешательство, при этом объем его основывается на нескольких факторах, включающих стадию, степень дифференцировки опухоли, гистологические находки и возраст пациентки. Обычно для осуществления адекватной ревизии и хирургического стадирования применяют срединную лапаротомию, однако имеются данные и об использовании лапароскопического доступа, в частности при наличии высокодифференцированных опухолей. У молодых женщин со стадией IA, заинтересованных в сохранении фертильности, оптимальным объемом оперативного вмешательства является выполнение односторонней аднексэктомии в сочетании со срочным гистологическим исследованием, удаление большого сальника, осуществление ретроперитонеальной лимфаденэктомии, смывов и биопсии брюшины. Убедительных доказательств целесообразности выполнения рутинной биопсии контралатерального яичника не получено, так как двустороннее поражение яичников встречается крайне редко. М. Arpetteschia и соавт. [14] описывают случай развития высокодифференцированной опухоли из клеток Сертоли—Лейдига у пациентки, ранее перенесшей энуклеацию опухоли [4, 10]. У больных пожилого возраста оптимальный объем операции включает экстирпацию матки с придатками и удаление большого сальника. Принципы циторедукции, используемые для эпителиальных опухолей яичников, вероятно, применимы и в случае опухолей из клеток Сертоли—Лейдига. В литературе имеются отдельные сообщения об операциях типа second-look и вторичной циторедукции, но целесообразность их использования пока недостаточно ясна.

У пациенток с высокодифференцированной опухолью из клеток Сертоли—Лейдига стадии IA после хирургического этапа лечения возможно наблюдение, во всех остальных случаях необходимо

проведение адъювантной химиотерапии. Используются несколько режимов химиотерапии: алкилирующие агенты, адриамицин, CAP (цисплатин, адриамицин, циклофосфамид), PVB (цисплатин, винбластин, блеомицин), PACT (цисплатин, адриамицин, циклофосфамид). При диссеминированных формах были отмечены частичные эффекты в течение короткого периода времени, которые практически не влияли на общую выживаемость (Reddick и Walton, 1982; Zaloudek и Norris, 1984; Ulbright и соавт., 1987; Roth и соавт., 1988). Полный клинический эффект был достигнут при применении комбинации VAC (винкристин, актиномицин Д, циклофосфамид) и BV-CAP (Schwartz и Smith, 1976; Gershenson и соавт., 1987). Использование режима ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин) также эффективно и относительно безопасно, так как не оказывает влияния на фертильный статус пациенток [1, 3, 4].

Что касается роли лучевой терапии в лечении опухолей из клеток Сертоли–Лейдига, то эти данные крайне скудные. Однако в литературе описано несколько случаев, в которых отмечена определенная радиочувствительность этих опухолей, при этом токсичность выражена гораздо сильнее, чем при использовании химиотерапии (Kietlinska и соавт., 1993; Zaloudek и Norris, 1984) [3].

По данным литературы, 5-летняя выживаемость пациенток с опухолями из клеток Сертоли–Лейдига составляет 70–90%, однако клинически злокачественные варианты встречаются в 10–30% случаев. К самым достоверным признакам злокачественности относят экстраовариальное распространение заболевания и/или наличие отдаленных метастазов, выявляемые во время выполнения лапаротомии. Степень дифференцировки опухоли взаимосвязана с распространенностью процесса и, очевидно, с прогнозом заболевания: 11% умереннодифференцированных, 20% умереннодифференцированных с гетерологическими мезенхимальными элементами и 60% низкодифференцированных опухолей являются клинически злокачественными [13]. Lantzsch и соавт. (2001) отметили связь между размером опухоли и степенью дифференцировки. Так, опухоли <5 см в диаметре обычно имеют высокую, а >15 см – низкую степень дифференцировки [7].

Прогностические факторы для пациенток с опухолями из клеток Сертоли–Лейдига включают стадию, степень дифференцировки, выявление разрывов капсулы опухоли и наличие гетерологических мезенхимальных элементов при гистологическом исследовании. Митотическая активность – также потенциальный прогностический фактор, который, по-видимому, связан со степенью дифференцировки опухоли (Young и Scully, 1985; Zaloudek и Norris, 1984) [3]. Ketola и соавт. (2000) обнаружили в клетках Сертоли–Лейдига в большом количестве транскрипционный фактор GATA-4. Высокая экспрессия GATA-4 связана с более агрессивным поведением гранулезоклеточных опухолей и может являться потенциальным прогностическим маркером для опухолей из клеток Сертоли–Лейдига (Anttonen и соавт., 2005).

Чаше всего метастазы при опухолях из клеток Сертоли–Лейдига имплантационные, однако имеются сообщения и о лимфогенном, а также о гематогенном метастазировании в отдаленные органы: легкие, кожу головы, печень и надключичные лимфатические узлы [27]. Наличие рецидивов заболевания для высокодифференцированных опухолей не характерно, в то время как при низкодифференцированных вариантах рецидивы возникают в 20% случаев в течение 12 мес после проведенного лечения. Большинство пациенток с рецидивами умирают в течение 2 лет [4, 34].

Таким образом, опухоли из клеток Сертоли–Лейдига – это редкие новообразования яичников, которые, как правило, имеют доброкачественный характер и определенные клиничко-морфологические особенности. Данному виду опухолей, встречающихся в основном у молодых женщин, свойственно наличие гормональной активности, которая может сопровождаться андрогенной и/или эстрогенной манифестацией. В настоящее время единой тактики лечения не существует. С учетом доброкачественного характера опухоли и молодого возраста пациенток существует тенденция к использованию органосохраняющих операций, а для пожилых больных объем оперативного вмешательства аналогичен таковому при раке яичников. Вопросы, касающиеся применения лучевой и химиотерапии, все еще остаются дискуссионными и требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tandon R., Goel P., Kumar Saha P. et al. A rare ovarian tumor — Sertoli–Leydig cell tumor with heterologous element. *MedGenMed* 2007; 9(4):44.
2. Chakrabarti I., De A., Gangopadhyay M., Bera P. Sertoli–Leydig cell tumour of ovary with heterologous elements — a case report. *Int J Gynecol Obstet* 2010;13(1).
3. Ray-Coquard I. Ovarian tumors of sex cord-stromal origin. *Orphanet Encyclopedia*. March, 2004.
4. Vaishali D.R., Kalpana D.S., Meeta M.H. et al. Sertoli–Leydig cell tumors of ovary. *J Obstet Gynecol (India)* 2009;59(2):165–7.
5. Olt G., Mortel R. Hormone-producing tumors of the ovary. *EndocrineRelated Cancer* 1997;4:447–57.
6. Pathologic quiz case: a papillary ovarian tumor in 4-year-old girl (Resident's pages). August 3, 2001. www.thefreelibrary.com
7. Sun X., Hawkins H., Castro C.Y. et al. Immunohistochemical and ultrastructural analysis of poorly differentiated pediatric age Sertoli–Leydig cell tumor. *Exper Molec Pathol* 2007;82(1):63–7.
8. Sea E.-J., Kwon H.-I., Shim S.-I.. Ovarian serous cystadenoma associated with Sertoli–Leydig cell tumor — a case report. *J Korean Med Sci* 1996;11(1):84–7.
9. Шенкен Р.С. Что такое арренобластома. www.medpanorama.ru
10. Tavassoli F.A., Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003; p. 152–6.
11. White L.C., Buchanan K.D., O' Leary T.D. et al. Direct laparoscopic venous sampling to diagnose a small Sertoli–Leydig tumor. *Gynecol Oncol* 2003;91(1):254–7.
12. Virk R., Lu D. Mucinous adenocarcinoma as heterologous element in intermediately differentiated Sertoli–Leydig cell tumor of the ovary. *Pathol Res Pract* 2010; 206(7):489–92.
13. Ghada Elsayed Esheba. Ovary, sex cord-stromal tumors. www.medscape.com
14. Appetecchia M., Cela V., Bernardi F. et al. Sertoli–Leydig cell androgens-estrogens secreting tumor of the ovary: ultraconservative surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116(1):113–6.
15. Tanaka Y.O., Saida T.S., Mimami R. et al. MR findings of ovarian tumors with hormonal activity, with emphasis on tumors other than sex cord-stromal tumors. *Eur J Radiol* 2007;62(3):317–27.
16. Wilkinson N., Osborn S., Young R.H. Sex cord-stromal tumors of the ovary: a review highlighting recent advances. *Diagnost Histopathol* 2008;14(8):388–400.
17. Grove A., Vestergaard V. Ovarian Sertoli–Leydig cell tumor of intermediate grade with heterologous elements of rhabdomyosarcoma. A case report and a review of literature. *Ann Diagnost Pathol* 2006;10(5):288–93.
18. Young R.H., Tuzlali S., Iplikci A. et al. Ovarian steroid cell and germ cell tumors of the ovary. *The Global Library of Women's Medicine*, 2008.
19. Young R.H. Retiform Sertoli–Leydig cell tumour. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8:364–73.
20. Ilhan R., Tuzlali S., Iplikci A. et al. Ovarian Sertoli–Leydig cell tumor with predominant retiform differentiation. *Turk J Pathol* 1991;7(2):41–3.
21. Mooney E.E., Nogales F.F., Bergeon C., Tavassoli F.A. Retiform Sertoli–Leydig cell tumors: clinical, morphological and immunohistochemical findings. *Histopathology* 2002;41:110–7.
22. Deavers M.T., Malpica A., Liu J. et al. Ovarian sex cord-stromal tumors: an immunohistochemical study including a comparison of calretinin and inhibin. *Modern Pathol* 2003;16(6):584–90.
23. Zhao C., Barner R., Vinh T.N. et al. SF-1 is a diagnostically useful immunohistochemical marker and comparable to other sex cord-stromal tumor markers for the differential diagnosis of ovarian Sertoli cell tumor. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27(4):507–14.
24. Szeesi M., Toth I., Gardi J. et al. HPLC–RIA analysis of steroid hormone profile in a virilizing stromal tumor of the ovary. *J Biochem Biophys Method* 2004;61(1–2): 47–56.
25. Nagamani M., Stuart C.A., Van Dinh T. Steroid biosynthesis in the Sertoli–Leydig cell tumor: effects of insulin and luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(6 Pt 1):1738–43.
26. Truss L., Dobin S.M., Rao A., Donner L.R. Overexpression of the BCL-2 gene in a Sertoli–Leydig cell tumor of the ovary: a pathologic and cytogenetic study. *Cancer Gen Cytogen* 2004;148(2):118–22.
27. Адамян П.Т. Гормонально активные опухоли яичников (клиника, диагностика и лечение). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1981.
28. Stenger K. Sertoli–Leydig cell carcinoma. www.medical.toshiba.com
29. Jung S.E., Rha S.E., Lee J.M. et al. CT and MRI findings of sex cord-stromal tumor of the ovary. *Am Roentgen Ray Soc* 2005;185:207–15.
30. Jung S.E., Lee J.M., Rha S.E. et al. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. *RSNA*, 2002.
31. Tanaka Y.O., Tsunoda H., Kitagawa Y. et al. Functioning ovarian tumors: direct and indirect findings at MR imaging. *RSNA*, 2004.
32. Nishiyama S., Hirota Y., Udagawa Y. et al. Efficacy of selective venous catheterization in localizing a small androgen-producing tumor in ovary. *Med Sci Monit* 2008;14(2):9–12.
33. Ozgun M.T., Batukan C., Turkyilmaz C. et al. Selective ovarian vein sampling can be crucial to localize a Leydig cell tumor: An unusual case in a postmenopausal woman. *Maturitas* 2008;61(3):278–80.
34. The rare Sertoli–Leydig ovarian cell tumours. Jul 20, 2009. www.Womenhealthline.com

Саркомы вульвы: 16 клиничко-морфологических наблюдений и обзор литературы

Е.В. Коржевская, В.В. Кузнецов
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Екатерина Викторовна Коржевская drkorzhevskaya@mail.ru

Саркомы вульвы (СВ) относят к числу чрезвычайно редких опухолей. На их долю приходится менее 1–2% всех злокачественных опухолей вульвы. В данной работе на основании ретро- ($n=12$) и проспективного ($n=4$) материалов представлен сравнительный анализ СВ разной морфологической структуры и с различными проявлениями агрессивности опухолевого процесса. Описаны результаты исследования по наименее известным вопросам клинического течения и лечения больных в зависимости от морфологических характеристик СВ.

Ключевые слова: вульва, саркома

Vulvar sarcomas: clinical and morphological observations and a review of literature

E.V. Korzhevskaya, V.V. Kuznetsov
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Vulvar sarcomas are extremely rare tumors. They account for less than 1–2% of all vulvar malignancies. Based on retro- ($n = 12$) and prospective ($n = 4$) materials, the paper comparatively analyzes vulvar sarcomas showing various morphological patterns and different manifestations of an aggressive tumor process. It gives the results of a study of the least known issues of the clinical course of vulvar sarcomas and patient treatment depending on their morphological characteristics.

Key words: vulvar, sarcoma

Введение

Саркомы мягких тканей встречаются относительно редко и составляют 0,8–2,6% среди всех злокачественных новообразований у взрослых (Трапезников Н.Н., Двойрин В.В., 1991; Schwarz R. и соавт., 1998; Weitz J. и соавт., 2003). Саркомы мягких тканей вульвы относят к числу чрезвычайно редких опухолей. На их долю приходится менее 1–2% от общего числа злокачественных опухолей вульвы. Саркомы вульвы (СВ) возникают у женщин в широком возрастном диапазоне, начиная с младенчества и заканчивая периодом глубокой менопаузы.

Источник роста СВ — самые разнородные по строению и происхождению ткани. СВ объединяют группу злокачественных опухолей в основном мезенхимального происхождения с широкой вариацией морфологической структуры.

Материалы и методы

В основу данной работы положены клинические наблюдения за 16 больными с СВ различных гистологических подтипов. Исследование проводили в 2 этапа: ретроспективный (анализ архивного материала за период с января 1988 по декабрь

2005 г., $n=12$) и проспективный (с января 2006 по апрель 2010 г., $n=4$).

Изучены наименее известные вопросы клинического течения и отдаленные результаты лечения больных в зависимости от морфологических характеристик СВ. Всем пациенткам проведено хирургическое, комбинированное или комплексное лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Представлены анамнестические, клиничко-диагностические, морфологические данные, характер и результаты проведенного лечения больных. Структурная характеристика пациенток с СВ представлена дерматофибросаркомой — ДФС ($n=3$), злокачественной фиброзной гистиоцитомой — ЗФГ ($n=2$), лейомиосаркомой — ЛМС ($n=3$), рабдомиосаркомой — РМС ($n=2$), синовиальной саркомой ($n=1$), карциносаркомой ($n=1$), эндометриоидной стромальной саркомой ($n=2$), саркомой Юинга ($n=1$), агрессивной ангиомиксомой ($n=1$).

Из 16 больных с СВ (возрастной интервал 17–70 лет) 12 находились в репродуктивном возрасте (до 45 лет), 1 — в пери- (48–54 года) и 3 — в постменопаузальном (58–60 лет) периодах жизни, т.е. большинство (75%) женщин, заболевших СВ, были

в репродуктивном возрасте. Средний возраст пациенток с СВ на момент появления первых признаков заболевания составил 43,4 года.

Для анализа результатов данного исследования были использованы методы описательной статистики: частоты, проценты, частотные распределения и т.п.

Результаты

ДФС выбухающей вульвы

ДФС выбухающая вульвы является редкой, низкой степени злокачественности саркомой кожного происхождения. Характеризуется медленным инфильтрирующим ростом, метастазирует редко, но часто рецидивирует локально. Несмотря на то что широкое иссечение — метод выбора, мультицентрический рост опухоли объясняет ее склонность к местному рецидивированию. Срочное исследование краев резекции может быть полезным для того, чтобы гарантировать полное иссечение. Отрицательный край указывает на отсутствие опухолевых клеток в крае резекции и подразумевает достижение полной резекции. Положительный край свидетельствует о наличии в крае резекции опухолевых клеток и подразумевает неполную резекцию опухоли [1–3].

Ниже представлены 3 наблюдения ДФС выбухающей вульвы (больные Г., С. и Р. 34, 31 и 43 лет соответственно).

Первым симптомом проявления болезни явилось наличие объемного образования на вульве. У всех пациенток имело место сходное расположение опухоли — большая половая губа слева. Первичный размер опухоли неизвестен, больные поступили на обследование и лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина после операций, выполненных в других медицинских учреждениях. Объемы хирургических вмешательств варьировали от иссечения опухоли и гемивульвэктомии до вульвэктомии.

У больной Г. через 36 мес после иссечения отмечен быстрый рост опухоли по стенке влагалища, блокирующей процесс мочеиспускания, в связи с чем у пациентки было выполнено наложение эпицистостомы, восстановлен пассаж мочи и начато лечение катрексом без эффекта, а затем проведено 3 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме VAC (винкристин, дактиномицин, циклофосфан). Клинически и цитологически подтверждено наличие большой плотной малоподвижной бугристой рецидивной опухоли в проекциях половой губы и боковой стенки влагалища общими размерами 6 × 5 × 3 см. Проведено еще 3 курса ПХТ по прежней схеме.

Больная умерла от прогрессирования заболевания через 66 мес после выполнения первичного хирургического вмешательства и через 4 мес после окончания специфического лечения. Безрецидивный период составил 36 мес.

Больной С. выполнена вульвэктомия, дополненная дистанционной γ -терапией (ДГТ) на промежность и зоны регионарного метастазирования (суммарная очаговая доза — СОД 40 Гр). Через 5 лет после окончания лечения женщина родила здорового ребенка путем кесаревого сечения.

Пациентка жива без признаков проявления заболевания после окончания лечения 172 мес.

У больной Р. после осуществления гемивульвэктомии через 24 мес диагностирован рецидив в области клитора. Проведено широкое иссечение рецидивной опухоли. При гистологическом и иммуногистохимическом (ИГХ) исследованиях первичной и рецидивной опухоли выявлена фибросаркома I степени злокачественности. Через 3 мес заподозрено наличие рецидива заболевания, выполнена вульвэктомия. При гистологическом исследовании элементов опухоли не обнаружено.

Пациентка жива и наблюдается без признаков заболевания 78 мес после иссечения рецидивной опухоли и 104 мес с момента появления первых признаков заболевания. Безрецидивный период составил 24 мес.

ЗФГ вульвы

Основа лечения для ЗФГ — широкое иссечение опухоли, осуществляемое чаще всего в комбинации с лучевой терапией (ЛТ). Химиотерапию (ХТ) проводят пациенткам при самом высоком риске возникновения рецидива или больным, у которых уже есть рецидив заболевания. Даже при наличии рецидива ЗФГ высока вероятность излечения [3, 4].

Приводим 2 наблюдения ЗФГ вульвы (больные Т. и М. 44 и 22 лет соответственно).

Первые симптомы заболевания — возникновение объемного опухолевого образования и болезненности при пальпации. Локализация первичной опухоли: у пациентки Т. — в мягких тканях лобка вблизи клитора; у больной М. — большая половая губа справа. У обеих пациенток опухолевое образование изначально было < 5 см в диаметре.

Первичное лечение больной Т. состояло в иссечении опухоли с мягкими тканями лобка, выполненном по месту жительства. Через 4 мес выявлен продолженный рост опухоли. Повторно по месту жительства проведено иссечение опухоли, через 5 мес выполнено третье иссечение остаточной опухоли. Еще через 4 мес вновь отмечен рост опухоли на вульве, в связи с чем больная направлена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, где ей была проведена предоперационная ДГТ на опухоль в области лобка и верхней трети вульвы (СОД 20 Гр). Четвертое иссечение опухоли осуществляли в радиохирургическом варианте: через ложе опухоли проведены 9 интрастатов и назначена внутритканевая ЛТ (СОД 20 Гр). Гистологическое заключение: ЗФГ. Через 15 мес после ДГТ возник рецидив заболевания в мягких

тканях ложа удаленной опухоли с распространением на верхнюю треть левой большой половой губы. Выполнено пятое широкое иссечение опухоли. Через 14 мес после последнего иссечения рецидивной опухоли выявлены метастазы в паховых лимфатических узлах (ЛУ) с обеих сторон. Проведена паллиативная двусторонняя паховая лимфаденэктомия (ЛАЭ). От продолжения лечения пациентка отказалась.

Больная умерла от прогрессирования заболевания через 11 мес после осуществления последнего хирургического вмешательства и через 68 мес с момента появления первых признаков заболевания. Безрецидивный период составил 4 мес.

