

ОПЛАТ

# ЖЕНСКОЙ

## РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

1-2'09

ОДНОЭТАПНАЯ  
РЕКОНСТРУКЦИЯ  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
МАСТОПАТИЯ —  
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД  
НА ПРОБЛЕМУ

РАК И БЕРЕМЕННОСТЬ —  
ЭТО РЕАЛЬНОСТЬ?

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ РАК  
И НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ.  
ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ

Жизнь прекрасна, спасибо!

Дорогой Доктор,  
жизнь стала так  
прекрасна, когда всё у меня  
наладилось. Огромное  
спасибо, что дали мне  
возможность справиться  
с раком груди.



RU.DOC. 09.03.02.

Каждое  
МГНОВЕНИЕ ЖИЗНИ  
бесценно...

**ТАКСОТЕР**<sup>®</sup>  
ДОЦЕТАКСЕЛ

Время **жить**

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).  
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.  
Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.  
[www.sanofi-aventis.ru](http://www.sanofi-aventis.ru)

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

**sanofi aventis**

Главное – здоровье

адьювантная терапия рака молочной железы



# Сохраняя краски жизни

При гормоноположительном  
раке молочной железы у женщин  
с сохраненной менструальной функцией

**Золадекс® 3,6 мг** – Доказанная эффективность  
гозерелин  
в терапии пациентов

# ИНДИНОЛ®

УСТРАНИ ПРИЧИНУ МАСТОПАТИИ, А НЕ ТОЛЬКО СИМПТОМЫ



- Длительный и стойкий эффект уже после одного курса применения
- Доказанная эффективность и безопасность при длительном приеме

ПРИМЕНЯЛИ БОЛЕЕ 70 000 ЖЕНЩИН

Не является лекарственным средством.

Номер регистрационного удостоверения: № 77.99.23.3.У1451.3.07 от 06.03.2007 г.

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



**ЗАО «МираксФарма»**

121059, Москва, ул. Брянская, д. 5

Тел.: +7 (495) 721 20 58

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

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

E-mail: [ph-m@mirax-pharma.ru](mailto:ph-m@mirax-pharma.ru)

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

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

1-2'08

# ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

## МАММОЛОГИЯ / ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

**Заместители главного редактора:**

*проф., д.м.н. И.В. Высоцкая,*

*проф., д.м.н. В.А. Хайленко, проф., д.м.н. Н.И. Рожкова*

**Ответственный секретарь:**

*д.м.н. А.Д. Зикиряходжаев*

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

*проф., д.м.н. В.И. Борисов (Москва)*

*проф., д.м.н. Л.М. Бурдина (Москва)*

*к.м.н. Я.В. Вишневская (Москва)*

*к.м.н. Л.Г. Жукова (Москва)*

*к.м.н. В.Г. Иванов (С.-Петербург)*

*проф., д.м.н. С.В. Козлов (Самара)*

*проф., д.м.н. Д.В. Комов (Москва)*

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

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

*к.м.н. Е.Г. Пинхосевич (Москва)*

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

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

*проф., д.м.н. С.И. Ткачев (Москва)*

*проф., д.м.н. Н.Н. Тупицын (Москва)*

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

*проф., д.м.н. Р.Ш. Хасанов (Казань)*

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

**Заместители главного редактора:**

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

**Ответственный секретарь:**

*д.м.н. Ю.Г. Паяниди*

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

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

*проф., д.м.н. Л.А. Ашрафян (Москва)*

*проф., д.м.н. В.В. Баринин (Москва)*

*проф., д.м.н. А.М. Гарин (Москва)*

*проф., д.м.н. А.Н. Грицай (Москва)*

*д.м.н. Л.Ф. Гуляева (Новосибирск)*

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

*проф., д.м.н. Л.А. Коломиец (Томск)*

*д.м.н. С.Э. Красильников (Новосибирск)*

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

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

*к.м.н. Т.А. Максименко (Барнаул)*

*проф., д.м.н. С.Я. Максимов (С.-Петербург)*

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

*проф., д.м.н. В.А. Титова (Москва)*

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

*проф. А.Ф. Урманчеева (С.-Петербург)*

### Зарубежные редакторы

*проф., д.м.н. Х.Ф. Багирова (Азербайджан)*

*проф., д.м.н. В.И. Рятсеп (Эстония)*

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

### Адрес редакции:

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

НИИ канцерогенеза, 3-й этаж,

офис «АБВ-пресс»