Больная М. отметила быстрый рост опухоли вульвы в течение 4 мес с момента появления первых признаков. После выполнения пациентке биопсии опухоли она была направлена на обследование в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. При гинекологическом осмотре установлено, что вся правая большая половая губа с переходом на мягкие ткани лобка замещена неподвижным и инфильтрирующим подлежащие ткани опухолевым образованием общими размерами до 15 см в диаметре, с некрозом и изъязвлением в центре опухоли до 4 см. Паховые ЛУ с обеих сторон увеличены до 1,6 см. Больной выполнена операция в объеме правосторонней гемивульвэктомии. По данным гистологического и ИГХ-исследований, установлена ЗФГ III степени злокачественности с микроскопически положительным краем резекции на наличие опухолевых клеток. При обследовании, проведенном после операции, по данным компьютерной томографии (КТ) брюшной полости и малого таза выявлены множественные метастатические узлы опухоли в брюшной полости и малом тазе. Первичное лечение на II этапе было дополнено назначением 6 курсов ПХТ с включением цисплатина и адриамицина. Послеоперационную ДГТ не проводили из-за множественности поражения. Через 12 мес после окончания ПХТ развился местный рецидив с прорастанием опухоли в мягкие ткани ягодичной области справа. Выполнено широкое иссечение рецидивной опухоли и проведено 3 курса ПХТ по схеме САР (цисплатин, доксорубицин, циклофосфан). Через 4 мес при контрольном рентгеновском исследовании грудной клетки обнаружены множественные мелкие метастазы в паренхиме левого легкого, через 7 мес — множественные метастазы в обоих легких, при КТ малого таза — повторный рецидив. Осуществлено четвертое хирургическое вмешательство в объеме иссечения рецидивной опухоли. Рекомендовано получение 4 курсов ПХТ с включением ифосфамида и вепезида, однако из-за возникновения выраженных побочных явлений было проведено только 3 курса. Через 7 мес после лечения отмечен незначительный рост метастазов в легких. Рекомендовано динамическое наблюдение.

Пациентка жива после окончания лекарственного лечения на фоне стабилизации процесса в легких в

течение 12 мес и 63 мес с момента появления первых признаков заболевания.

ЛМС вульвы

ЛМС — злокачественная опухоль, состоящая из гладкомышечных клеток и отличающаяся от лейомиомы клеточным и тканевым атипизмом, большим числом клеток с типичными и атипичными митозами. Иногда атипизм бывает такой степени, что установить гистогенез опухоли невозможно.

Характерные признаки ЛМС вульвы — безболезненное продолжительное течение и частые местные рецидивы, сопровождаемые отдаленными метастазами, наиболее часто являющимися причиной развития летальных исходов [3, 5–7].

Ниже представлены 3 наблюдения ЛМС вульвы (больные С., П. и К. 17, 41 и 45 лет соответственно).

Первым общим для всех пациенток симптомом проявления заболевания явилось наличие объемного узлового образования на вульве: на большой половой губе справа (размер опухоли 4х7 см), в нижней трети половых губ справа (4х4 см) и в области задней спайки (<7 см) соответственно.

У **больной С.** опухоль располагалась на коже половых губ в виде фиброза, в капсуле, без инвазии в окружающие ткани. Пациентке выполнено иссечение опухоли. Гистологическое заключение: эпителиоидная ЛМС.

Больная наблюдалась без признаков заболевания в течение 14 мес до потери связи с ней.

Первичное лечение **пациентки П.** состояло в иссечении опухоли, проведенном в другом лечебном учреждении. Больной был поставлен ошибочный диагноз пролиферирующей лейомиомы вульвы. Через 20 мес зафиксировано возникновение первого рецидива заболевания и выполнено повторное иссечение опухоли. Через 4 мес после иссечения вновь отмечен рост опухоли. При пересмотре готовых гистологических препаратов в РОНЦ им. Н.Н. Блохина первичной опухоли и ее рецидива выявлена ЛМС. Через 8 мес после осуществления последнего хирургического вмешательства в РОНЦ им. Н.Н. Блохина проведено третье иссечение рецидивной опухоли, занимающей все пространство от входа во влагалище до наружного сфинктера прямой кишки. Гистологически подтвержден диагноз ЛМС вульвы. На II этапе лечения проведена аппликационная γ -терапия (СОД 20 Гр), дополненная ДГТ на промежность и зоны регионарного метастазирования (СОД 10 Гр). На фоне лечения выявлен продолженный рост опухоли у входа во влагалище справа. Через 2 нед после окончания ДГТ пациентке выполнено четвертое иссечение рецидивной опухоли вульвы и проведена внутритканевая ЛТ на ложе удаленной опухоли (СОД 35 Гр). Через 7 лет больной по поводу выпадения матки и полипоза эндометрия по месту жительства

выполнена экстирпация матки с придатками (ЭМП), через 2 мес после которой обнаружены метастатический узел во влагалище и солитарный метастаз в нижней доле левого легкого. Проведено удаление метастаза в передней стенке влагалища и выполнена нижняя лобэктомия слева. Через 3 мес у пациентки был заподозрен продолженный рост опухоли во влагалище. Проведено внутритканевое облучение (СОД 40 Гр). Через 2 мес проведена ДГТ на промежность (СОД 22 Гр) и начата симптоматическая терапия. Через 1 мес после ДГТ в связи с возникновением калового свища больной наложена колостома и продолжено симптоматическое лечение. Через 7 мес после ДГТ у пациентки зарегистрировано образование пузырно-влагалищного свища, продолжено симптоматическое лечение. Через 32 мес после ДГТ при проведении ангиографии выявлены опухоль правой почки (не исключен метастатический характер), опухолевый тромб в просвете почечной вены и множественные метастазы в правом легком. Из-за распространенности процесса специфическое лечение не было показано, симптоматическую терапию проводили еще в течение 13 мес.

Больная умерла от прогрессирования заболевания через 69 мес после ДГТ и через 180 мес с момента появления первых признаков заболевания. Безрецидивный период составил 20 мес.

Больной К. в другом лечебном учреждении было выполнено иссечение опухоли вульвы. Через 39 мес при гинекологическом осмотре, КТ и ультразвуковом исследовании (УЗИ) малого таза у пациентки обнаружена рецидивная опухоль, распространяющаяся вдоль правой боковой стенки влагалища на клетчатку таза, общими размерами $7 \times 4,7 \times 6,8$ см. При пересмотре готовых гистологических препаратов диагностирована веретено-клеточная саркома низкой степени дифференцировки с низкой митотической активностью и зонами некроза, классифицируемая как ЛМС II степени злокачественности. Через 40 мес после первой операции пациентке выполнена ЭМП и проведено удаление рецидивной опухоли. Гистологически в миометрии — узел клеточной лейомиомы, рецидивная опухоль вульвы в виде узла общими размерами $7 \times 5,5 \times 4,5$ см, плотноэластичной консистенции, однородного строения, представляет собой веретено-клеточную злокачественную опухоль пучкового строения с низкой митотической активностью, участками миксоматоза и некроза, соответствует ЛМС II степени злокачественности. Дополнительное лечение не проводили. Спустя 4 мес выявлен продолженный рост опухоли в проекции нижней трети правой боковой стенки влагалища. Проведено удаление опухоли. Через 5 мес вновь отмечен рост опухоли в мягких тканях ягодичной области справа. Выполнено четвертое хирургическое вмешательство в объеме иссечения опухоли в мягких тканях ягодичной области справа и

назначено проведение 3 курсов ПХТ по схеме САР. Через 15 мес после ПХТ обнаружены рецидивная опухоль во влагалище и множественные метастазы в легких. Осуществлено пятое хирургическое вмешательство в объеме иссечения опухоли во влагалище. Гистологически опухолевый узел имел строение ЛМС с выраженным полиморфизмом опухолевых клеток и высокой митотической активностью. Рекомендовано проведение ПХТ, от которой больная отказалась.

Пациентка жива 17 мес после выполнения ей последнего хирургического вмешательства по поводу рецидива опухоли во влагалище и 107 мес с момента появления первых признаков заболевания. Безрецидивный период составил 39 мес.

РМС вульвы

РМС — злокачественная опухоль из поперечно-полосатых мышц. Полиморфна, клетками потеряно сходство с поперечно-полосатой мускулатурой, однако выявляют отдельные клетки со слабовыраженной поперечной исчерченностью. Встречается почти исключительно у детей младше 10-летнего возраста. Проявляется в виде плотной опухолевой массы, кровоточащей и изъязвленной. В случаях выявления РМС вульвы рекомендуется иссечение опухоли и при необходимости — удаление паховых ЛУ, а затем проведение ХТ [3, 8–10].

Приводим 2 наблюдения РМС вульвы (больные Р. и Д. 50 и 62 лет соответственно).

Обеим больным по поводу миомы матки выполнено хирургическое вмешательство в объеме надвлагалищной ампутации матки с придатками — АМП (4 мес и 26 лет назад соответственно). Первые симптомы заболевания: узловые образования в нижней трети большой половой губы слева размером 3 мм в диаметре у пациентки Р. и в области задней спайки вульвы <1 см в диаметре — у больной Д.

У пациентки Р. с момента появления первых симптомов заболевания до возникновения признаков роста опухоли прошел 31 мес. При первом обращении к врачу у больной выявлен быстрый рост миомы матки, в связи с чем ей была проведена надвлагалищная АМП, а в последующем — нерадикальное иссечение образования вульвы. С момента появления первых признаков заболевания до осуществления первичного хирургического вмешательства на вульве прошел 51 мес. Гистологическое исследование готовых препаратов: эмбриональная РМС. Через 1 мес после иссечения опухоли вульвы в РОНЦ им. Н.Н. Блохина проведена расширенная вульвэктомия. В крае кожного лоскута морфологически выявлено подкожное разрастание тяжистой полупрозрачной опухоли без четких контуров, размерами $2,5 \times 1,5$ см, имеющей строение эмбриональной РМС (ботриоидная саркома). На II этапе пациентке проведена ДГТ на область вульвы и зоны регионарного метастазирования (СОД 50 Гр).

Больная жива без признаков проявления заболевания 154 мес после окончания лечения и 209 мес с момента возникновения первых признаков заболевания.

У пациентки Д. с момента появления первых признаков заболевания до выполнения биопсии опухоли прошло около 2 лет. При пересмотре гистологических препаратов обнаружены преимущественно некротические массы, среди них мелкие и полиморфные опухолевые клетки, формирующие альвеолярные структуры и соответствующие альвеолярной РМС. Через 3 мес после биопсии опухоли в РОНЦ им. Н.Н. Блохина больной выполнена операция в объеме вульвэктомии. При гистологическом исследовании удаленного препарата опухолевых клеток не найдено.

Пациентка жива без признаков проявления заболевания после окончания лечения в течение 74 мес и 103 мес с момента возникновения первых признаков заболевания.

Синовиальная СВ

Синовиальные СВ обычно возникают в мягких тканях конечностей и встречаются чрезвычайно редко. Макроскопический вид опухоли варьирует. Узел разной величины, мягкой или плотной консистенции, сероватого или желтоватого цвета, может содержать кальцификаты, кисты и зоны некроза. При наличии узла диаметром >5 см часто наблюдаются метастазы в регионарных ЛУ (20%) и внутренних органах (50–60%) [3, 11, 12].

Больная Ш., 41 год. Первым проявлением заболевания было возникновение опухолевого образования диаметром 6 см в мягких тканях лобковой части вульвы. Через 3 мес проведено иссечение опухолевого образования. При пересмотре гистологических препаратов диагностирована опухоль, по структуре более всего соответствующая метастазу меланомы. Проведено 3 курса моно-ХТ аранозой. Через 16 мес после окончания ХТ выявлен плотный опухолевый узел до 3 см в диаметре в мягких тканях лобка. Выполнено его иссечение. По данным гистологического и ИГХ-исследований, процесс следует классифицировать как рецидив синовиальной саркомы мягких тканей вульвы. Через 10 мес после осуществления второго хирургического вмешательства пациентке выполнены иссечение второй рецидивной опухоли и операция Дюкена слева. При гистологическом исследовании верифицированы метастазы саркомы мягких тканей (синовиальной или эпителиоидной) в паховых ЛУ. Через 6 мес выявлен третий рецидив в области послеоперационного рубца на лобке размерами 2,5 × 0,9 × 1,7 см. Проведено 2 курса предоперационной ХТ препаратами дакарбазин, нидран и цисплатин. После окончания второго курса ПХТ осуществлено иссечение рецидивной опухоли в области лобка. Спустя 84 мес выполнена вульвэктомия по поводу развития чет-

вертого рецидива в верхней трети большой половой губы слева. По данным гистологического исследования (с учетом предыдущих ИГХ-исследований), опухолевый узел имел строение синовиальной саркомы, в прилежащей жировой ткани наблюдалось мелкоочаговое разрастание опухоли с периваскулярным расположением опухолевых клеток, в краях резекции элементов опухолевого роста не зарегистрировано.

Пациентка жива без признаков проявления заболевания > 24 мес после хирургического вмешательства, выполненного по поводу четвертого рецидива, и 144 мес после появления первых признаков заболевания. Безрецидивный период составил 16 мес.

Карциносаркома вульвы

Карциносаркома — это злокачественная опухоль, состоящая из эпителиального и мезенхимального компонентов. Для того чтобы поставить диагноз первичной карциносаркомы вульвы, необходимо исключить наличие аналогичной опухоли в другом отделе женского полового тракта.

Карциносаркома клинически проявляется как массивная опухоль, которая обычно кровоточит и распространяется в основном по лимфатической системе.

Первичная карциносаркома вульвы гистологически идентична карциносаркоме эндометрия, метастатический вариант может содержать только эпителиальный или (редко) мезенхимальный компонент.

Прогноз неблагоприятный: большинство женщин с первичными карциносаркомами вульвы и влагалища умирают от диссеминированного заболевания. Гистологические черты мезенхимального компонента не влияют на прогноз заболевания [3, 5].

Больная З., 70 лет. Первым признаком проявления заболевания было наличие опухолевого образования размерами 0,5 см в диаметре в области малой половой губы справа. Пациентка наблюдалась у гинеколога в течение 7 мес. В связи с ростом экзофитного компонента опухоли в течение последнего месяца наблюдения больную направили в РОНЦ им. Н.Н. Блохина. При обследовании выявлено наличие экзофитного опухолевого образования размерами 3 × 4 см и двустороннее увеличение паховых ЛУ. Выполнена биопсия образования. Гистологически — фиброзная ткань. Хирургическое вмешательство в объеме вульвэктомии проведено через 10 мес с момента проявления заболевания. Макроскопически определялось бляшковидное образование диаметром 3 см с изъязвлением в центре диаметром 2 см. На разрезе опухоль проросла до прилежащей жировой клетчатки. Микроскопически опухоль была представлена умереннодифференцированным плоскоклеточным раком с фокусами низкодифференцированной опухоли хондройдной диффе-

ренцировки, что позволяет классифицировать ее как карциносаркому (эпителиальный компонент — плоскоклеточный рак, гетерологический мезенхимальный компонент — хондросаркома). Эпителиальный компонент инфильтрировал жировую ткань. В лимфатических сосудах определялись опухолевые эмболы, в краях резекции кожного лоскута в дерме — комплексы и тяжи опухолевых клеток. На II этапе лечения планировали проведение химиолучевой терапии. От предложенного лекарственного лечения больная отказалась. Через 1 мес пациентка поступила для проведения ЛТ. Цитологически при пункции увеличенных паховых ЛУ были обнаружены клетки плоскоклеточного рака. От выполнения повторной операции в объеме двусторонней паховой ЛАЭ больная отказалась. Проведена ДГТ на область вульвы (СОД 36 Гр) и зоны регионарного метастазирования (СОД 42 Гр).

Больная умерла от прогрессирования заболевания через 9 мес после окончания ДГТ и через 20 мес с момента появления первых признаков заболевания.

Эндометриоидная стромальная СВ

Первичная эндометриоидная стромальная СВ — редкий вариант СВ. Имеет вид полиповидного узла, характеризующегося экзофитным ростом и инфильтрирующего толщу мягких тканей вульвы.

Для постановки диагноза первичной эндометриоидной стромальной СВ необходимо исключить наличие аналогичной опухоли в другом отделе женского полового тракта. При данном заболевании часто наблюдаются поверхностные очаги некроза и кровоизлияния. Микроскопически опухоль напоминает эндометриальную стромальную саркому тела матки, но с менее развитым сосудистым компонентом [3, 13, 14].

Приводим 2 проспективных наблюдения эндометриоидной стромальной СВ (больные А. и В. 59 и 43 лет соответственно).

Первые признаки заболевания — возникновение объемного образования небольших размеров (<5 и 1×1 см соответственно) в проекции нижней трети правой большой половой губы. У обеих пациенток с момента появления первых признаков до осуществления первичного хирургического вмешательства прошло 3 и 1 мес соответственно.

Больная А. 20 лет назад по поводу миомы матки была выполнена надвлагалищная АМП (гистологические препараты утеряны). Пациентке первично был установлен ошибочный диагноз кисты бартолиновой железы, и проведено ее вылушивание в другом медицинском учреждении. При пересмотре гистологических препаратов и проведении ИГХ-исследования установлено наличие низкодифференцированной эндометриоидной стромальной СВ без экспрессии в опухолевых клетках рецепторов эстрогена и прогестерона.

Через 2 мес после осуществления первичного хирургического вмешательства заподозрен продолженный рост. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина пациентке была выполнена повторная операция в объеме широкого иссечения опухолевой язвы. Морфологически выявлен фрагмент доброкачественной зернисто-клеточной опухоли, элементов злокачественного опухолевого роста не обнаружено. На II этапе больная получала ДГТ на область вульвы и зоны регионарного метастазирования (СОД 42 Гр). Через год после проведения ДГТ при рентгеновском исследовании и КТ грудной клетки у пациентки выявлены двусторонние множественные метастазы до 2 см в диаметре, по диафрагмальной поверхности плевры справа — опухолевый узел размерами 10×8,5 см, в правой плевральной полости — небольшое количество жидкости. Больной рекомендовано проведение ПХТ по схеме ифосфамид в дозе 2000 мг/м² внутривенно (в/в) в 1–4-й дни на фоне месны (120%) и доксорубицин 50 мг/м² в/в в 1-й день. В настоящее время на фоне проводимой ПХТ отмечен положительный эффект (метастатические очаги уменьшились в размерах).

Пациентка жива на фоне прогрессирования заболевания в течение 20 мес после выполнения последнего хирургического вмешательства и 24 мес с момента появления первых признаков заболевания. Безрецидивный период составил 12 мес.

Больная В. первично был установлен ошибочный диагноз кисты Нука (грыжевое выпячивание эпителия брюшины через паховый канал в направлении большой половой губы, содержащее слизь). В течение месяца отмечен бурный рост опухоли, завершившийся распадом, выполнена биопсия опухоли. По данным пересмотра гистологического препарата и проведенного ИГХ-исследования, пациентке был установлен диагноз низкодифференцированной эндометриоидной стромальной СВ. Выполнены раздельное диагностическое выскабливание матки и вульвэктомия. По данным гистологического и ИГХ-исследований, опухоль имела строение низкодифференцированной эндометриоидной стромальной СВ с экспрессией в опухолевых клетках рецепторов эстрогена и прогестерона, без элементов опухолевого роста в краях резекции и без опухолевых клеток в соскобе эндометрия. На II этапе лечения пациентке начата ДГТ на область вульвы и зоны регионарного метастазирования (планируется СОД 40 Гр).

В программу комплексного лечения эндометриоидной стромальной СВ должны быть включены современные методы и средства гормонотерапии (ГТ). При выборе адекватной схемы ГТ у каждой конкретной больной необходимо учитывать такие параметры, как возраст, менструальный статус, стадия заболевания, наличие и локализация метастазов, наличие и выраженность экспрессии рецепторов стероидных

гормонов и др. С учетом этого пациентке было назначено лечение золадексом (агонист рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона — ЛГРГ, вызывающий лекарственную кастрацию) и мегейсом (противоопухолевый гестагенный препарат, подавляющий продукцию эстрадиола и андростендиона надпочечниками и оказывающий цитотоксическое влияние на гормоночувствительные клетки опухоли).

Больная жива в течение 3 мес после выполнения последнего хирургического вмешательства и 7 мес с момента появления первых признаков заболевания.

Саркома Юинга вульвы

В структуре общей онкологической заболеваемости на долю саркомы Юинга приходится около 10–15% всех первичных опухолей костей. В литературе описаны наблюдения внекостных сарком Юинга мягких тканей, а первичная саркома Юинга вульвы — редкий случай.

Характерной особенностью патогенеза сарком Юинга или так называемой примитивной нейроэктодермальной опухоли (PNET) является ранняя непосредственная инвазия в окружающие мягкие ткани. Поражение регионарных ЛУ имеет место в 5–15% случаев, как правило, при непосредственном подрастании к ним первичной опухоли.

Морфологическая диагностика саркомы Юинга также трудна. Использование ИГХ-методов в большинстве наблюдений помогает поставить правильный диагноз [3, 15–17].

Больная А., 44 года. Первые симптомы заболевания — появление безболезненного объемного образования в области большой половой губы справа, которое беспокоило пациентку только при ходьбе. Через 18 мес после возникновения первых признаков заболевания в РОНЦ им. Н.Н. Блохина на I этапе лечения больной выполнено широкое иссечение опухоли. Макроскопически выявлен узел размерами 8х5х3,5 см, плотной консистенции, серо-белого цвета, дольчатого строения, микроскопически — разрастания злокачественной мелко-круглоклеточной опухоли. В связи с тем что опухоли, относящиеся к семейству сарком Юинга/PNET, лишены специфических морфологических признаков, позволяющих установить точный диагноз, для дифференциальной диагностики были выполнены дополнительные исследования (электронная микроскопия, ИГХ и цитогенетический анализ). Быстрая идентификация опухолеспецифических генетических повреждений, осуществляемая с помощью флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), одного из новейших методов молекулярно-генетического анализа, позволила достаточно точно установить диагноз опухоли вульвы, относящейся к семейству сарком Юинга/PNET. На II этапе комбинированного лечения больной проведена ДГТ на область вульвы (СОД 40 Гр).

Пациентка жива без признаков проявления заболевания 17 мес после окончания лечения и 36 мес с момента возникновения первых признаков заболевания.

Ангиомиксома глубокая вульвы

Ангиомиксома глубокая (агрессивная ангиомиксома) вульвы — особенная, относящаяся к пограничным опухолям вульвы, но локально агрессивная мезенхимальная опухоль. Имеет возрастной пиковый уровень у женщин — четвертое десятилетие жизни.

У большинства пациенток опухоль относительно больших размеров (часто ≥ 10 см), медленно растущая, безболезненная. Первым признаком заболевания может быть возникновение эффекта давления на смежные органы (мочевой пузырь или прямую кишку) [3, 18, 19].

Больная М., 40 лет. Первые симптомы заболевания — возникновение безболезненного объемного мягкотканого образования > 5 см в наибольшем измерении в области большой половой губы слева. Через 4 мес при первичном обращении к врачу установлен ошибочный диагноз кисты бартолиновой железы и проведено ее вылушивание в другом медицинском учреждении. Только через 36 мес пациентка вновь отметила признаки опухоли той же локализации, которая за последний месяц наблюдения резко увеличилась в объеме, что заставило ее опять обратиться к врачу. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), общие размеры опухоли составляли 11х5,5х3,7 см, опухоль находилась в толще большой половой губы слева и распространялась паравагинально на область таза, смещая и сдавливая прямую кишку, но без признаков прорастания. Через 54 мес после осуществления первого хирургического вмешательства в РОНЦ им. Н.Н. Блохина пациентке было выполнено удаление рецидивной опухоли. Макроскопически опухоль представляла кистозно-солидное образование с гладкостенными полостями, прозрачной желтоватой жидкостью и участками солидной, отечной ткани, которая микроскопически верифицировалась как агрессивная ангиомиксома вульвы. Дополнительное лечение не проводилось.

Пациентка жива без признаков проявления заболевания 20 мес после выполнения последнего хирургического вмешательства и 56 мес после появления первых признаков заболевания. Безрецидивный период составил 36 мес.

Обсуждение и выводы

Еще раз следует отметить, что СВ — очень редко встречающаяся злокачественная опухоль. Нередко в литературе тот или иной морфологический подтип СВ описывают как казуистическое наблюдение. По нашим данным, на 35 больных раком вульвы (РВ) приходится 1 пациентка с СВ.

Мы наблюдали 16 больных с СВ, морфологические подтипы которых могут встречаться в мягких тканях других частей тела как женщин, так и мужчин, но не выявили преобладания какого-либо из гистологических подтипов СВ.

Из 16 пациенток с СВ (возрастной диапазон 17–70 лет) 12, т.е. большинство (75%), находились в репродуктивном возрасте (до 45 лет). Средний возраст больных с СВ на момент появления первых признаков заболевания составил 43,4 года, что на 18,1 года меньше среднего возраста пациенток с РВ (средний возраст больных РВ составляет, по нашим данным, 61,5 года) и на 6,8 года меньше возраста больных с меланомой вульвы (средний возраст 50,2 года). Следовательно, СВ по сравнению с другими злокачественными опухолями наружных гениталий чаще выявляют у молодых женщин.

Ведущим симптомом СВ является наличие объемного опухолевого образования на вульве, в основном в толще больших половых губ.

У 3 из 4 женщин, перенесших первичное хирургическое вмешательство в виде биопсии, поставлен диагноз СВ. Остальным выполнено как минимум широкое иссечение. Рост опухоли по краю резекции выявлен у 5 больных, отрицательный край резекции — у 2, у 9 — неизвестно.

Среднее время мониторинга составило 95,8 мес: 6 (54,5%) больных живы без признаков заболевания, 1 (9,1%) пациентка жива на фоне стабилизации процесса, еще с 1 связью потеряна, 4 (36,4%) — умерли от прогрессирования заболевания.

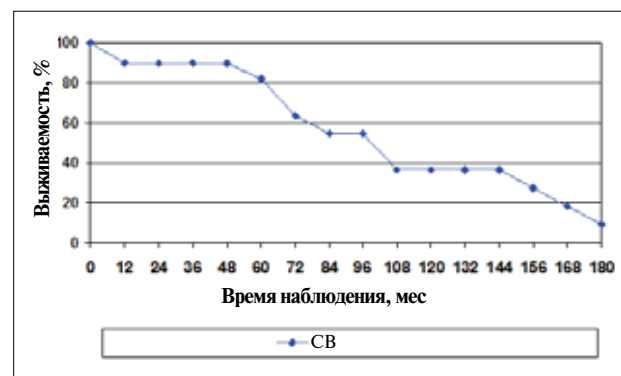
После окончания первичного лечения у 11 (68,8%) из 16 больных отмечено прогрессирование заболевания в виде продолженного роста опухоли, развития рецидива и/или метастазов заболевания: в 3 случаях диагностирован продолженный рост опухоли, в 7 — местный рецидив, из них у 2 больных — повторные многократные рецидивы, у 1 — продолженный рост опухоли после иссечения рецидива. У 2 пациенток обнаружены двусторонние метастазы в паховых ЛУ, у 4 — отдаленные метастазы. Только у 3 (25%) из 12 больных не было прогрессирования заболевания после первичного лечения (ДФС, РМС, ЛМС), однако 1 пациентка была прослежена не более 14 мес. Продолженный рост или местный рецидив положительно коррелировали с состоянием препарата по линии резекции.

Рецидивы после первичного лечения ($n=7$; 53,8%) возникли в сроки от 12 до 39 мес, т.е. продолжительность ремиссии после операции у больных с СВ составляет >24 мес (в среднем 26,1 мес). Таким образом, вероятность возникновения рецидива СВ возрастает по прошествии 2 лет после окончания первичного лечения.

На ретроспективном этапе исследования выявлено, что средняя продолжительность заболевания

составляет 104,2 (от 20 до 209) мес (>8 лет), что свидетельствует о достаточно длительном течении и относительно благоприятном прогнозе СВ. Данные анализа средней продолжительности заболевания по гистологическим подтипам СВ можно разместить по убывающей: РМС ($n=2$) — 156, синовиальная СВ ($n=1$) — 149, ЛМС ($n=3$) — 143,5, ДФС ($n=3$) — 114, ЗФГ ($n=2$) — 65,5, карциносаркома ($n=1$) — 20 мес.

Общую выживаемость пациенток с СВ (см. рисунок) определяли из расчета 11 ретроспективных больных (1 пациентка выбыла из-под наблюдения через 14 мес после окончания лечения без признаков проявления заболевания). Один год пережили 10 больных ($90\pm 0,1\%$), 5 лет — 9 ($81,8\pm 12,2\%$), 10 лет — 4 ($36,4\pm 15,2\%$); 11 лет — 4 ($36,4\pm 15,2\%$); 12-летняя выживаемость составила $36,4\pm 15,2\%$; 13-летняя — $27,3\pm 14,1\%$; 14-летняя — $18,2\pm 12,2\%$; 15 лет пережила только 1 (9,1%) больная.



Общая выживаемость больных с СВ ($n=11$)

Лечение пациенток с СВ в большинстве случаев должно начинаться с операции. Выбор объема хирургического вмешательства определяется прежде всего распространенностью опухолевого процесса. Очевидна обратная зависимость продолжительности жизни от размеров опухолевых очагов, однако значительная распространенность процесса не должна являться основанием для отказа от операции в случае технической возможности выполнения радикального хирургического вмешательства, так как операция — основной метод лечения пациенток с саркомами мягких тканей, в том числе и с СВ.

Считается, что для сарком нехарактерен мультицентрический рост, однако клинически иногда бывает трудно определить границы опухолевой ткани. Возникает необходимость в ходе иссечения опухоли исследовать края резекции и при положительном крае провести доиссечение опухоли. Это положение подтверждает анализ клинических наблюдений СВ: у 3 больных с СВ диагностирован продолженный рост (у 1 из них — многократные

повторы заболевания после первичного иссечения опухоли), у 1 пациентки — верифицированный продолженный рост после иссечения рецидива СВ.

Адекватным объемом хирургического вмешательства при СВ может служить радикальное иссечение опухоли, при наличии клинически негативных регионарных ЛУ проведение профилактической ЛАЭ не рекомендуется.

После радикального или оптимального иссечения СВ показано проведение ЛТ для профилактики местного распространения заболевания, так как к моменту начала хирургического лечения у многих больных с СВ имеется большее распространение опухоли, чем это было установлено при обследовании.

Для предупреждения проявления скрытых метастазов после операции возможно проведение адъювантной, а при местно-распространенных формах СВ — и неoadъювантной ХТ, но, к сожалению, боль-

шинство сарком резистентны к химиопрепаратам. Однако последние данные, полученные по лекарственным методам лечения сарком, являются обнадеживающими.

Полученные результаты также могут служить подтверждением того, что прогноз СВ относительно благоприятный, но при этом наблюдается склонность к местному рецидивированию и дальнейшему прогрессированию заболевания, особенно в случае если отмечена компрометация состояния краев резекции и/или нарушения последующего лечения. Таким образом, проведение своевременного и адекватного хирургического лечения с последующей терапией СВ позволит улучшить прогноз заболевания. С учетом большой редкости данного заболевания следует отметить, что каждое новое наблюдение должно способствовать расширению наших знаний о диагностике и лечении СВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Edelweiss M., Malpica A. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3):393–400.
2. Szollosi Z., Nemes Z. Transformed dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological study of eight cases. *J Clin Pathol* 2005;58:751–6.
3. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003; p. 313–34.
4. Vural B., Ozkan S., Yildiz K. et al. Malignant fibrous histiocytoma of the vulva: a case report. *Arch Gynecol Obstet* 2005;273:122–5.
5. Кутушева Г.Ф., Урманчеева А.Ф. Опухоли вульвы и влагалища у девочек. *Практ онкол* 2006;7(4):125–30.
6. Nielsen G., Rosenberg A., Koerner F. et al. Smooth-muscle tumors of the vulva: a clinicopathological study of 25 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1996;20(3):779–93.
7. Patnayak R., Manjulatha B., Srinivas S. et al. Leiomyosarcoma of the vulva. *Ind J Pathol Microbiol* 2008;51:448–9.
8. Arndt C.A., Donaldson S.S., Anderson J.R. et al. What constitutes optimal therapy for patients with rhabdomyosarcoma of the female genital tract? *Cancer* 2001;91(12):2454–68.
9. Narendra H., Ray S., Rao L. et al. Malignant extrarenal rhabdoid tumor of the vulva in an adult. *J Cancer Res Ther* 2010;6:82–5.
10. Sarah F., William G., Richard B. et al. Clinicopathologic features of rhabdomyosarcoma of gynecologic origin in adults. *Am J Surg Pathol* 2007;31(3):382–9.
11. Holloway C.L., Russell A.H., Muto M. et al. Synovial cell sarcoma of the vulva: multimodality treatment incorporating preoperative external-beam radiation, hemivulvectomy, flap reconstruction, interstitial brachytherapy, and chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2007;104(1):253–6.
12. White B.E., Kaplan A., Lopez-Terrada D.H. et al. Monophasic synovial sarcoma arising in the vulva: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(4):698–702.
13. Androvlaki A., Papathomas T.G., Alexandrov P. et al. Metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma of clitoris: report of a case. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(1):290–3.
14. Bodner K., Bodner-Adler B., Obermair A. et al. Prognostic parameters in endometrial stromal sarcoma: a clinicopathologic study in 31 patients. *Gynecol Oncol* 2001;81(2):160–5.
15. Cluggage W.G., Sumathi V.P., Nucci M.R. et al. Ewing family of tumours involving the vulva and vagina: report of a series of four cases. *J Clin Pathol* 2007;60(6):674–80.
16. Paredes E., Duarte A., Couceiro A. et al. A peripheral neuroectodermal tumor of the vulva. *Acta Med Port* 1995;8:161–8163.
17. Vang R., Taubenberger J.K., Mannion C.M. et al. Primary vulvar and vaginal extraosseous Ewing's sarcoma/peripheral neuroectodermal tumor: diagnostic confirmation with CD99 immunostaining and reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19:103–9.
18. Fetsch J.F., Laskin W.B., Lefkowitz M.D. et al. Aggressive angiomyxoma: a clinicopathologic study of 29 female patients. *Cancer* 1996;78(1):79–90.
19. Varas M., Akrivis C., Lekkou P. et al. Aggressive angiomyxoma of the vulva: Our experience of a rare case with review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27:188–92.

Циторедуктивные вмешательства в сочетании с гипертермической интраперитонеальной химиоперфузией при псевдомиксоме

А.Г. Абдуллаев, В.А. Горбунова, М.Д. Тер-Ованесов, Б.Е. Полоцкий, Ю.В. Буйденко, М.И. Давыдов
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Контакты: Амир Гусейнович Абдуллаев agulsky@rambler.ru

Проведено исследование по изучению переносимости и эффективности выполнения перитонэктомии в сочетании с гипертермической интраперитонеальной химиоперфузией у больных псевдомиксомой брюшины. Проанализированы данные 10 пациентов. Представлена структура осложнений, которые подразделяют на хирургические и осложнения, связанные с проведением химиотерапии. Продемонстрированы отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: псевдомиксома брюшины, гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия, перитонэктомия

Cytoreductive interventions in combination with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in pseudomyxoma

A.G. Abdullayev, V.A. Gorbunova, M.D. Ter-Ovanesov, B.E. Polotsky, Yu.V. Buidenok, M.I. Davydov
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The tolerability and efficiency of peritonectomy in combination with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion were studied in patients with pseudomyxoma peritonei. Data from 10 patients were analyzed. The pattern of complications classified as surgical and chemotherapy-associated ones is presented. The long-term results of treatment are demonstrated.

Key words: pseudomyxoma peritonei, hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion, peritonectomy

Введение

Псевдомиксома брюшины — редкое заболевание, характеризующееся развитием асцита и канцероматоза брюшины по типу скопления муцинозных масс [1, 2]. Впервые заболевание было описано в 1842 г. К. Роки-танским, наблюдавшим пациента с доброкачественным мукоцеле аппендикса [3]. В литературе встречаются различные мнения относительно источника возникновения псевдомиксомы и ее морфологической классификации [1, 4]. Высокодифференцированные муцинозные опухоли ободочной кишки, аденокарциномы аппендикса и муцинозные аденокарциномы, происходящие из любого другого интраабдоминального органа, способны симулировать клинические, радиологические и патологические характеристики псевдомиксомы брюшины. Кроме того, они представляют широкий морфологический спектр опухолей — от высоко- до низкодифференцированных.

Современные морфологические, молекулярно-генетические и иммуногистохимические данные свидетельствуют в пользу теории о том, что в большинстве наблюдений источником для возникновения псевдомиксомы брюшины служат низкодифференцирован-

ные опухоли аппендикса [5, 6]. С другой стороны, по мнению ряда авторов, в некоторых случаях развитие псевдомиксомы брюшины может быть вызвано наличием опухолей яичников, желудка, поджелудочной железы, толстой кишки, желчного пузыря, мочевого протока и других интраабдоминальных органов [7–10]. Отсутствие единой патологической классификации псевдомиксомы изменило и взгляды исследователей на результаты лечения. В связи с этим многие авторы не дифференцируют псевдомиксомы в зависимости от происхождения и включают все случаи, тогда как другие сообщают только о «классической» псевдомиксоме, источником которой является цистаденома аппендикса. В.М. Ronnett и соавт. [6] при проведении ретроспективного обзора пациентов с псевдомиксомой брюшины, перенесших полную циторедукцию, руководствовались наиболее распространенной в литературе патоморфологической классификацией, согласно которой высококодифференцированные опухоли классифицировались как диссеминированный перитонеальный аденомуциноз, а низкодифференцированные — как перитонеальный муцинозный канцероматоз. Кроме того, была выделена промежуточная

группа больных. Выживаемость была значительно выше в группе диссеминированного перитонеального аденомуциноза, актуальные показатели в группах составили 84, 37,6 и 6,7% соответственно.

Традиционным алгоритмом лечения этих пациентов являлось выполнение множественных хирургических вмешательств, направленных в основном на облегчение симптомов болезни. Существуют наблюдения, в которых бессимптомное течение заболевания отмечено на протяжении многих лет, однако болезнь почти всегда прогрессировала, часто с развитием признаков кишечной непроходимости. В 1994 г. Cough сообщил о 36% 10-летней выживаемости 56 пациентов с псевдомиксомой брюшины, которым были выполнены периодические вмешательства с целью уменьшения объема опухоли и выборочно проведена интраперитонеальная лучевая либо химиотерапия (ХТ) в период с 1957 по 1983 г. В 2005 г. T.J. Miner и соавт. [11] представили данные о 21% 10-летней выживаемости 97 больных с псевдомиксомой брюшины, которым также выполняли периодические вмешательства с целью редукции опухоли в сочетании с системной ХТ и/или интермиттирующим интраперитонеальным введением 5-фторурацила.

В настоящее время во многих исследованиях продемонстрировано улучшение показателей выживаемости у пациентов с псевдомиксомой брюшины, получавших комбинированное лечение с использованием циторедуктивных вмешательств в сочетании с периоперационной интраперитонеальной ХТ, по сравнению с данными показателями в группе исторического контроля [12–19]. В 1999 г. P.H. Sugarbaker и D. Chang [20] представили результаты лечения 385 пациентов, 205 из которых была проведена гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (ГИХ). Отмечено улучшение показателей выживаемости у больных, получивших полную циторедукцию, против пациентов с неполной (80% против 28%). В другом исследовании P.H. Sugarbaker [15], включившем пациентов с псевдомиксомой брюшины ($n=501$), которые получали комбинированное лечение, выживаемость составила 156 мес, показатели 5- и 10-летней выживаемости – 72 и 55% соответственно.

Авторы всех перечисленных выше работ сходятся во мнении, что у пациентов с псевдомиксомой брюшины залогом успешного лечения служит сочетание адекватного объема хирургического вмешательства с выполнением оптимальной циторедукции и проведением интраперитонеальной ХТ.

Материалы и методы

В торакальном отделении в период с 2007 по 2010 г. комбинированное лечение с использованием ГИХ проведено у 10 пациентов с псевдомиксомой брюшины. Источником развития псевдомиксомы у 4 больных являлись яичники, у 4 – аппендикс и у 2 источник определен не был (табл. 1).

Таблица 1. Источник развития псевдомиксомы

Гистологический тип первичной опухоли	Число пациентов
Муцинозная цистаденома яичников	4
Муцинозная цистаденома червеобразного отростка	2
Слизеобразующая аденокарцинома, источник не определен	2
Аденокарцинома червеобразного отростка	2
Всего...	10

Процедура ГИХ завершала операцию и выполнялась после циторедуктивного этапа. Для максимального удаления опухоли нами была разработана операция – перитонэктомия, за основу которой был взят способ, предложенный P.H. Sugarbaker в 1998 г. [21].

Данная операция включала следующие этапы:

- 1) перитонэктомия в правом квадранте брюшной полости;
- 2) перитонэктомия в левом квадранте брюшной полости;
- 3) удаление малого и большого сальников, бурсоментэктомия;
- 4) тазовая перитонэктомия с возможным осуществлением резекции сигмовидной кишки, мочевого пузыря, надвлагалищной ампутации матки с придатками.

Во всех наблюдениях операции носили комбинированный характер и наиболее часто включали аппендэктомию и холецистэктомию (табл. 2).

Таблица 2. Характер выполненных вмешательств

Вид операции	Число больных
Перитонэктомия + спленэктомия	2
Перитонэктомия + правосторонняя гемиколэктомия	1
Перитонэктомия + спленэктомия + аппендэктомия + холецистэктомия	4
Перитонэктомия + резекция брыжейки поперечно-ободочной кишки + холецистэктомия	1
Перитонэктомия + спленэктомия + холецистэктомия + пластика передней брюшной стенки сеткой onlay	1
Парциальная перитонэктомия + резекция тонкой кишки + спленэктомия	1
Всего (%)...	10 (100)

Столь разный объем вмешательства объяснялся данными интраоперационной ревизии и стремлением к максимальному удалению опухоли. Макроскопические характеристики канцероматоза при псевдомиксеме носили характер диффузного опухолевого процесса, распространяющегося в виде стелящегося инфильтрата по брюшине и состоящего из кистозно-солидных участков по типу «виноградных гроздьев» (рис. 1).

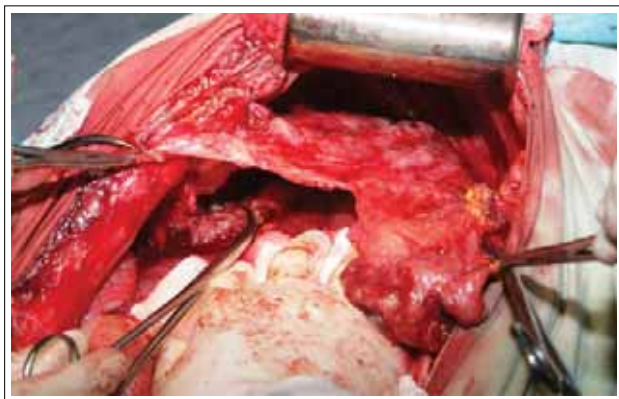


Рис. 1. Псевдомиксима брюшины. Этап выполнения перитонэктомии правого купола диафрагмы

Полноту циторедукции оценивали по индексу, предложенному Р.Н. Sugarbaker (1998). CC-0 и CC-1 были достигнуты в 5 и 5 случаях соответственно.

Методика проведения ГИХ

ГИХ проводили по окончании хирургического этапа интраоперационно с применением общей комбинированной анестезии.

За основу осуществления ГИХ нами была взята модель, разработанная в Вашингтонском университете (Вашингтонский противораковый институт) под руководством Р.Н. Sugarbaker — методика Coliseum. Данная методика заключается в выполнении перфузии брюшной полости в открытом контуре с использованием экспандера.

После окончания лаважа в брюшную полость вводят 4 дренажа для притока и оттока жидкости. Один ирригатор устанавливают в области резецированной опухоли с целью повышения непосредственного воздействия химиопрепарата на зону наиболее вероятного возникновения рецидива заболевания. Брюшную полость герметизируют на экспандере с формированием резервуара. Для предотвращения выпаривания химиопрепаратов во время выполнения процедуры на коже передней брюшной стенки фиксируют полиэтиленовую изоляцию (рис. 2).

Все элементы установки для осуществления ГИХ были выполнены на базе современных медицинских приборов и аппаратов производства пере-

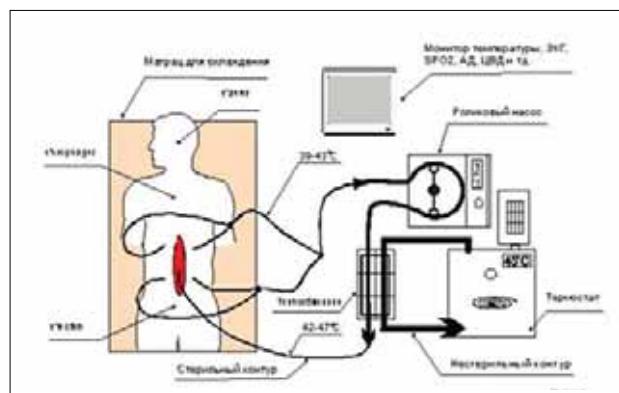


Рис. 2. Схема проведения ГИХ (ЭКГ — электрокардиограмма, АД — артериальное, ЦВД — центральное венозное давление)

довых зарубежных и отечественных фирм. Отдельные элементы потребовали усовершенствования, которое было проведено на заводе-производителе медицинского оборудования. Такой подход к созданию аппарата был продиктован требованиями по обеспечению безопасности больного и персонала при выполнении процедуры гипертермии. Вся система работает в полуавтоматическом режиме, что способствует точному поддержанию температуры и скорости перфузии.

Принцип работы аппарата для ГИХ заключается в повышении температуры перфузионной жидкости, циркулирующей в стерильном контуре и поступающей через брюшные дренажи для «притока». Это достигается путем прохождения «стерильного» контура через теплообменник, который нагревается за счет «нестерильного» контура, напрямую связанного с термостатом.

Для осуществления перфузии мы использовали изотонический 0,9% раствор NaCl в объеме 5 л, что позволяло снизить градиент температуры во входящей и исходящей магистралях до 1–1,5 °C при скорости 2–3 л/мин.

Дозы цитостатиков, применявшихся для интраперитонеального введения, рассчитывали с учетом площади поверхности тела, для цисплатина и митомицина они составили 100 и 10 мг/м² соответственно. Перед введением цитостатиков в перфузионную среду осуществляли внутривенную гидратацию 2 л изотонического кристаллоида (NaCl 0,9%), что в большинстве случаев обеспечивало высокий темп диуреза (>100 мл/ч). При снижении необходимого темпа диуреза посредством внутривенной инфузии под контролем электролитов крови кратными дозами по 20 мг вводили фуросемид. В течение всего периода перфузии проводили внутривенную гипергидратацию. Контроль объема гидратации также осуществляли с учетом уровня центрального венозного давления.

Необходимо отметить, что интраперитонеальное введение цитостатиков после выполнения обширной и травматичной операции и определение необходимого уровня водной нагрузки сопряжены с возникновением определенных трудностей, обу-

Таблица 3. Структура легочных осложнений

Осложнение	Число больных (n=10)
Пневмоторакс	1
Сочетание пневмо- и гидроторакса	2
Всего (%)...	3 (30)

словленных наличием ко времени проведения ГИХ измененных параметров ОЦК, гемоглобина и электролитов крови в связи с развитием кровопотери и выраженной гемодилюцией. С другой стороны, постоянный интраоперационный мониторинг ЦВД, показателей крови, диуреза, ЭКГ, АД, искусственной вентиляции легких позволяет оптимизировать риск возникновения побочных эффектов.

За термобалансом во время процедуры наблюдали при помощи температурных датчиков, установленных на входной и выходной магистралях термостата, а также размещенных на теле пациента полипозиционно (ротоглотка, прямая кишка, кожные покровы). Средние показатели температуры раствора для перфузии составили $43,6 \pm 0,5$ °C.

Результаты и обсуждение

Для определения характера осложнений комбинированного лечения с использованием ГИХ был проведен отдельный анализ послеоперационных хирургических и ХТ-осложнений. Частота возникновения хирургических осложнений составила 20% – 2 случая из 10: в одном наблюдении выявлено нагноение послеоперационной раны, а в другом зарегистрировано развитие панкреатита, проявившегося повышением уровня амилазы сыворотки крови при отсутствии признаков деструкции под-

желудочной железы по данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии.

В 3 наблюдениях из 10 имели место легочные осложнения (табл. 3).

Развитие пневмоторакса и гидроторакса было связано с травмой диафрагмы, возникшей после выполнения перитонэктомии правого купола диафрагмы, и диагностировано в первые сутки послеоперационного периода. У 1 больного для эвакуации пневмоторакса потребовалось дренирование плевральной полости. В остальных наблюдениях проводили консервативную терапию с осуществлением динамического рентгенологического контроля в связи с незначительным количеством газа и жидкости в плевральной полости, не оказывавшим влияния на показатели оксигенации крови.

Оценку тяжести ХТ-осложнений проводили по шкале токсичности (критерии CTC-NCIC, Clinical Trial Centre National Cancer Institute Canada). Токсичность III степени имела место у 1 пациента (табл. 4), что потребовало осуществления гемотрансфузии 1 дозы эритроцитарной массы в связи с развитием анемии. Общая частота возникновения после выполнения циторедуктивного вмешательства и ГИХ ХТ-осложнений во 2-й группе пациентов составила 40% (n=4).

У 3 пациентов 2-й группы зафиксирован рост уровня креатинина вплоть до восьмых суток послеоперационного периода с последующим снижением его на фоне проводимой консервативной терапии (форсированный диурез с осуществлением контроля показателей электролитов крови). Содержание креатинина во всех наблюдениях не превышало $1,5 \times$ ВГН (верхняя граница нормы).

При анализе отдаленных результатов в 1 наблюдении был отмечен интраперитонеальный рецидив, возникший через 8 мес после проведения перитонэктомии в сочетании с ГИХ, остальные пациенты живы без признаков прогрессирования от 7 до 27 мес. Показатели общей 1- и 2-летней выживаемости составили 100%, безрецидивной (рис. 3) – $86 \pm 13,2\%$, медиана не достигнута.

Таблица 4. Характеристика ХТ-осложнений

Токсичность	Степень токсичности				Число больных (n=10)
	I	II	III	IV	
Гематологическая (по уровню гемоглобина)	—	—	1	—	1
Нефротоксичность (по уровню креатинина)	3	—	—	—	3
Всего...	3	—	1	—	4 (40)*

*В скобках представлен процент больных.

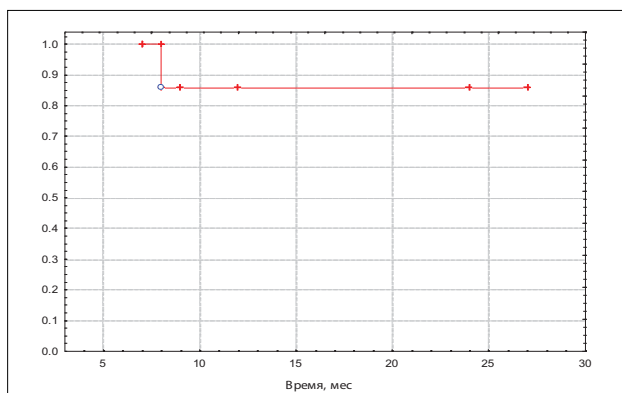


Рис. 3. Кривая безрецидивной выживаемости у пациентов с псевдомиксомой брюшины

Заключение

Опыт проведения циторедуктивных вмешательств (перитонэктомия) в сочетании с ГИХ у больных с псевдомиксомой продемонстрировал удовлетворительную переносимость методики с относительно небольшой частотой возникновения послеоперационных хирургических осложнений. Тем не менее в связи с торпидным течением псевдомиксомы брюшины и небольшим числом собственных наблюдений однозначная трактовка полученных результатов невозможна. Для достоверной оценки эффективности применения комбинированного лечения в сочетании с ГИХ в улучшении показателей выживаемости требуется большее количество пациентов, а также сравнение полученных результатов с группой исторического контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moran B.J., Cecil T.D. The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:585–603.
2. Sugarbaker P.H. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol* 2006;7:69–76.
3. Weaver C.H. Mucocele of the appendix with pseudomucinous degeneration. *Am J Surg* 1937;36:523–6.
4. Misraji J., Yantiss R.K., Graeme-Cook F.M. et al. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1089–103.
5. Carr N.J., Emory T.S., Sobin L.H. Epithelial neoplasms of the appendix and colorectum: an analysis of cell proliferation, apoptosis and expression of p53, CD44, bcl-2. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:837–41.
6. Ronnett B.M., Zahn C.M., Kurman R.J. et al. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis: a clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis and relationship to «pseudomyxoma peritonei». *Am J Surg Pathol* 1995;19:1390–408.
7. Chejfec G., Rieker W.J., Jablow V.R. et al. Pseudomyxoma peritonei associated with colloid carcinoma of the pancreas. *Gastroenterology* 1986;90:202–5.
8. Hawes D., Robinson R., Wira R. Pseudomyxoma peritonei from metastatic colloid carcinoma of the breast. *Gastrointest Radiol* 1991;16:80–2.
9. Kahn M.A., Demopoulos R.I. Mucinous ovarian tumors with pseudomyxoma peritonei: a clinicopathological study. *Int J Gynecol Pathol* 1992;11:15–23.
10. Ronnett B.M., Seidman J.D. Mucinous tumors arising in ovarian mature cystic teratomas: relationship to the clinical syndrome of pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol* 2003;27:650–7.
11. Miner T.J., Shia J., Jaques D.P. et al. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: an analysis of surgical therapy. *Ann Surg* 2005;241:300–8.
12. Baratti D., Kusamura S., Nonaka D. et al. Pseudomyxoma peritonei: clinical pathological and biological prognostic factors in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2008;15:526–34.
13. Butterworth S.A., Panton N.M., Klaassen D.J. et al. Morbidity and mortality associated with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg* 2002;183:529–32.
14. Elias D., Lasser P., Reynard B. et al. Pseudomyxoma peritonei treated with complete resection and immediate intraperitoneal chemotherapy. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:407–12.
15. Gonzalez-Moreno S., Sugarbaker P.H. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *Br J Surg* 2004;91:304–11.
16. Guner Z., Schmidt U., Dahlke M.H. et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Int J Colorectal Dis* 2005;20:155–60.
17. Loungnarath R., Causeret S., Bossard N. et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of pseudomyxoma peritonei: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1372–9.
18. Murphy E.M., Sexton R., Moran B.J. Early results of surgery in 123 patients with pseudomyxoma peritonei from a perforated appendiceal neoplasm. *Dis Colon Rectum* 2006;50:37–42.
19. Smeenk R.M., Verwaal V.J., Zoetmulder F.A. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei – a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:186–90.
20. Sugarbaker P.H., Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol* 1999;6:727–31.
21. Sugarbaker P.H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery. Michigan: Ludann Company, 1998.

Оптимальная циторедуктивная хирургия у первичных больных раком яичников III–IV стадий

Н.Г. Кормош, К.П. Лактионов, Н.С. Кержковская

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Наталья Геннадьевна Кормош nkormosh@hotmail.com

Представленный обзор литературы посвящен определению роли хирургии в лечении первичных больных раком яичников III–IV стадий. Основные цели исследования: выработка оптимальной тактики выполнения хирургических циторедуктивных вмешательств, анализ возможности их осуществления и оценка риска возникновения послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак яичников, стадии III–IV, циторедуктивная хирургия

Optimal cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer

N.G. Kormosh, K.P. Laktionov, N.S. Kerzhkovskaya

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

This article is review of literature on role of surgery in the initial management of advanced stage ovarian cancer, focusing on the definition of optimum surgical cytoreduction, assessment of resectability, estimation of the risk of postoperative complications. Analyze of published scientific data suggest that removal of all evidence of macroscopic disease should be the goal of primary or interval cytoreductive surgery.

Key words: ovarian cancer, stage III–IV, surgical cytoreduction

Введение

С фундаментальных онкологических позиций диссеминированный рак яичников (РЯ) требует системного лечения. Несмотря на достаточно высокую чувствительность к химиотерапевтическим препаратам, у большинства больных РЯ развивается рефрактерность к лечению и наблюдается прогрессирование заболевания. Хирургическое, локальное, лечение распространенного РЯ априори носит не радикальный, а циторедуктивный характер. Однако влияние операции на выживаемость теоретически и экспериментально обосновано. В организме кинетику роста большинства опухолей описывает модель Гомперца. Согласно этой модели ростовая фракция обратно пропорциональна массе опухоли. Более высокая доля быстро делящихся клеток мелких остаточных опухолей способствует увеличению чувствительности к химиотерапевтическим препаратам и требует проведения меньшего числа курсов химиотерапии (ХТ), что в свою очередь обуславливает снижение риска возникновения индуцированной лекарственной резистентности. Кроме того, удаление плохо васкуляризированной опухолевой массы приводит к уменьшению фармакокинетической резистентности. Таким образом, теоретической целью операции должно быть максимально полное удаление опухоли для обеспечения высокой эффективности ХТ.

Согласно клиническим рекомендациям ESMO первичным больным с распространенным РЯ (стадии IIb–IIIc по классификации FIGO) на первом этапе показано выполнение хирургического вмешательства, включающего экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, с процедурой адекватного хирургического стадирования. Цель операции – достижение максимальной циторедукции (отсутствие остаточной опухоли). Три курса индукционной ХТ, проведенные с эффектом регрессии или стабилизации опухолевого процесса, в сочетании с промежуточной циторедуктивной операцией с последующим назначением ХТ служит возможной альтернативной стратегией у пациентов с изначально не оптимально резектабельными опухолями или у больных с отягощенным анамнезом. Пациенткам с IV стадией РЯ после гистологической верификации диагноза показано проведение ХТ, у больных молодого возраста с хорошим общим состоянием, наличием плеврита как единственного проявления внебрюшинных метастазов при небольших размерах метастазов и отсутствием органной недостаточности возможно начать лечение с выполнения операции [1].

Для практической реализации этих рекомендаций у конкретной больной распространенным РЯ клиницисту необходимо ответить на следующие

вопросы:

- какой вид хирургической циторедукции может быть признан оптимальным?
- как оценить резектабельность опухоли?
- как оценить риск возникновения послеоперационных осложнений?
- выполнение какой циторедуктивной операции является более целесообразным — первичной или промежуточной?

Формирование концепции оптимальной циторедукции. Влияние размеров остаточной опухоли на результаты лечения

РЯ диагностируют в III стадии у 40% больных в случаях, когда опухолевый процесс поражает брюшину за пределами малого таза и/или имеются метастазы в региональные лимфатические узлы (ЛУ). Распространение по брюшине — основной путь метастазирования РЯ. При этом опухолевые внутрибрюшинные диссеминаты различаются по размеру, количеству, характеру роста (сливные или отдельные), распространенности по брюшине (от локального поражения до тотального канцероматоза). Таким образом, в пределах одной стадии мы наблюдаем достаточно разнородную группу больных, у которых отмечено большое разнообразие различных сочетаний характеристик диссеминатов, что свидетельствует о различной массивности опухолевого процесса. В пределах III стадии выделяют подстадии в зависимости от размеров метастазов: микроскопические — IIIa, < 2 см — IIIb, > 2 см — IIIc. Такое подразделение, сделанное в соответствии с классификацией FIGO, определяется выживаемостью больных. Возникает вопрос — почему выживаемость больных зависит от размера одного, самого крупного метастаза?

Необходимость хирургического лечения впервые была отмечена еще в 1934 г. J.V. Meigs, который предположил, что для повышения эффективности послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) опухоль должна быть удалена максимально, насколько это возможно [2]. В 1974 г. С.Т. Griffiths показал, что в подгруппе больных с поздними стадиями болезни, у которых не было остаточной опухоли после завершения операции, медиана выживаемости составила 39 мес, а в подгруппе с остаточной опухолью < 5 мм в максимальном диаметре — 29 мес. У пациенток с остаточной опухолью размером от 6 до 15 мм медиана выживаемости равнялась 18 мес, а у больных с остаточной опухолью > 1,5 см в диаметре — 11 мес [3]. Пятилетняя выживаемость у пациенток с остаточной опухолью размером < 1,5 см после выполнения циторедуктивной операции, а также у больных, у которых максимальные размеры множественных диссеминатов по брюшине на момент операции не

превышали 1,5 см, была одинаковой и составляла примерно 20%. Таким образом, по крайней мере у 80% больных как операция, так и ХТ оказались паллиативными [4]. Результаты многочисленных ретроспективных исследований подтвердили, что степень циторедукции и величина остаточной опухоли после первичной операции являются наиболее важными факторами, влияющими на общую продолжительность жизни, а также время до прогрессирования у больных РЯ [5–7].

На основании этих исследований была сформулирована концепция оптимальной хирургической циторедукции, основным критерием которой стал размер одного самого крупного неудаленного опухолевого диссемината. Практически это была первая попытка стандартизировать результаты операций с целью улучшения хирургического лечения РЯ. Единого понимания термина «остаточная опухоль» не существует, под ним подразумевают максимальный размер остаточной опухоли от 3 до 0 см с явной тенденцией в сторону уменьшения, наблюдаемой в последние годы. Однако измерение остаточной опухоли по диаметру одного самого крупного диссемината неизбежно приводит к субъективной оценке оптимальности операции с точки зрения массивности остаточного процесса. Более того, при приближении к минимальным значениям размера остаточной опухоли мы неизбежно сталкиваемся с проблемой канцероматоза брюшины, когда мелкие сливные диссеминаты покрывают брюшину практически всей брюшной полости. Теоретически подсчитано, что при тотальном канцероматозе брюшины толщиной всего 0,1 см суммарный объем остаточной опухоли будет соответствовать новообразованию диаметром около 15 см [8]. Дооперационная визуализация таких очагов с помощью неинвазивных методов затруднительна, а удаление всей брюшины, особенно висцеральной, нереально независимо от мастерства хирурга.

Изменение критериев оптимальности по размеру остаточной опухоли приводит к возникновению путаницы среди практикующих онкогинекологов. Так, опрос, проведенный среди американских онкогинекологов, показал, что лишь 12% респондентов считали оптимальной циторедукцию при отсутствии визуальной остаточной опухоли, 30% — при размере опухоли < 0,5 см, 61% — < 1 см и 13% — < 1,5 см [9]. В соответствии с рекомендациями Национальной онкологической сети (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2010) оптимальной считают циторедукцию, после выполнения которой максимальный размер каждой остаточной опухоли не превышает 1 см [10].

Е. Stoeckle и соавт. в 2004 г. проанализировали результаты лечения 433 больных с III и IV стадиями

РЯ, которым была выполнена первичная циторедуктивная операция, при этом в анализ включали не только данные о размерах максимальных остаточных опухолей, но и сведения о их количестве [11]. Многофакторный анализ продемонстрировал, что прогноз заболевания зависел от числа оставшихся опухолевых очагов, а не от максимального их диаметра. Авторы установили, что только полное удаление опухоли с отсутствием остаточных диссеминатов дает существенное преимущество в выживаемости. Циторедукции с остаточной опухолевой массой в виде нескольких узлов малых размеров также ассоциированы с благоприятным исходом и могут быть квалифицированы как оптимальные в отличие от циторедукций с оставшимися многочисленными узлами, выполнение которых, независимо от размеров ЛУ, не может считаться достаточным.

В 1992 г. W.J. Hoskins и соавт. опровергли сведения Гриффитса о том, что с помощью осуществления циторедукции при опухолях размером ≤ 1 см можно добиться таких же результатов выживаемости, как и в случаях, когда размеры метастазов по брюшине изначально не превышали 1 см. Авторы ретроспективно изучили результаты рандомизированного исследования GOG-52, в котором пациентки с III стадией РЯ после выполнения им оптимальной циторедукции (остаточная опухоль ≤ 1 см в диаметре) получали ХТ препаратами платины. Пятилетняя выживаемость больных с IIIa стадией РЯ составила около 10%, что было достоверно меньше, чем выживаемость пациенток с IIIb или IIIc стадиями [12]. Кроме того, авторы отметили, что неблагоприятными факторами прогноза являются возраст выше среднего, низкая степень дифференцировки опухоли, наличие ≥ 20 внутрибрюшинных метастазов.

Для достижения оптимальной циторедукции могут быть выполнены комбинированные операции, включающие резекцию кишечника, перитонеальный стриппинг, спленэктомия, резекцию печени, холецистэктомия, резекцию желудка и мочевого пузыря. Метаанализ показал, что в стационарах с уровнем оптимальной циторедукции $\geq 75\%$ наблюдается 50% увеличение средней продолжительности жизни больных диссеминированным РЯ по сравнению с больницами, где оптимально оперируют только $\leq 25\%$ пациенток [13].

Ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что выполнение агрессивных хирургических вмешательств способствует существенному улучшению выживаемости больных распространенным РЯ, даже имеющих IV стадию заболевания, при условии, что остаточная опухоль либо макроскопически не определяется, либо минимальна.

R.E. Bristow и соавт. в 1999 г., изучавшие роль хирургического лечения у 84 больных с IV стадией РЯ, показали, что выживаемость зависела от степени поражения брюшины метастазами, общего состояния пациентки и числа линий полученной ХТ. Медиана общей выживаемости во всей группе составила 18,1 мес, а в подгруппе больных с метастазами в печень (оптимальная резекция печени) и оптимальной циторедукции в брюшной полости достигала 50,1 мес. Выживаемость пациенток, подвергшихся операциям оптимально в брюшной полости и субоптимально по удаленным гематогенным метастазам, составляла 27 мес. Самые низкие показатели выживаемости зарегистрированы у больных, оперированных неоптимально, как в брюшной полости, так и по отдаленным метастазам — 7,6 мес [14].

W.E. Winter и соавт. (2007) проанализировали 6 проспективных рандомизированных исследований GOG, включавших 1895 больных с III стадией РЯ, для определения роли циторедуктивной операции в лечении. Авторы установили, что 23% пациенток могут быть прооперированы без остаточной опухоли, и именно у этих больных наблюдаются максимальные показатели выживаемости: медиана безрецидивной выживаемости составила 33 мес, общей — 71,9 мес [15]. У пациенток с остаточной опухолью размером от 0,1 до 1 см эти показатели были равны 16,8 и 42,4 мес, а при остаточной опухоли диаметром > 1 см — 14,1 и 35 мес соответственно. Таким образом, достоверное улучшение выживаемости наблюдалось только у больных без остаточной опухоли. Различия в зависимости от размеров остаточной опухоли были недостоверными.

Не менее интересные результаты получены теми же авторами и при анализе данных больных РЯ IV стадии. Из 360 пациенток, участвовавших в одном из четырех проспективных рандомизированных исследований GOG, только у 6% была выполнена циторедукция без макроскопической остаточной опухоли. Агрессивная циторедукция, выполненная этим больным, привела к росту выживаемости: медиана безрецидивной выживаемости доходила до 20,1 мес, а общей — до 64,1 мес. У пациенток с визуально определяемой остаточной опухолью (как < 1 см, так и от 1,1 до 5 см в диаметре) показатели выживаемости не различались: медиана беспрогрессивной выживаемости равнялась 13 мес, общей — 28,7–31 мес. Показатели выживаемости больных, имевших остаточную опухоль размером > 5 см, оказались достоверно меньше: медианы времени без прогрессии и общей выживаемости составили 8,9 и 22,5 мес соответственно [16]. Следовательно, даже операция в максимально возможном объеме (без визуальной остаточной опухоли) не позволяет «уменьшить стадию», но существенно улучшает

выживаемость в пределах диагностированной изначально стадии болезни.

R. Salani и соавт. провели ретроспективную оценку результатов агрессивного хирургического лечения, в ходе которой было отмечено, что только 22% пациенток с диссеминированным РЯ были прооперированы без визуальной остаточной опухоли [17]. Основным результатом (до 70% всех оперированных больных с IIIc и IV стадиями) сводился к оптимальной циторедукции с измеряемой остаточной опухолью размером <1 см. Аналогичные сведения были получены в 2008 г. E.L. Eisenhauer и соавт. [18]. Таким образом, применение агрессивной хирургии не приводит к увеличению частоты выполнения операций с полным удалением визуально-определяемой опухоли у больных диссеминированным РЯ.

Все эти исследования являются ретроспективными и, несмотря на хорошие результаты, проведены на отобранной группе больных. Объединяет их тот факт, что наилучшие результаты в лечении были достигнуты у пациенток, у которых резидуальной опухоли не оставлено. Эта группа больных представляется достаточно однородной с хирургической точки зрения, но подобная оценка не учитывает биологических особенностей опухолей. Известно, что даже успешное выполнение циторедуктивной операции у больных диссеминированным РЯ не способствует улучшению выживаемости при отсутствии эффекта от дальнейшей цитостатической терапии.

Критики агрессивной хирургии утверждают, что исход лечения определяют именно биологические особенности злокачественного новообразования, а не выполнение хирургического вмешательства. Аргументы в пользу особенностей биологии опухоли основываются на двух клинически значимых моментах. Во-первых, значительная часть больных, оперированных оптимально, исходно, еще до операции, имела меньшую распространенность опухоли. Во-вторых, менее агрессивные опухоли лучше поддаются резекции в связи с меньшей склонностью их к инвазии и метастазированию, и/или высокочувствительны к ХТ [19].

Тазовая и парааортальная лимфаденэктомия как этап хирургического стадирования и оптимальной циторедукции

При наличии метастазов в региональные ЛУ заболевание также относят к IIIc стадии. В настоящее время ведется множество дискуссий о роли системной лимфаденэктомии (ЛАЭ) в достижении оптимальной циторедукции и проведении адекватного хирургического стадирования заболевания.

Исследования, выполненные E. Burghardt и соавт. в 1986 г., посвящены изучению целесообразности применения тотальной тазовой и парааорталь-

ной ЛАЭ у больных РЯ III стадии. На основании собственных наблюдений и данных других исследователей авторы сделали заключение о том, что «частота метастазирования в тазовые и парааортальные ЛУ при этом заболевании высока, и проведение ХТ для уничтожения лимфогенных метастазов кажется неэффективным» [20].

В 2006 г. A. Maggioni и соавт. опубликовали результаты рандомизированного проспективного исследования, в котором сравнивали данные больных предполагаемым ранним раком с клинически неувеличенными ЛУ, которым были выполнены тотальная или селективная тазовая и парааортальная ЛАЭ. Несмотря на то что у значительного числа пациенток было выявлено метастатическое поражение ЛУ, в группе больных, подвергшихся тотальной ЛАЭ (22% против 9%, $p=0,007$), в течение всего периода наблюдения (87,8 мес) не было достоверных различий в отношении показателей безрецидивной (71,3% против 78,3%, $p=0,16$) и общей (81,3% против 84,2%, $p=0,56$) выживаемости. Авторы предполагают, что, возможно, клинически важное преимущество тотальной ЛАЭ нивелировалось за счет ХТ, которую получали большинство больных контрольной группы (66% против 56%) [21]. Это исследование подтвердило интересный факт, на который еще в 1998 г. указывали T. Onda и соавт. [22], о том, что у пациенток с IIIc стадией РЯ показатели 5-летней выживаемости (84%) были значительно лучше за счет наличия у них только поражения забрюшинных ЛУ в отличие от показателей больных с IIIc стадией болезни, у которых имела место диссеминация по брюшине.

Для определения влияния системной ЛАЭ на результаты лечения в зависимости от оптимальности первичной циторедукции A. du Bois и соавт. в 2010 г. проанализировали результаты 3 рандомизированных исследований, включавших 1924 пациентки с распространенным РЯ, получавших после первичной циторедуктивной операции ХТ препаратами платины с добавлением производных таксанов [23]. Анализ показал, что ЛАЭ сопровождалась существенным улучшением выживаемости больных, не имевших остаточной опухоли после циторедуктивной операции. Так, у пациенток, оперированных без признаков остаточной опухоли с использованием тотальной ЛАЭ и без нее, медиана выживаемости составила 103 и 84 мес, а 5-летняя выживаемость — 67 и 59,2% соответственно ($p=0,0166$). Многофакторный анализ подтвердил существенное влияние системной ЛАЭ на общую выживаемость (отношение рисков — ОР 0,74; 95% доверительный интервал — ДИ 0,59–0,94; $p=0,0123$). У больных с остаточной опухолью размером <1 см влияние ЛАЭ на выживаемость едва достигало статистической до-

стоверности (ОР 0,85; 95% ДИ 0,72–1; $p=0,0497$). У пациенток с остаточной опухолью небольшого размера и наличием увеличенных ЛУ выполнение ЛАЭ способствовало повышению показателей 5-летней выживаемости на 16% (лог-ранг-тест, $p=0,0038$).

Результаты исследования Р.В. Panici и соавт. (2008) продемонстрировали, что у больных РЯ III стадии осуществление тотальной ЛАЭ приводит к отдалению прогрессирования заболевания на 7 мес, однако даже в случае оптимального удаления опухоли не способствует улучшению общей выживаемости [24]. Что касается увеличенных ЛУ, то необходимо стремиться к их удалению с целью достижения оптимальной циторедукции и верификации метастазов [25].

Оценка резектабельности опухоли у больных диссеминированным РЯ

Среди больных диссеминированным РЯ прежде всего необходимо выделить группу пациенток, у которых проведение первичного циторедуктивного вмешательства считается нецелесообразным. В первую очередь это больные с массивным неоперабельным опухолевым процессом.

Многие авторы пытались выявить критерии, на основании которых можно было бы идентифицировать пациенток, у которых вероятность выполнения оптимальной циторедукции минимальна. В 1993 г. В.Е. Nelson и соавт. (Йельский университет) опубликовали данные о разработанных ими предоперационных компьютерно-томографических (КТ) критериях невозможности осуществления оптимальной циторедукции [26]. К последним были отнесены массивное утолщение большого сальника, простирающееся до селезенки, опухолевое утолщение диафрагмы над капсулой печени, наличие выше почечных сосудов и в воротах печени метастазов в парааортальные ЛУ диаметром > 2 см, паренхиматозных метастазов в печень, легочных метастазов и увеличенных перикардиальных ЛУ.

В качестве предикторного фактора оптимальности циторедукции также предлагалось использовать предоперационный уровень СА-125. В 2000 г. D.S. Chi и соавт. опубликовали работу, в которой был проанализирован хирургический опыт проведения циторедуктивных операций в Онкологическом центре Memorial Sloan-Kettering. Показано, что пациентки с исходным уровнем СА-125 < 500 ед/мл были оперированы оптимально в 75% случаев, в то время как больные, имевшие уровень маркера > 500 ед/мл, были оперированы неоптимально в 78% наблюдений [27].

Однако разработанные критерии при попытке применения их в других стационарах теряли свою значимость [28]. Более того, при совершенствовании

хирургического опыта в описанных выше клиниках разработанные ими же критерии перестали быть предикторами оптимальной циторедукции. В 2004 г. D.S. Chi и соавт. описали новый более радикальный подход к хирургическому лечению РЯ [29], при котором уровень СА-125 уже не отражал возможности выполнения оптимальных операций. Аналогичное наблюдение было сделано исследователями Йельского университета [30].

На сегодняшний день активно изучается опыт проведения открытой диагностической лапароскопии, в ходе которой сами хирурги оценивают, каких пациенток они могут оперировать оптимально [31]. Из всех имеющихся методов прогнозирования результата операции лапароскопии, вероятно, является наиболее надежным и точным, однако при выполнении данного хирургического вмешательства требуется применение анестезии. Кроме того, при осуществлении лапароскопии визуализация оптически увеличенной опухоли может привести к возникновению у хирурга ошибочного мнения о том, что болезнь более обширна, чем в действительности, и, следовательно, возможность выполнения успешной циторедукции будет вызывать у него сомнения [32].

Таким образом, до настоящего времени единых диагностических критериев для отбора больных, у которых операция не будет оптимальной, не разработано. Однако, как показывают исследования, в конкретных стационарах такие критерии существуют, но их предсказательная ценность не превышает 70%.

При обзоре результатов хирургического лечения выявлены значительные различия в частоте выполнения оптимальных циторедукций в зависимости от специализации стационара. В случае проведения операций общими хирургами вмешательство получается оптимальным в $\leq 25\%$ случаев, в то время как в специализированных центрах, где оперируют квалифицированные онкогинекологи, этот показатель гораздо выше — до 92% [17, 18].

С другой стороны, оценка доли выполнения оптимальных циторедукций по данным специализированных центров означает, что процент ошибки при отборе больных для оптимальной циторедукции составляет $\geq 8\%$.

Последние десятилетия ознаменованы бурным развитием генетики и молекулярной биологии. Анализ и интерпретация полученных генетических изменений в клетках опухоли крайне сложны, поскольку мутации, свойственные опухолевым клеткам, многочисленны и нарастают как по мере опухолевого роста, так и в процессе противоопухолевого лечения [33]. Тем не менее в исследовании GOG-114/132 отсутствие экспрессии Maspin (белок группы серпинов с функцией супрессии опухоле-

вых генов) было ассоциировано с нерезектабельностью опухоли ($p=0,034$) и повышенным риском прогрессирования заболевания (ОР 1,89; 95% ДИ 1,04–3,45; $p=0,038$) и смерти (ОР 1,99; 95% ДИ 1,07–3,69; $p=0,030$) [34].

Большой интерес представляют работы по молекулярной генетике и использованию микрочипов (microarray techniques) для выявления больных диссеминированным РЯ, у которых возможно выполнение оптимальной циторедукции [35]. А. Berchuck и соавт. использовали микрочип, содержащий 22 000 генов, для поиска различий их экспрессии в клетках злокачественных опухолей яичников пациенток с диссеминированным РЯ в зависимости от оптимальности операции. На основании полученных результатов авторами была разработана модель чипа, содержащего 32 гена, которая предсказывала операбельность в 72,7% случаев [36]. Этот факт подтверждает гипотезу о том, что резектабельность, по крайней мере отчасти, обусловлена биологическими характеристиками опухоли.

Оценка риска развития послеоперационных осложнений

Важным является вопрос об интра- и послеоперационных осложнениях. Стремление к минимизации остаточной опухоли и использование агрессивных хирургических методов неизбежно связано с ростом числа осложнений и летальности.

Частота возникновения послеоперационных осложнений, по данным различных авторов, варьирует от 11 до 67%. Столь широкий разброс может быть связан как с существованием неодинаковых подходов к отбору больных для хирургического лечения, так и с вариативностью степени развития и агрессивности хирургии в различных стационарах.

С целью изучения послеоперационной летальности, определенной как смерть от любой причины в течение 30 дней, С.Г. Gerestein и соавт. (2009) провели систематический обзор литературы, включающий данные об осложнениях и смерти, возникших после выполнения первичных циторедуктивных операций у больных с поздними стадиями РЯ [37]. Средние значения послеоперационной летальности в демографических исследованиях составили 3,7% (в диапазоне 2,5–4,8%), а по отчетам клинических центров – 2,5% (в диапазоне 0–6,7%). Сделан вывод о том, что послеоперационные осложнения и смертность зависят от возраста, общего состояния больной и наличия сопутствующих заболеваний, а также от агрессивности и длительности хирургического вмешательства [38].

Анализ летальных исходов продемонстрировал, что причины возникновения смерти крайне неоднородны. Отмечено, что хирургические ослож-

нения составляли лишь около 23%, а преобладали общие осложнения – тромбоэмболия легочной артерии (11%), легочная (18%) и сердечная (13%) недостаточность. Наиболее часто смертельные осложнения развивались у пожилых пациенток и после продолжительных, а также неоптимальных операций [39].

На основании этих исследований была разработана шкала риска развития послеоперационных осложнений [40], в которой с учетом данных о возрасте больной, планируемых объеме (по шкале хирургической сложности) и времени операции, общем состоянии пациентки (по шкале WHO) рассчитывается ожидаемый риск осложнений. Применение этой шкалы позволяет индивидуализировать лечение, уменьшить число послеоперационных осложнений и улучшить выживаемость за счет использования альтернативной тактики лечения.

Промежуточные циторедуктивные операции

Идея интервальной циторедукции первоначально была основана на попытке полного удаления опухоли после первичной неоптимальной циторедукции и проведения нескольких курсов системной ХТ, поскольку выполнение хирургического вмешательства, после которого размеры остаточной опухоли превышают 1–2 см, не способствует значимому увеличению выживаемости. Два крупных проспективных рандомизированных исследования с практически идентичным дизайном были проведены с целью определения влияния повторной операции на прогноз заболевания. Однако полученные результаты оказались противоречивыми. Исследование EORTC показало, что благодаря выполнению повторной операции выживаемость статистически значимо повышается на 6 мес [41], а исследование GOG 152 не подтвердило преимуществ осуществления повторной циторедукции при платиночувствительных опухолях в тех случаях, где ранее не удавалось достичь оптимальной циторедукции. Всесторонний сравнительный анализ обоих исследований продемонстрировал, что основным отличием была разница в критериях включения в исследование. В GOG 152 вошли больные, перенесшие неоптимальную, но максимальную циторедукцию в онкологических клиниках, а в исследовании EORTC практические навыки хирурга, выполнявшего первичную операцию, не были четко оговорены. Вследствие этого в исследовании EORTC вошли пациентки с более крупными остаточными опухолями, которые, возможно, были резектабельными при первичной операции. После этого анализа выводы, сделанные в обоих исследованиях, стали более конкретными и непротиворечивыми: EORTC – интервальная циторедукция,

проведенная опытным онкогинекологом, улучшает выживаемость у тех пациенток, которым первичная неоптимальная циторедукция не была выполнена надлежащим образом; GOG 152 — интервальная циторедукция — не улучшает выживаемость пациенток, подвергшихся осуществлению первичной максимальной циторедукции в специализированном стационаре. Этот анализ продемонстрировал и роль специалиста, и роль максимальной циторедукции в лечении больных РЯ.

По мере накопления опыта проведения интервальных циторедуктивных операций стало ясно, что такой подход у ряда пациенток имеет преимущества перед выполнением хирургической циторедукции на первом этапе. Они заключаются в увеличении частоты осуществления оптимальных циторедукций при снижении их агрессивности, уменьшении уровня интраоперационной кровопотери, сокращении числа послеоперационных осложнений и времени пребывания пациентки в стационаре, улучшении качества жизни, возможности исключения платинорефрактерных больных [42]. Кроме того, было высказано предположение о том, что проведение неоадъювантной ХТ с последующим применением интервальной циторедукции не приводит к ухудшению прогноза у больных с распространенным РЯ.

Для проверки этого предположения Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC-GCG) и Национальным институтом рака Канады (NCIC-CTG) было проведено рандомизированное исследование [43]. В этом исследовании 718 пациенток с IIIc–IV стадиями РЯ, маточной трубы и первичного рака брюшины были рандомизированы на 2 группы. У 61,6% больных размеры метастазов были >10 см, а у 74,5% — >5 см. Больным 1-й группы выполняли первичную циторедуктивную операцию с последующим назначением 6 курсов внутривенной платиносодержащей ХТ, пациенткам 2-й группы проводили 3 курса аналогичной неоадъювантной ХТ с дальнейшим выполнением интервальной циторедуктивной операции и назначением затем еще 3 циклов ХТ. Оптимальная циторедукция (определялась как остаточная опухоль размером ≤ 1 см) была достигнута у 48% пациенток после выполнения им первичной циторедуктивной операции и у 83% больных, получивших неоадъювантную ХТ; из них без остаточной опухоли были 19,4 и 51,2% соответственно [44]. Однако у больных, перенесших операцию на первом этапе комбинированного лечения, тяжелые осложнения развивались чаще по сравнению с пациентками, оперированными после получения неоадъювантной ХТ, в том числе послеоперационная летальность — 2,5% против

0,7%; сепсис — 8,1% против 1,7% и тяжелая кровопотеря — 7,4% против 4,1%. При проведении исследований не выявлено разницы как в показателях общей (29 мес против 30 мес), так и безрецидивной (12 мес в обеих группах) выживаемости. При многофакторном анализе полное удаление всей макроскопической опухоли (как при первичной, так и при промежуточной циторедукции) было самой сильной независимой переменной, предсказывающей улучшение общей выживаемости ($p < 0,001$). Значимыми (в порядке убывания) факторами были также стадия болезни ($p=0,001$), меньший размер опухоли перед рандомизацией ($p=0,001$), эндометриоидный гистологический тип опухоли — по сравнению с серозным, смешанным, недифференцированным, муцинозным и светлоклеточным вариантами ($p=0,005$) и более молодой возраст ($p=0,005$) [45].

Также было отмечено снижение выживаемости в течение первых 3 мес после рандомизации у пациенток, подвергшихся первичной циторедукции, что, вероятно, связано с послеоперационной летальностью и наличием осложнений, препятствующих проведению послеоперационной ХТ.

На основании этих результатов авторы пришли к следующим выводам: во-первых, проведение неоадъювантной ХТ с последующим выполнением интервальной циторедукции не приводит к ухудшению результатов лечения больных РЯ IIIc–IV стадий по сравнению с осуществлением первичной операции с последующим назначением ХТ; во-вторых, только полное удаление макроскопической опухоли способствует улучшению выживаемости больных с IIIc–IV стадиями заболевания вне зависимости от стратегии лечения.

Большое значение имеет также вопрос о числе курсов неоадъювантной ХТ. С одной стороны, в случае наличия чувствительности к лечению эффект ХТ нарастает от курса к курсу, а с другой — увеличение количества циклов ХТ обуславливает повышение вероятности возникновения лекарственной резистентности. Таким образом, сроки проведения операции определяются как достижением резектабельности опухоли, так и необходимостью оставить резерв эффективной ХТ. По данным метаанализа, выполненного R. Bristow и D. Chi (2006), увеличение числа предоперационных циклов ХТ (> 3) оказывает отрицательное влияние на выживаемость. Назначение каждого дополнительного курса в интервале от 3 до 6 циклов предоперационной ХТ приводит к снижению медианы выживаемости когорты на 4,1 мес [46]. Таким образом, опухоль должна быть уменьшена до резектабельного состояния посредством проведения минимального числа курсов ХТ.

Заключение

Знаменательное исследование С.Т. Griffiths (1974) дало новый мощный импульс для совершенствования хирургии распространенного РЯ. Понимание того факта, что от размеров остаточной опухоли зависит продолжительность жизни пациентки, заставило хирургов разрабатывать и внедрять комбинированные и агрессивные операции. Однако по мере накопления хирургического опыта и анализа выживаемости больных, получивших лечение с применением этих методик, было показано, что достоверное улучшение результатов дает только выполнение циторедукции без остаточной опухоли. На сегодняшний день полное удаление опухоли возможно у 23% больных с III и 6% — с IV стадиями заболевания. Выживаемость таких пациенток с диссеминированным РЯ достигает 71,9 и 64,1 мес соответственно. В связи с этим оптимальной должна считаться операция, в результате которой отсутствует визуально-определяемая остаточная опухоль. Целесообразность использования любого другого вмешательства определяется соотношением удаляемой и остаточной опухолевых масс. Это соотношение не в последнюю очередь определяется профессионализмом хирурга.

Данные проанализированных нами исследований дают возможность индивидуализировать лечение больных РЯ поздних стадий. Так, у пациенток

с IIIa и IIIb стадиями стандартом лечения является осуществление первичной циторедуктивной операции с последующим проведением ХТ. Больные с IIIc—IV стадиями прежде всего нуждаются в консультации практикующего онкогинеколога, имеющего опыт выполнения операций при диссеминированном РЯ. Тщательный анализ важных прогностических факторов, таких как распространенность опухоли, возраст, общий функциональный статус, наличие сопутствующей патологии, поможет решить, что лучше для пациентки на данном этапе лечения — первичная операция или ХТ.

Очевидно, что улучшение результатов лечения у больных РЯ связано не только с совершенствованием хирургии. Так, по данным С.Т. Griffiths, в 1974 г. (в доплатиновую эру) медиана выживаемости пациенток, оперированных без остаточной опухоли, составила 39 мес. Результаты метаанализа [47] продемонстрировали, что расширение циторедукции на каждые 10% приводит к увеличению средней продолжительности жизни больных на 4,1%, а использование ХТ с включением производных платины — на 53%.

Таким образом, применение научно-обоснованного подхода и профессиональное выполнение каждого этапа комбинированного лечения при диссеминированном РЯ способствуют улучшению результатов лечения пациенток с этим заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aebi S., Castiglione M. Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(4):21–3.
2. Meigs J.V. Tumors of the female pelvic organs. NY: Macmillan, 1934.
3. Griffiths C.T. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Mongr* 1975;421:101–4.
4. Hacker N.F., Berek J.S., Lagasse L.D. et al. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61:413–20.
5. Hoskins W.J., Bundy B.N., Thigpen J.T. et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992;47:159–66.
6. Piver M.S., Lele S.B., Marchetti D.L. et al. The impact of aggressive debulking surgery and cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in stage III and IV ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1988;6:983–9.
7. Guidozzi F., Ball J.H.S. Extensive primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;53:326–30.
8. Кормош Н.Г. Геометрия остаточной опухоли у диссеминированных больных раком яичников. VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ. Материалы съезда. М., 2010; абстр 1126.
9. Eisenkop S.M., Spirtos N.M. What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2001;82(3):489–97.
10. Ovarian cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2010. V.2. www.nccn.org
11. Stoeckle E., Paravis P., Floquet A. et al. Number of residual nodules better than size, defines optimal surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(5):779–87.
12. Hoskins W.J., Bundy B.N., Thigpen J.T. et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992;47:159–66.
13. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K. et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1248–59.
14. Bristow R.E., Montz F.J., Lagasse L.D. et al. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999;72(3):278–87.
15. Winter W.E.3rd, Maxell G.L., Tian C. et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007;25:3621–7.
16. Winter W.E.3rd, Maxell G.L., Tian C. et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2008;26:83–9.

17. Salani R., Axtell A., Gerard M. et al. Limited utility of conventional criteria for predicting unresectable disease in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:271–5.
18. Eisenhauer E.L., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y. et al. The effect of maximum surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:276–81.
19. Covens A.L. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:269–74.
20. Burghardt E., Pickel H., Lahousen M., Stettner H. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:315–9.
21. Maggioni A., Benedetti Panici P., Dell Anna T. et al. Randomized study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006;95:699–704.
22. Onda T., Yoshikawa H., Yasugi T. et al. Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage IIIC after systematic lymphadenectomy have similar survival to stage I/II patients and superior survival to other stage III patients. *Cancer* 1998;83:1555–60.
23. du Bois A., Reuss A., Harter P. et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1733–9.
24. Panici P.B., Maggioni A., Hacker N. et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(8):560–6.
25. Hacker N.F., Valmadre S., Robertson G. Management of retroperitoneal lymph nodes in advanced ovarian cancer. *J Gynecol Cancer* 2008;18(1):7–10.
26. Nelson B.E., Rosenfield A.T., Schwartz P.E. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11:166–72.
27. Chi D.S., Venktraman E.S., Masson V. et al. The ability of preoperative serum CA125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:227–31.
28. Axtell A.E., Lee M.H., Bristow R.E. et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(4):384–9.
29. Chi D.S., Franklin C.C., Levine D.A. et al. Improved optimal cytoreduction rates for stage IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, primary peritoneal cancer: A change in surgical approach. *Gynecol Oncol* 2004;94:650–4.
30. Hou J.Y., Kelly M.G., Yu H. et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol* 2007;105:211–7.
31. Fagotti A., Ferrandina G., Fanfani F. et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1156–61.
32. Angioli R., Palaia I., Zullo M.A. et al. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;100(3):455–61.
33. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. *Биохимия* 2000;65:5–33.
34. Darcy K.M., Birrer M.J. Translational research in the Gynecologic Oncology Group: evaluation of ovarian cancer markers, profiles, and novel therapies. *Gynecol Oncol* 2010;117(3):429–39.
35. Sabatier R., Finetti P., Cervera N. Gene expression profiling and prediction of clinical outcome in ovarian cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2009;72(2):98–109.
36. Berchuck A., Iversen E.S., Lancaster J.M. et al. Prediction of optimal versus suboptimal cytoreduction of advanced-stage serous ovarian cancer with the use of microarrays. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:910–25.
37. Gerestein C.G., Damhuis R.A.M., Burgers C.W., Kooia G.S. Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;114(3):523–7.
38. Aletti G.D., Santillan A., Eisenhauer E.L. et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol* 2007;107(1):99–106.
39. Gerestein C.G., Damhuis R.A.M., de Vries M. et al. Causes of postoperative mortality after surgery for ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2009;45(16):2799–803.
40. Gerestein C.G., Nieuwenhuijzen-de Boer G.M., Eijkemans M.J. et al. Prediction of 30-day morbidity after primary cytoreductive surgery for advanced stage ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2010;46(1):102–9.
41. Van der Burg M.E., van Lent M., Buyse M. et al. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995;332:629–34.
42. Baekelandt M. The potential role of neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:163–8.
43. Vergote I., Tropacup C.G., Amant F. et al. EORTC-GCG/NCIC-CTG randomised trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC–IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer (OvCa). International Gynecologic Cancer Society 2008 Meeting: abstr 1767.
44. http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa0908806/suppl_file/nejmoa0908806_appendix.pdf
45. Vergote I., Tropé C.G., Amant F., Kristensen G.B. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *New Engl J Med* 2010;363:943–53.
46. Bristow R.E., Chi D.S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):1070–6.
47. Hunter R.W., Alexander N.D.E., Soutter W.P. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:504–11.

Препараты платины в лечении трофобластических опухолей

И.В. Маркина, Б.О. Толочнов, Л.В. Манзюк, Е.Е. Махова, Н.Г. Кормош

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва;

Кафедра онкологии факультета последипломного образования МГМСУ

Контакты: Ирина Викторовна Маркина markina-irina@yandex.ru

В ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН разработаны и использованы новые схемы полихимиотерапии с включением препаратов платины для лечения больных с трофобластической опухолью. При резистентной к метотрексату местно-распространенной форме заболевания (стадии I–II) в качестве 2-й линии химиотерапии применяли комбинацию ЦЭ/КЭ (цисплатина или карбоплатина + этопозид). В качестве 1-й линии для пациенток с распространенным заболеванием (стадии III–IV) и 2-й линии для больных с резистентной формой (стадии III–IV) использовали схему ЦМДВ/КМДВ (цисплатин или карбоплатин + метотрексат + дактиномицин + винкристин). Благодаря применению схемы ЦЭ/КЭ у 21 пациентки с I–II стадиями больных удалось излечить без использования оперативного вмешательства. При применении в качестве 1-й линии терапии режима ЦМДВ/КМДВ у 24 пациенток с III–IV стадиями заболевания полный лечебный эффект был достигнут у 21 (87,5%) больной, все они живы до настоящего времени. Использование схемы ЦМДВ/КМДВ в качестве 2-й линии химиотерапии у пациенток с резистентной формой заболевания оказалось эффективным в 5 (83,3%) из 6 случаев. Срок наблюдения составил >3 лет.

Преимущество разработанных схем с включением препаратов платины заключается в том, что они являются эффективными, менее токсичными, не требуют длительной госпитализации и более просты в техническом исполнении, что позволяет применять их в амбулаторных условиях широкой онкологической сети.

Ключевые слова: трофобластическая опухоль, химиотерапия, препараты платины

Platinum preparations in the treatment of trophoblastic tumors

I.V. Markina, B.O. Toloknov, L.V. Manzyuk, E.E. Makhova, N.G. Kormosh

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

Department of Oncology, Faculty of Postgraduate Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry

The N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, has developed and used new polychemotherapy regimens including platinum preparations for the treatment of patients with trophoblastic tumors. A cisplatin + etoposide or carboplatin + etoposide (CyE/CaE) combination was used as second-line chemotherapy in methotrexate-resistant locally advanced form (Stages I-II) of the disease. A cisplatin or carboplatin + methotrexate + dactinomycin + vincristine (CyMDV/CaMDV) regimen was used as first-line therapy in patients with disseminated (Stage III-IV) disease and as second-line therapy in patients with its resistant form (Stages III-IV). The CyE/CaE regimen could cure 21 patients with Stages I-II without surgical intervention. When the CyMDV/CaMDV regimen was used as first-line therapy in 24 patients with Stages III-IV disease, of them 21 (87.5%) patients achieved a complete therapeutic effect, they all have been survivors to the present time. The CyMDV/CaMDV regimen used as second-line chemotherapy in patients with the resistant form turned out to be effective in 5 (83.3%) of 6 cases. The follow-up lasted > 3 years.

The benefit of the developed regimens including platinum preparations is that they are effective, less toxic, require long hospitalization and are technically simpler, which allows them to be used in the outpatient setting of the wide oncological network.

Key words: trophoblastic tumor, chemotherapy, platinum preparations

Введение

Трофобластические опухоли составляют 1% онкогинекологических опухолей и встречаются в основном у женщин детородного возраста (20–40 лет) [1]. В европейских странах частота возникновения трофобластической болезни составляет 0,6–1,1:1000, США — 1:1200, странах Азии и Латинской Америки — 1:200, Японии — 2:1000 беременностей [2].

По данным научной группы ВОЗ (2002), ежегодно в проведении химиотерапии (ХТ) по поводу трофобластической опухоли нуждаются >20 тыс. больных.

В понятие трофобластической болезни по Международной гистологической классификации опухолей входят:

- доброкачественные заболевания (полный или частичный пузырный занос);
- переходная форма (инвазивный пузырный занос);
- злокачественные новообразования (хориокарцинома матки, трофобластическая опухоль плацентарного ложа и недавно описанная эпителиоидная трофобластическая опухоль).

Таблица 1. Классификация трофобластической болезни по системе TNM (2002)

TNM-стадия	Характеристика	Стадия FIGO
Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли	I
T0	Первичная опухоль не определяется	
T1	Опухоль ограничена маткой	
T2	Опухоль распространяется на влагалище, параметрии, яичники или маточную трубу в виде метастазов или прорастает их	II
Mx	Недостаточно данных для оценки метастазов	
M0	Нет отдаленных метастазов	
M1a	Метастазы в легкие	III
M1b	Другие метастазы с поражением или без поражения легкого	IV

Примечание. Категория N не приводится, так как поражение лимфатических узлов расценивается как метастаз — M1.

В марте 2002 г. онкологическим комитетом Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO) была принята обновленная классификация трофобластических опухолей, объединившая классическую систему анатомического стадирования FIGO с системой факторов риска в баллах ВОЗ (табл. 1, 2).

Стадии болезни обозначают римскими цифрами от I до IV (см. табл. 1) и подсчитывают баллы факторов риска (см. табл. 2). При написании стадию от факторов риска отделяют двоеточием, например FIGO IV:13. Больных подразделяют на 2 группы: низкого (0–6 баллов) и высокого (≥ 7 баллов) риска. Плацентарные трофобластические опухоли и их незлокачественные аналоги из классификации исключены [3].

Следует отметить, что при планировании проведения ХТ используют схему подсчета баллов по прогностическим факторам.

Общую сумму баллов для конкретной больной получают путем сложения их по каждому прогностическому фактору.

На сегодняшний день основным методом лечения больных с трофобластической опухолью является ХТ, а оперативное лечение в последние годы применяют только по жизненным показаниям [4, 5]. Это обусловлено не только высокой чувствительностью опухоли к ХТ, но и большим желанием клиницистов сохранить пациентке детородную функцию [6]. Больным группы низкого риска назначают ХТ в монорежиме, в то время как в группе высокого риска рекомендуется проведение более агрессивной ХТ [7, 8]. При этом, несмотря на высокую эффективность использования ХТ, у части больных в связи с поздней диагностикой и неадекват-

Таблица 2. Факторы риска развития трофобластической болезни согласно объединенной классификации FIGO/WHO (ВОЗ, 2002)

Фактор риска	Балл			
	0	1	2	4
Возраст, годы	≤ 40	> 40		
Предшествующая беременность	Пузырный занос	Аборт	Роды в срок	
Интервал, мес*	4	4–7	7–13	> 13
ХГ, мМЕ/л	$< 10^3$ **	$10^3–10^4$	$10^4–10^5$	$> 10^5$
Размер самой крупной опухоли, включая опухоль матки, см	< 3	3–5	5	
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почки	ЖКТ	Головной мозг, печень
Число метастазов		1–4	5–8	8
Число препаратов предшествующей ХТ			1	≥ 2

Примечание. ХГ — хорионический гонадотропин, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт. *Интервал между окончанием предыдущей беременности и началом ХТ. **Низкий уровень ХГ может наблюдаться при трофобластической опухоли плацентарного ложа.

ным лечением без учета индивидуальных прогностических факторов риска имеет место прогрессирование заболевания и появление резистентных форм трофобластической опухоли [9]. Результаты лечения в группе пациенток с распространенной формой заболевания (высокий риск по классификации ВОЗ — III–IV стадии) остаются неудовлетворительными: около 20–25% больных погибают. К настоящему времени в зависимости от прогностических факторов разработаны и предложены к применению различные схемы моно- и комбинированной ХТ. При проведении ХТ в монорежиме с использованием метотрексата и дактиномицина удалось добиться высоких результатов выживаемости больных с благоприятным прогнозом — 90% [10]. В группе пациенток с неблагоприятным прогнозом (высокий риск) применение различных схем комбинированной ХТ привело к излечению 85% пациенток [11].

Пути улучшения результатов лечения больных с трофобластической опухолью заключаются в максимальном сокращении сроков постановки диагноза и проведении своевременной и адекватной лекарственной противоопухолевой терапии [12].

Благодаря использованию ХТ с включением препаратов платины в последние годы отмечают значительное повышение эффективности лечения у больных с онкогинекологическими заболеваниями [13].

Эти препараты применяют и в комбинированной ХТ трофобластических опухолей, особенно при диссеминированных формах. Используют следующие режимы лечения: РЕВА (цисплатин, этопозид, блеомицин, адриабластин), СЕВ (цисплатин, этопозид, блео-

мицин) [14], EIP (этопозид, ифосфомид, цисплатин), EP (этопозид + цисплатин).

По данным K.D. Bagshawe [15], около 25% больных с риском развития резистентности >8 баллов не могут быть излечены только с помощью режима ЕМА-СО (этопозид, метотрексат, дактиномицин, лейковорин, циклофосфан, винкристин). В таких случаях следует включать в режимы 2-й линии цисплатин. В качестве 2-й линии терапии автор рекомендует применение режима ЕМА-СЕ (на 8-й день вместо винкристина и циклофосфана используют цисплатин в дозе 100 мг/м² и этопозид — 100–200 мг/м²). В качестве альтернативного режима возможно применение комбинации ROMB (цисплатин, винкристин, метотрексат, лейковорин, блеомицин). Интересным представляется сообщение MD Anderson Cancer Center (США) об успешном лечении пациентки, имевшей резистентные метастазы в головном мозге, у которой в качестве ХТ 2-й линии (после ЕМА-СО) впервые была использована комбинация ифосфаид + карбоплатин + этопозид [16].

Вместе с тем роль производных платины (карбоплатин, цисплатин) в лечении трофобластической опухоли до последнего времени считалась недостаточной и изученной.

Материалы и методы

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН для лечения трофобластических опухолей были разработаны и внедрены новые режимы ХТ с использованием препаратов платины.

Таблица 3. Факторы риска развития трофобластической болезни согласно объединенной классификации FIGO/WHO (ВОЗ, 2002)

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Исход предыдущей беременности:		
пузырный занос	17	33
роды	24	47
медицинский аборт	10	20
Время до начала лечения, мес:		
<4	38	75
4–7	9	18
7–13	2	4
>13	2	4
Размер самой крупной опухоли, см:		
<3	18	35
3–5	19	38
>5 (до 15)	14	27
Экстирпация матки в анамнезе:		
да	9	18
нет	42	82
Локализация метастазов:		
легкие	31	61
печень	3	6
влагалище	14	27
головной мозг	2	4
селезенка	1	2

В исследуемую группу вошли пациентки с трофобластической опухолью в возрасте от 19 до 49 лет, находившиеся на лечении в онкологическом центре в период с 1987 по 2009 г. (табл. 3). Дополнительными критериями включения являлись число лейкоцитов ≥3000/мкл, абсолютное число нейтрофилов 1500/мкл, число тромбоцитов >100 000/мкл, концентрация гемоглобина ≥ 9 г/дл, активность аспартат- и аланинаминотрансфераз и щелочной фосфатазы — до 2,5 значения верхней границы нормы, уровень билирубина в сыворотке крови ≤1,5 верхней границы нормы, сохранная функция почек.

У больных с резистентной местнораспространенной формой заболевания (стадии I–II, факторы риска до 7 баллов) в качестве 2-й линии ХТ применяли комбинацию ЦЭ/КЭ (цисплатин/карбоплатин + этопозид). Кроме того, в качестве 1-й линии ХТ для пациенток с распространенной (стадии III–IV) и 2-й линии — для больных с резистентной (стадии III–IV) формами заболевания использовали комбинацию ЦМДВ/КМДВ (цисплатин/карбоплатин + метотрексат + дактиномицин + винкристин). Выбор препарата (цисплатин или карбоплатин) зависел от исходного состояния у пациенток функций периферической крови и почек.

Схема ЦЭ/КЭ (при возникновении резистентности опухоли к метотрексату)

— Цисплатин — по 100 мг/м² в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно (в/в) в течение 60 мин с водной нагрузкой на фоне противорвотной терапии в 1-й день.

— Этопозид — по 100 мг/м² в/в в 250–500 мл 0,9% раствора хлорида натрия, 30-минутная инфузия — во 2, 3, 4, 5-й дни.

Курсы лечения повторяют каждые 2 нед.

— Карбоплатин (AUC=5) — в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, в/в инфузия в течение 60 мин на фоне противорвотной терапии — в 1-й день.

— Этопозид — по 100 мг/м² в/в в 250–500 мл 0,9% раствора хлорида натрия, 30-минутная инфузия — во 2, 3, 4, 5-й дни.

Курсы лечения повторяют каждые 2 нед.

Схема ЦМДВ/КМДВ

— Цисплатин — по 100 мг/м² в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в в течение 60 мин с водной нагрузкой на фоне противорвотной терапии — в 1-й день.

— Метотрексат — по 20 мг/м² в 25 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы, в/в 5-минутная инфузия — 1 раз в 3 дня до суммарной дозы 180–200 мг.

– Дактиномицин – по 500 мкг в/в струйно в течение 1–2 мин – через день до суммарной дозы 4 мг.

– Винкристин – 1,5 мг в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в в течение 30 мин – 1 раз в неделю до суммарной дозы 4,5 мг.

Курсы лечения повторяют каждые 2–3 нед при наличии нормальных показателей креатинина и нейтрофилов.

– Карбоплатин (AUC=5) – в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, в/в инфузия в течение 60 мин на фоне противорвотной терапии – в 1-й день.

– Метотрексат – по 20 мг/м² в 25 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы, в/в 5-минутная инфузия – 1 раз в 3 дня до суммарной дозы 180–200 мг.

– Дактиномицин – по 500 мкг в/в струйно в течение 1–2 мин – через день до суммарной дозы 4 мг.

– Винкристин – 1,5 мг в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида в/в в течение 30 мин – 1 раз в неделю до суммарной дозы 4,5 мг.

Курсы лечения повторяют каждые 2–3 нед при наличии нормальных показателей креатинина и нейтрофилов.

Результаты

Благодаря использованию комбинации ЦЭ/КЭ у 21 пациентки с резистентной местнораспространенной формой заболевания удалось добиться полного излечения больных без проведения им оперативного вмешательства.

При применении в 1-й линии лечения режима ЦМДВ/КМДВ у 24 пациенток с III–IV стадиями заболевания полный лечебный эффект был получен у 21 (87,5%) больной, все они живы до настоящего времени.

При использовании схемы ЦМДВ/КМДВ в качестве 2-й линии ХТ у пациенток с резистентной формой заболевания, имеющих метастазы в отдаленные органы, выявлена выраженная эффективность предложенной комбинации: в 5 (83,3%) из 6

случаев удалось добиться получения стойкого лечебного эффекта, в том числе и у больных с метастазами опухоли в головной мозг. Срок наблюдения составил >3 лет (табл. 4).

Всем исследуемым пациенткам было проведено от 2 до 6 курсов ХТ. Средняя продолжительность лечения при применении схемы ЦЭ/КЭ составила 7 дней, а при ЦМДВ/КМДВ – 14 дней. Продолжительность периодов между лечением – от 2 до 3 нед. Наиболее частой причиной увеличения перерывов между курсами являлось возникновение после предыдущего курса лечения явлений стоматита и гематологических изменений.

Связанные с лечением нежелательные явления были преимущественно I–II степени выраженности и обычно включали слабость, тошноту/рвоту, стоматит, явления гематологической токсичности (анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения), алопецию (табл. 5).

Таблица 5. Характеристика побочных эффектов, связанных с лечением

Побочные эффекты	Число больных			
	I–II стадии		III–IV стадии	
	абс.	%	абс.	%
Гематологическая токсичность:				
анемия	6	12	9	18
нейтропения	16	31	9	18
лейкопения	39	76	4	8
тромбоцитопения	8	16		
Другие виды:				
слабость	47	92	12	24
тошнота / рвота	29	57	6	12
стоматит	18	35	23	45
депрессия	2	4		
алопеция	11	22		

Таблица 4. Результаты лечения больных с трофобластической опухолью матки с метастазами в отдаленные органы и резистентной формой заболевания с применением производных платины

Стадия заболевания	Режим лечения	Число больных			
		общее	живы	умерли	3-летняя выживаемость, %
I–II	2-я линия ЦЭ/КЭ	21	21	0	100
III–IV	1-я линия ЦМДВ/КМДВ	24	21	3	87,5
	2-я линия ЦМДВ/КМДВ	6	5	1	83,3
Всего...		51	1	4	92,15

Полученные нами результаты лечения больных с трофобластической опухолью матки свидетельствуют о том, что перспективным режимом полиХТ (ПХТ) в лечении запущенных, метастатических форм заболевания является комбинация ЦМДВ/КМДВ, что дает основание рекомендовать эту схему ХТ для применения в практической работе онкологов. Кроме того, использование данной схемы в качестве 2-й линии ПХТ может являться резервом при возникновении резистентности опухоли к уже проведенным стандартным режимам ХТ. У больных с I и II стадиями с опухолями, резистентными к применению стандартных препаратов, рекомендуется использование в качестве 2-й линии ХТ комбинации ЦЭ/КЭ.

Следует отметить, что после исчезновения у пациенток всех проявлений заболевания (достижение полной ремиссии) и завершения основного индукционного лечения целесообразно проведение им

еще 2–3 курсов однотипной профилактической ХТ.

Таким образом, большим преимуществом разработанных нами схем комбинированной ХТ является их высокая эффективность, умеренная токсичность, простота использования и экономическая доступность, что позволяет рекомендовать эти режимы для практического применения в амбулаторных условиях.

Как пример успешного использования препаратов платины в лечении трофобластической опухоли приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Р., 23 лет, находилась на лечении в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 2005 по 2006 г. с диагнозом трофобластическая опухоль, метастазами в головной мозг, печень, легкие, селезенку. Последняя беременность наступила в 2004 г. и закончилась родами в срок в августе того же года. В мае 2005 г. возникли кровянистые выделения из половых путей. С июля больная стала отмечать ухудшение состояния, появилась одышка. После дополнительного обследования у пациентки были выявлены множественные метастазы в легкие, печень, селезенку.

Больная поступила в центр в состоянии средней степени тяжести, кожа и видимые слизистые бледного цвета. Жалобы на слабость, одышку в покое, кровянистые выделения из половых путей. Гинекологический статус: тело матки незначительно увеличено, пастрожно, справа от него опухолевое образование до 10 см в диаметре. Слизистая влагалища цианотична, не изменена. Уровень β -ХГ составил 600 тыс. мМЕ/мл.

Данные ультразвуковой компьютерной томографии (УЗКТ) малого таза и печени, выполненной в августе 2005 г.: печень на 1–2 см ниже пупка, наличие метастазов размерами 12×8 и $11 \times 7,5$ см в правой доле, $4,5 \times 3,6$ см — в левой, $6,2 \times 5,2$ см — в селезенке; в левом яичнике выявлено кистозное образование размером 10×8 см.

При проведении рентгенологического исследования органов грудной клетки обнаружены множественные метастазы в легкие, сливающиеся между собой; максимальный размер одного из них достигал 5 см (рис. 1).

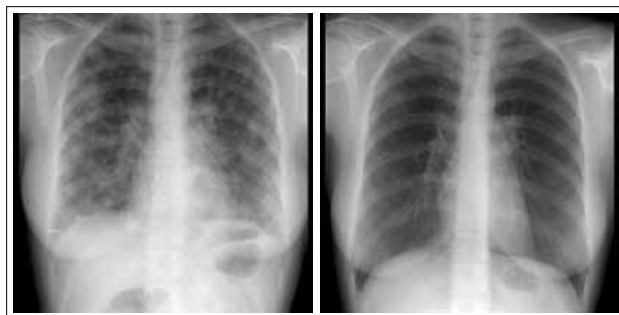


Рис. 1. Состояние легких: а — до лечения — множественные метастазы; б — после проведения 6 курсов ХТ

При выполнении компьютерной томографии головного мозга от 19 августа 2005 г. (рис. 2) обнаружен патологический очаг в лобной и затылочных долях и левой гемисфере мозжечка размером от 0,3 до 0,6 см в диаметре, окруженный умеренно выраженной зоной отека; желудочки не сдавлены, срединные структуры не смещены.

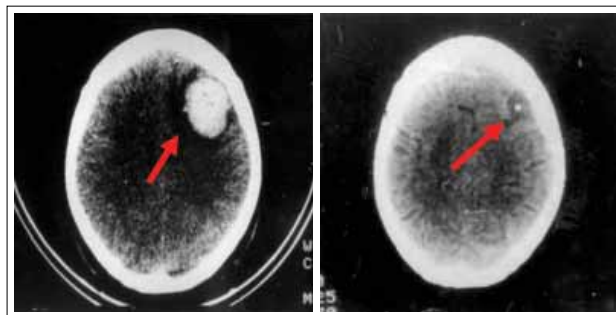


Рис. 2. Состояние головного мозга: а — до лечения — наличие метастаза (указан стрелкой); б — после проведения ХТ

С учетом прогностических факторов (высокий риск — 14 баллов) решено было начать лечение с проведения ПХТ по следующей схеме: карбоплатин — 450 мг в 1-й день; метотрексат — 30 мг 1 раз в 3 дня до достижения суммарной дозы 180 мг; дактиномицин — 500 мкг через 3 дня, общая доза на курс — 3,5 мг; винкристин — 1,5 мг 1 раз в неделю (суммарная доза 4,5 мг). Лечение осуществляли на фоне гидратации и антиэмической терапии.

Всего пациентка получила 7 курсов ХТ по описанной схеме, на фоне чего уровень β -ХГ человека (β -ХГЧ) в конце проведения последнего курса снизился до 1,2 мМЕ/л. По данным УЗКТ-обследования, выполненного в феврале 2006 г., отмечено уменьшение размеров метастазов: в левой доле печени размер метастаза в диаметре составил $2 \times 1,6$ см, в правой — $8,1 \times 4,7$ и $6,2 \times 3,4$ см; киста в левом яичнике уменьшилась до 3,5 см в диаметре. Уровень β -ХГЧ — 1,2 мМЕ/мл.

При контрольном рентгенологическом исследовании наличия метастазов в легких не выявлено, корни и средостение не расширены, синусы свободны (см. рис. 1б).



Рис. 3. Состояние печени: а — до лечения — наличие метастазов (указаны стрелкой); б — после проведения 6 курсов ХТ — очаги фиброза на месте метастазов (указаны стрелками)

Последние курсы ХТ проведены в апреле 2006 г. Менструальная функция восстановилась, от беременностей пациентка предохранялась.

При исследовании, выполненном в декабре 2008 г., уровень ХГ составил 0,1 мМЕ/мл. По данным ультразвукового исследования: печень не увеличена, имеются очаги фиброза в VIII сегменте, новых изменений нет. Забрюшинные лимфатические узлы не увеличены. Матка размерами 6 × 4,5 см, без изменений, эндометрий +0,7 см. Левый яичник размером 4,5 × 2 см, обычной структуры, патологических образований не обнаружено. Заключение: эхокартина фиброза печени (рис. 3).

По данным рентгенографии легких (2006–2008), метастатических изменений в легких не выявлено, корни и средостение не расширены, синусы свободны.

В 2008 г. пациентка родила здорового мальчика. Беременность и роды протекали без осложнений. Ребенок и пациентка живы и здоровы по настоящее время.

Заключение

Представленный клинический случай показывает эффективность использования режима ХТ с включением препаратов платины у больных с трофобластической опухолью, имеющих метастазы в отдаленные органы. При этом возможно не только излечение таких пациенток, но и сохранение у них репродуктивной функции.

На основании результатов проведенного исследования можно сделать вывод о том, что применение комбинации химиопрепаратов с использованием карбоплатина или цисплатина при лечении трофобластической опухоли является эффективным у данного контингента больных. Кроме того, описанные режимы менее токсичны, не требуют длительной госпитализации и более просты в техническом исполнении, что позволяет применять их в амбулаторных условиях широкой онкологической сети.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новикова Л.А., Григорова Т.М. Хорионэпителиома матки: клиника и лечение. Л.: Медицина, 1968.
2. Толокнов Б.О., Махова Е.Е., Лактионов К.П. и др. Хориокарцинома матки (классификация, диагностика, лечение, прогноз). М.: URSS, 2000.
3. Онкогинекологический атлас. Классификация и определение стадии опухолей и принципы диагностики и лечения. Под ред. Дж. Р. Смита, Д. Хили. М.: Практическая медицина, 2010.
4. Краткое руководство по лечению опухолевых заболеваний. Под ред. М.М. Бояджиса, П.Ф. Лебоуица. М.: Практическая медицина, 2009.
5. Berkowitz R.S., Kohorn E.I., Goldstein D.P., Fisher R.A. Advances in the management of gestational trophoblastic disease: presentations from the XIIIth World Congress on Gestational Trophoblastic Disease. Journal Reprod Med 2006;(10).
6. Толокнов Б.О., Махова Е.Е., Мартышина Я.А., Шмаков Г.С. Возможности излечения и сохранения детородной функции у больных хориокарциномой матки. В сб.: Материалы V российского форума «Мать и дитя». Тезисы докладов. М., 2003.
7. Yang J.-J., Xiang Y., Wan X., Yang X.-Y. Prognosis of malignant gestational trophoblastic neoplasia — 20 years of experience. J Reprod Med 2008;53:600–7.
8. Lurain J.R. Management of high-risk gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 1998;43:44–52.
9. Newlands E.S., Bower M., Rustin J.S. Management of resistant gestational trophoblastic tumors. J Reprod Med 1998;43:111–8.
10. Evans A.C. Jr., Soper J.T., Clarke-Pearson D.L. et al. Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system. Gynecol. Oncol. 1995; 59 (2): 226–230.
11. Hextan Y.S., Ngan M.D., Karen K.L. et al. Chan relapsed gestational trophoblastic neoplasia: a 20-year experience. J Reproduct Med 2006;51:829–34.
12. Fülöp V., Szigetvői I., Szepesi J. et al. Diagnosis and treatment of high-risk metastatic gestational trophoblastic neoplasia in Hungary. J Reprod Med 2008;53(7):541–6.
13. Toloknov B., Makhova E., Laktionov K. Platinum compounds in the treatment at patients with uterus choriocarcinoma. Intern J Gynecol Cancer 2003;13(Suppl 1).
14. Мещеряков А.А. Лечение резистентных трофобластических опухолей. Практ онкол 2008;9(3):171–8.
15. Bagshawe K.D. Gynecologic oncology 1995; Trophoblastic tumors: diagnostic methods, epidemiology, clinical features and management: 1027–1043.
16. Piamsomboon S., Kudelka A.P., Termrungruanglert W. et al. Remission of refractory gestational trophoblastic disease in the brain with ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE): first report and review of literature. Eur J Gynecol Oncol 1997; 18 (6): 453–456.

Возможности реабилитации онкологических больных и сохранение их репродуктивной функции

Л.В. Адамян¹, К.И. Жордания², Ю.Г. Паяниди², Е.Г. Тырсина²

¹Кафедра репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ;

²ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Юлия Геннадьевна Паяниди paian-u@rambler.ru

Проблема социальной реабилитации больных, перенесших лечение по поводу злокачественных новообразований различных локализаций и стадий, на сегодняшний день становится особенно актуальной, а ее решение – одним из перспективных направлений онкологии. Важный этап этой реабилитации, как нам кажется, – это сохранение или восстановление у них репродуктивной и сексуальной функции, что становится возможным благодаря использованию современных репродуктивных технологий в различных онкологических ситуациях.

Ключевые слова: современные вспомогательные репродуктивные технологии, онкология репродуктивной сферы

Possibilities of rehabilitation in cancer patients to preserve their reproductive function

L.V. Adamyan¹, K.I. Zhordania², Yu.G. Payanidi², E.G. Tjirsina²

¹Department of Reproductive Medicine and Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Social rehabilitation in patients who have been treated for malignancies of different sites and stages becomes a particularly urgent problem today and its solution is one of the promising areas of oncology. The important stage of this rehabilitation that seems to us is to maintain or recover their reproductive and sexual function, which becomes possible due to the use of current reproductive technologies in different cancer situations.

Key words: current assisted reproductive technologies, reproductive oncology

В последние десятилетия выживаемость лиц репродуктивного возраста, перенесших различные онкологические заболевания, несколько улучшилась. Вместе с тем благодаря развитию новых репродуктивных технологий увеличился и репродуктивный период жизни женщины. В связи с этим гинекологам и андрологам все чаще приходится иметь дело с излеченными пациентами, желающими сохранить или восстановить свою репродуктивную и сексуальную функции после лечения онкологических заболеваний. Эта задача нередко ставится наравне с преодолением токсических эффектов радио- и химиотерапии (ХТ), последствий расширенных хирургических вмешательств, а также с решением психологических проблем и социальной реадaptацией. О непосредственных побочных и токсических эффектах радиотерапии и ХТ и специалисты, и пациенты осведомлены широко, однако репродуктивные аспекты комбинированного лечения онкологических больных часто не попадают в спектр задач специалистов-онкологов. Вместе с тем многие пациенты, особенно молодого возраста, перенесшие онкологическое заболевание, в будущем хотели бы иметь детей [1].

Некоторые современные вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) позволяют сохранить воз-

можность иметь детей после излечения онкологического заболевания. Такие методы лечения и реабилитации репродуктивной функции у онкологических больных являются стандартами в большинстве высокоразвитых государств, постепенно они входят в клиническую практику и в России. Основные препятствия для активного внедрения практики сохранения репродуктивного потенциала у онкологических пациентов – низкая информированность врачей и пациентов о возможностях ВРТ, недоступность информации о безопасности и эффективности органосохраняющего лечения при онкологических заболеваниях и некоторых законодательных актах.

Влияние различного вида лечения онкологических заболеваний на репродукцию у женщин

У женщин пул яйцеклеток формируется еще до рождения и затем сохраняется в яичниках в составе первичных (примордиальных) фолликулов, поэтому применение в лечении онкологических заболеваний ХТ и радиотерапии, оказывающих непосредственно активное воздействие на функцию гениталий, отрицательно сказывается на репродуктивной функции. Это проявляется снижением овариального резерва и пре-

ждевременной менопаузой, означающей прекращение овуляций и гормонопродуцирующей функции яичников (временно или необратимо).

Радиотерапия. Ионизирующее излучение вызывает гибель примордиальных фолликулов. Чем более интенсивно излучение, тем больше доля погибших ооцитов. Чем старше возраст, тем драматичнее последствия облучения. При воздействии больших доз радиации наступает стерилизация, при средних дозах — преждевременная менопауза через несколько лет. Особенно выражено отрицательное влияние на яичники при облучении органов малого таза (лечении рака шейки матки — РШМ, рака прямой кишки, опухолей спинного мозга, метастазов опухолей любой локализации в паховые и тазовые лимфатические узлы, неходжкинской лимфомы, лимфогранулематоза). Защита (экранирование) области яичников от радиации, разумеется, существует, но во многих случаях это технически невозможно. Действие лучевой терапии (ЛТ) на овуляторную и гормонопродуцирующую функции яичников наступает при уже минимальных дозах.

ХТ. В большинстве случаев при лечении онкологических заболеваний показано применение комбинации химиопрепаратов, что диктуется повышением эффективности воздействия, а также снижением резистентности к химиопрепаратам в последующем. Вместе с этим токсичность комбинированного лечения также возрастает. Обратимость и продолжительность ановуляторного периода варьирует в зависимости от типа, количества ХТ-препаратов, а также длительности их использования, типа опухоли и возраста пациентки. Необратимая преждевременная менопауза наступает в подавляющем большинстве случаев: она связана с прекращением созревания фолликулов или поражением большинства имеющихся примордиальных фолликулов. При частичном их повреждении овуляторная функция восстанавливается после окончания лечения, но при этом она будет менее продолжительной. К сожалению, выбор комбинации химиопрепаратов в каждом отдельном случае диктуется особенностями онкологического заболевания (тип, стадия, размер опухоли и др.), а не желанием женщины сохранить функцию яичников, однако при сравнимых показателях общей и безрецидивной выживаемости для нескольких схем лечения есть возможность выбора менее гонадотоксичной схемы.

Хирургическое лечение также нередко оказывает отрицательный эффект на репродуктивную функцию: хирургические вмешательства при онкогинекологических заболеваниях часто не являются органосохраняющими, даже при ранних стадиях. Преждевременная менопауза и бесплодие нередко вызывают глубокие эмоциональные переживания и семейные проблемы.

Таким образом, лечение онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста зачастую

может приводить либо к стерилизации, либо к снижению овариального резерва и преждевременной менопаузе в будущем. Исход во многом зависит от возраста пациентки и ее овариального резерва до начала лечения, типа проведенной терапии, выбранных схем лечения (доз радиации и цитостатиков), а также локализации и распространенности опухоли [2]. Если пациентка потенциально заинтересована в беременности и рождении ребенка, а также в сохранении гормонопродуцирующей функции яичников, долг лечащего врача информировать ее о негативных эффектах ХТ и радиотерапии и обсудить методы возможного сохранения репродуктивной способности в виде проведения органосохраняющего хирургического лечения, выбора менее гонадотоксичной схемы ХТ, защиты яичников от эффектов ЛТ или сохранения генетического материала для последующего его использования.

Как показывают социологические исследования, не менее 75% мужчин репродуктивного возраста, обращающихся по поводу злокачественных заболеваний в специализированные учреждения, хотели бы в будущем иметь детей. Но при традиционных протоколах лечения только 20–50% пациентов, перенесших комбинированную противораковую терапию, имеют достаточные для самопроизвольного зачатия сохраненные показатели сперматогенеза через 2–3 года. Преобладающая группа пациентов сталкивается с проблемой бесплодия [3, 4]. В связи с этим в мире появляется все больше сторонников комбинировать лечение онкологического заболевания с заботой о репродуктивном будущем пациента, тем более это стало реально благодаря развитию ВРТ.

Современные ВРТ

С 1978 г., когда в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) произошло рождение первого в мире ребенка, прошло более 30 лет. В России этот срок превышает 20 лет. С тех пор достигнут значительный прогресс в области ВРТ: разработаны более совершенные методы стимуляции суперовуляции, перехода от лапароскопического забора ооцитов к трансвагинальной пункции, существенный прогресс наблюдается в технике культивирования гамет и эмбрионов, криоконсервации, генетической диагностике [5]. Значительным прорывом также явилось внедрение метода интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку — ИКСИ.

ЭКО. Оплодотворение осуществляется в лабораторных условиях, образующийся эмбрион культивируют в течение 2–4 сут и переносят в полость матки пациентки, где происходит имплантация и наступает беременность. Для проведения ЭКО необходима не одна, а несколько яйцеклеток, поэтому женщине проводится стимуляция суперовуляции, в результате которой образуется несколько зрелых фолликулов одно-

временно. С помощью трансвагинальной пункции фолликулов под ультразвуковым контролем аспирируют фолликулярную жидкость вместе с ооцитами. В день пункции получают сперму супруга или проводят пункцию, или биопсию ткани яичка, или придатка яичка, или размораживают образцы криоконсервированной спермы. Если число нормальных подвижных сперматозоидов достаточно, то производится оплодотворение *in vitro*, если сперматозоидов < 1 млн или оплодотворение невозможно, делается ИКСИ и через 12 ч оценивается факт оплодотворения. Обычно в полость матки переносят 1, 2 или 3 эмбриона.

Частота наступления беременности в расчете на одну попытку ЭКО колеблется в пределах 15–45% и зависит от возраста пациенток, числа и качества полученных эмбрионов, сопутствующей патологии, технологического уровня работы в клинике. В России уже рождено более 20 тыс. детей после ЭКО, работают более 30 клиник, в мире же насчитывается более 1 млн детей «из пробирки». Здоровье детей не отличается от зачатых естественным путем.

ИКСИ — микроманипуляционная техника, с помощью которой сперматозоид не сам проникает через оболочки яйцеклетки, а вводится в яйцеклетку, фиксированную на микроприсоске с помощью иглы-микропипетки. Механическое перфорирующее воздействие микропипетки на мембрану ооцита вызывает в клетке реакцию, соответствующую оплодотворению. Сперматозоид, попавший внутрь ооцита, подвергается всем тем же превращениям, что и проникший в яйцеклетку естественным путем. ИКСИ приводит к развитию полноценных, нормальных эмбрионов. Это хорошо освоенный и рутинный метод в подавляющем большинстве клиник ВРТ в России. Способ оплодотворения единичным сперматозоидом дал возможность забеременеть при сниженном числе сперматозоидов, недостаточном для оплодотворения яйцеклетки, в ситуации нередко развивающейся после проведения ХТ.

Стало возможным лечение бесплодия даже при отсутствии сперматозоидов в эякуляте. В этом случае они достаются из яичка или придатка яичка путем биопсии или пункции яичка, которые проводятся как открытым, так и чрескожным доступом (методы TESA, MESA, PESA и др.). Также стало возможным получение биоптатов яичка с целью их криоконсервации, последующего размораживания для ИКСИ. Этот метод также применяется для оплодотворения размороженных зрелых ооцитов. ИКСИ позволяет забеременеть и в совсем новых для репродукции ситуациях, например при злокачественных онкологических заболеваниях у мужчины или при иных тяжелых заболеваниях, даже у умирающих. К примеру, после автокатастрофы у пациента в состоянии комы, находящегося на искусственной вентиляции легких и имеющего неблагоприятный прогноз, производится аспирация сперматозоидов из

яичка (TESA) и ИКСИ ооцитов супруги, в результате чего наступает беременность.

Криоконсервация в ВРТ сегодня применяется практически для любых видов биологических материалов — спермы, ооцитов, ткани яичников и яичек, эмбрионов. Криоконсервация спермы в жидком азоте давно на вооружении клиник лечения бесплодия. Криоконсервированная сперма может храниться десятилетиями. Появление ИКСИ сделало целесообразным проводить криоконсервацию биоптатов яичка с тем, чтобы можно было в дальнейшем использовать содержащиеся в биоптате единичные сперматозоиды. В большинстве клиник ВРТ широко и рутинно применяется криоконсервация эмбрионов в случае получения их достаточного количества. После размораживания выживают около 80% эмбрионов, а частота наступления беременности после их переноса хотя и ниже, чем после переноса свежих, но достаточно высокая (15–20%).

Криоконсервация ткани яичка — хорошо освоенный метод, но применяется редко из-за низкой обращаемости и возможности успешной криоконсервации спермы. В то же время при необходимости может быть проведена криоконсервация ткани мужской гонады, например у онкологических пациентов. После разморозки выделяются сперматозоиды и проводится ИКСИ [6,7].

Криоконсервация эмбрионов в настоящее время хорошо отработанная методика, успешно применяемая во многих клиниках ЭКО для сохранения «лишних» эмбрионов, остающихся после их переноса в программу ЭКО. В последующем, если беременность не наступит, эти эмбрионы могут быть разморожены и перенесены в полость матки. Эффективность переноса размороженных эмбрионов на 25–30% ниже, чем у не прошедших заморозку. В отсутствие противопоказаний к стимуляции овуляции у онкологических пациенток обсуждается целесообразность заблаговременной криоконсервации эмбрионов до начала ХТ. В одном цикле стимуляции овуляции может быть заморожено около 5–10 эмбрионов. Недостатком метода криоконсервации эмбрионов у онкологических пациентов следует признать необходимость иметь постоянного партнера или супруга и его согласие на криоконсервацию, а также необходимость проведения медикаментозной стимуляции яичников для получения нескольких ооцитов, что может быть противопоказано при некоторых гормонозависимых или просто быстро развивающихся опухолях. Консервация достаточного числа эмбрионов (10–20) также требует иногда 2 или 3 циклов стимуляции овуляции, что занимает 2–3 мес и отодвигает начало противоопухолевой терапии. В то же время криоконсервация эмбрионов — на сегодняшний день единственный хорошо отработанный и доступный метод сохранения генетического материала при онкологических заболеваниях у женщин.

Криоконсервация зрелых ооцитов. Уже накоплен значительный опыт успешного получения зрелых жизнеспособных ооцитов и наступления беременности после размораживания. Зрелыми называются ооциты, прошедшие первое деление мейоза и способные к оплодотворению. Они образуются в доминантных фолликулах в перiovуляторный период. Разрабатываются методы созревания ооцитов *in vitro* (IVM). Имеются значительные трудности в криоконсервации зрелых яйцеклеток. Это связано с большой чувствительностью яйцеклетки к температурному и осмотическому шоку, происходящему при размораживании. Кроме того, получение большого числа зрелых ооцитов требует проведения стимуляции суперовуляции и последующей пункции зрелых фолликулов, что сопровождается повышением уровня эстрогенов, андрогенов в крови, нежелательным при гормонозависимых онкологических состояниях. Получение зрелых ооцитов возможно только у взрослых больных постпубертатного возраста. Криоконсервация достаточного числа ооцитов (20–30) требует иногда 2 или 3 циклов стимуляции овуляции, что занимает 2–3 мес и отодвигает начало противоопухолевой терапии.

Криоконсервация ткани яичника или незрелых ооцитов считается относительно недавно разработанной технологией в области репродукции человека, и основная цель ее применения — сохранение овариальной ткани у молодых женщин, а также у девочек, проходящих противоопухолевую терапию без необходимости вызывать искусственные циклы суперовуляции. Несмотря на простоту метода, его очень низкая эффективность пока не позволяет использовать его клинически в большинстве случаев. При том, что процедура криоконсервации и разморозки ткани яичника хорошо отработана, незрелые ооциты плохо удается стимулировать для прохождения обязательных этапов дозревания (IVM), необходимых для оплодотворения. Альтернативной технологией представляется **аутоотрансплантация**, т.е. пересадка ткани яичника обратно пациентке: обратно в яичники (**ортотопическая**), где фолликулы будут развиваться и возможна беременность естественным путем, а также подсадка ткани яичника в другой орган (**гетеротопическая аутоотрансплантация**). Обаими способами уже были получены развивающиеся эмбрионы. Еще один вариант достижения зрелости фолликулов — ксенотрансплантация, т.е. перенос размороженной яичниковой ткани животному [8].

Технология **криоконсервации ооцитов** значительно более сложна, чем спермы и эмбрионов, но постепенно осваивается клиническими центрами за рубежом и в России.

Преимплантационная генетическая диагностика

На ранней стадии развития эмбриона, еще до имплантации, когда он культивируется в пробирке и имеет

от 4 до 16 клеток, можно произвести микроманипуляцию и взять 1–2 клетки (бластомера) для генетического исследования. Качественно проведенная манипуляция не влияет на дальнейшее развитие эмбриона, так как все бластомеры полипотентны и недифференцированы. Затем после проведенного генетического исследования можно отобрать для переноса в полость матки только эмбрионы, не несущие генетических отклонений или наследственных заболеваний. Носительство некоторых известных генетических мутаций значительно повышает риск развития некоторых онкологических заболеваний, в частности рака яичников (мутации генов BRCA1/2 и генов в рамках синдрома Линча-2), рака молочной железы (BRCA1/2), рака матки (синдром Линча-2) и некоторых других. Мутации гена p53 вызывают предрасположенность к «семейным» злокачественным заболеваниям желудочно-кишечного тракта, ретинобластоме, опухолям нервной системы и др. По мужской линии может передаваться риск развития рака яичка. При проведении процедуры ЭКО получают не 1, а несколько эмбрионов, от каждого можно взять по 1 единственному бластомеру и проанализировать каждый на предмет носительства одной из известных мутаций. Если мутация присутствует, эмбрион не подсаживают, если мутации не обнаруживается, эмбрион используют для переноса в матку. Кроме бластомеров, для преимплантационной генетической диагностики могут использоваться полярные тела ооцита, но они несут информацию только о наследственности со стороны яйцеклетки (матери). Для генетических исследований могут применяться методы флюоресцентной *in situ* гибридизации или полимеразной цепной реакции. Наложены и рутинно применяются методы исследования аномалии числа и структуры любых хромосом, а также генных мутаций нескольких сотен наиболее изученных наследственных заболеваний. Сегодня в России работают несколько центров, успешно применяющих преимплантационную генетическую диагностику. В связи с недавним началом широкого использования данной методики на сегодняшний день пока отсутствуют данные относительно отдаленных результатов, но генетические исследования обнадеживают.

Донация ооцитов и спермы, суррогатное материнство

При отсутствии собственных ооцитов беременность может быть получена путем переноса в матку эмбрионов, полученных при ЭКО сперматозоидами супруга яйцеклеток женщины-донора. Донорами яйцеклеток могут быть профессиональные доноры или пациентки программы ЭКО, согласившиеся на использовании части своих клеток для другой пары. Созданные во многих крупных клиниках ВРТ банки криоконсервированной спермы позволяют сделать искусственную инсеминацию спермой донора при невозможности использовать гаметы супруга. При отсут-

ствии условий для вынашивания (отсутствие матки, врожденные аномалии развития матки, противопоказания к беременности) возможен перенос эмбрионов супружеской пары в матку женщины-добровольца и последующее «заместительное» вынашивание и роды. После рождения ребенок усыновляется супружеской парой. В связи с программами суррогатного материнства может возникать целый ряд этических, эмоциональных и юридических сложностей, поэтому пациентки и супружеские пары, допускающие возможность использования программы суррогатного материнства, должны быть оповещены о возможных проблемах, а документация требует грамотного юридического оформления.

Основная стратегия репродуктивной помощи онкологическим пациентам до противоопухолевого лечения заключается в тезисе «Замораживаем все, что можно заморозить». Методы криоконсервации позволяют в будущем иметь генетически родное потомство без применения донорских гамет. Другая важная стратегия предполагает проведение максимально щадящей для репродуктивных органов терапии без уменьшения минимально необходимого объема хирургического, химио- и радиотерапевтического лечения. Некоторые методы криоконсервации позволяют эффективно сохранять клетки, но в настоящее время еще не отработаны методы дальнейшей работы с размороженным материалом. Для таких ситуаций стратегия заключена в тезисе: «Криоконсервируем все в надежде, что к тому моменту, когда придется размораживать, технология позволит добиться положительного результата». Такой подход не дает гарантий, но оставляет надежду. Основная стратегия помощи пациентам, уже перенесшим лечение онкологических заболеваний и не воспользовавшимся методами криоконсервации, заключается в привлечении донорских яйцеклеток, сперматозоидов, эмбрионов или суррогатных матерей.

Прогресс как онкологии, так и репродуктивной медицины привел к тому, что, с одной стороны, появилась проблема сохранения репродуктивной функции у пациентов и пациенток, проходящих лечение

по поводу онкологических заболеваний различных локализаций и стадий, а с другой — появились широкие возможности в рамках ВРТ. Бурно развиваются перспективные методы генетической диагностики, криоконсервации ооцитов и овариальной ткани, репродуктивная трансплантология. Более того, в мировой литературе имеется множество данных и накоплен опыт, свидетельствующий о безопасности и адекватности органосохраняющих операций у некоторых категорий онкологических больных, поэтому ознакомление специалистов с этими новыми концепциями сможет привести к их более бережному подходу к репродуктивным органам во время онкологических операций. Информирование пациента о риске потери репродуктивной функции в результате лечения онкологического процесса представляется задачей врачей всех специальностей, сталкивающихся с онкологическими больными. Только тесная кооперация врачей смежных специальностей может привести к реализации эффективных программ сохранения возможности продолжения рода и предупреждения развития наследуемых онкологических заболеваний. Кроме таких ситуаций, как интактность репродуктивных органов, инкурабельность заболевания, нежелание в будущем иметь детей или дополнительный значительный риск для здоровья, пациенты должны быть хорошо информированы о возможности сохранить возможность иметь детей и даже избавить их от груза генетической онконаследственности, что, безусловно, улучшит моральное состояние и поможет больным преодолеть травму, связанную с диагнозом рака. Технологии криоконсервации спермы, ооцитов, эмбрионов уже активно применяются, другие методики (криоконсервация, размораживание и использование тканей яичников и яичек) находятся на стадии экспериментов, однако в век бурного развития медицинской науки и современных технологий можно надеяться на скорейшее решение этих актуальных вопросов, что приведет к еще более впечатляющим результатам лечения больных, желающих сохранить репродуктивную функцию [1, 9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В., Жордания К.И., Белобородов С.Ф. Сохранение репродуктивной функции у онкологических больных. Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. акад. РАН и РАМН, проф. М.И. Давыдова, М.: ООО «РЛС - 2004»; с. 931—7.
2. Green D.M., Kawashima T., Stovall M. et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2010;28(2):332—9.
3. Gosden R.G. Fertility preservation: definition, history, and prospect. Semin Reprod Med 2009;27(6):433—7.
4. Gurgan T., Salman C., Demirel A. Pregnancy and assisted reproduction techniques in men and women after cancer treatment. Placenta 2008;29 (Suppl B):152—9.
5. Georgescu E.S., Goldberg J.M., du Plessis S.S., Agarwal A. Present and future fertility preservation strategies for female cancer patients. Obstet Gynecol Surv 2008;63(11):725—32.
6. Bing Y., Ouellette R.J. Fertilization in vitro. Methods Mol Biol 2009;550:251—66.
7. Crawshaw M.A., Glaser A., Hale J., Sloper P. Male and female experiences of having fertility matters raised alongside a cancer diagnosis during the teenage and young adult years. Eur J Cancer Care (Engl) 2009;18(4):381—90.
8. Ata Baris, Ri-Cheng Chian, Seang Lin Tan. Cryopreservation of oocytes and embryos for fertility preservation for female cancer patients. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010;24(1):101—12.
9. West E.R., Zelinski M.B., Kondapalli L.A. et al. Preserving female fertility following cancer treatment: current options and future possibilities. Pediatr Blood Cancer 2009;53(2):289—95.

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Опухоли женской репродуктивной системы», следует руководствоваться следующими правилами.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (компакт-диск или дискета) с распечаткой на бумаге формата А4 в двух экземплярах (таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, резюме — на отдельных листах).

Шрифт — Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, город.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья — не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики — не более 5 страниц; обзор литературы — не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений. Объем резюме — не более 1/3 машинописной страницы с указанием **ключевых слов**.

4. Иллюстративный материал.

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы — четкими.

- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0—10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.

- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными 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 подрисуночной подписи.

- Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

- Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом 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 ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» — в английском тексте).

- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

- При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20—25 источников, в обзорах литературы — не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

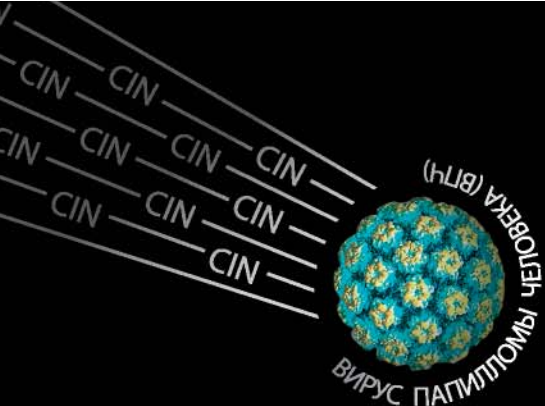
Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по электронной почте на адрес редакции: redactor@abvpress.ru с обязательным указанием названия журнала.



Промисан

снижает риск развития рака шейки матки
у инфицированных ВПЧ женщин

-  нормализует гормональный фон
-  восстанавливает противоопухолевую защиту организма
-  блокирует выработку онкобелков E6 и E7
-  этиотропно воздействует на ВПЧ-инфекцию

Рекомендуемый курс:

2 капсулы 2 раза в день в течение 6 месяцев

Телефон горячей линии:

8-800-555-8-800

(Звонки по России бесплатно)

Информация в интернете:

www.mirax-pharma.ru

www.promisan.ru

Производитель: ЗАО «МираксБиоФарма».

121059, г. Москва, ул. Брянская, д. 5,

тел.: +7 (495) 721-2058.

Адрес производителя:

141401, Московская область, г. Химки,

ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1.



Не является лекарственным средством. На правах рекламы
Регистрационное удостоверение: Промисан-77.99.23.3.У.1450.3.07 от 06.03.2007