тел./факс: (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvgrp.ru

Статьи направлять по адресу:

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

проф. Летягину В.П.

e-mail: azizz@mail.ru

Заведующая редакцией Е.В. Колесникова

Редактор Н.В. Черножукова

Корректор А.Ф. Матвейчук

Дизайн и верстка А.В. Амаспор

Служба подписки и распространения С.А. Горбунова

abv@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе

по надзору за соблюдением законодательства

в сфере массовых коммуникаций

и охране культурного наследия

9 июня 2005 г. ПИ № ФС 77 – 21305

При перепечатке материалов ссылка

на журнал «Опухоли женской

репродуктивной системы» обязательна

ISSN 1994—4098. Опухоли женской

репродуктивной системы. 2009.

№ 1—2. 1—120.

© ООО «АБВ-пресс», 2009

Подписной индекс в каталогах:

«Почта России» — 12286

«Пресса России» — 42166

Отпечатано в типографии ЗАО «Д-графикс»

Тираж 2000 экз.

# СОДЕРЖАНИЕ

## МАММОЛОГИЯ

### Актуальная тема

*Н.Р. Федянина, В.А. Соболевский, О.В. Крохина, Ю.С. Егоров, Э.М. Никитина*

**Возможности одноступенчатой реконструкции молочной железы экспандер-эндопротезом Беккера . . . . . 6**

### Проблема

*С.Б. Запирова, А.М. Берщанская, Н.Л. Чазова, Н.И. Рожкова*

**Современная классификация и особенности**

**клинико-рентгеносонопатоморфологических проявлений различных форм мастопатий . . . . . 10**

*Н.Р. Молодикова, М.И. Нечушкин, В.А. Уйманов, А.В. Триголосов, М.В. Черных, Н.В. Бекузарова*

**Прогностические факторы развития местного рецидива**

**после органосохраняющего лечения ранних стадий рака молочной железы. Состояние проблемы . . . . . 16**

### Диагностика опухолей молочной железы

*А.И. Шведавченко, И.В. Высоцкая, О.С. Михайленко, Г.В. Мартынова, Е.А. Ким*

**Некоторые аспекты анатомии подмышечных лимфатических узлов . . . . . 21**

### Лечение опухолей молочной железы

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

**Опыт лечения больных местно-распространенным раком молочной железы . . . . . 27**

*М.Б. Козлова, Е.М. Франциянц, Г.А. Неродо, Р.Н. Салатов,*

*Р.Г. Луганская, И.П. Сидоренко, М.В. Кашубина*

**Особенности гормонального профиля у больных первичным раком**

**молочной железы и с рецидивом заболевания и их роль в эффективности химиотерапии . . . . . 29**

### Фармакотерапия

*М. Baum, A. Hackshaw, J. Houghton, L.E. Rutqvist,*

*T. Fornander, B. Nordenskjold, A. Nicolucci, R. Sainsburya*

**Адьювантная терапия гозерелином рака молочной железы**

**на ранних стадиях у пациенток в пременопаузе: результаты программы ZIPP . . . . . 34**

*Л.В. Болотина*

**Зомета в комплексном лечении генерализованного рака молочной железы: клиническое наблюдение . . . . 41**

*И.В. Высоцкая*

**Современные возможности терапии фиброзно-кистозной болезни . . . . . 44**

*М.Б. Стенина*

**Таксотер: новые данные (обзор сообщений, представленных**

**на 31-м ежегодном симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио, США) . . . . . 46**

*И.Ж. Диель, А. Джашке, Е.Ф. Соломайер, С. Голан, Г. Бастерт, С. Сон, Ф. Шуетиц*

**Улучшение общей выживаемости больных первичным раком молочной железы**

**с микрометастазами в костный мозг благодаря применению клодроната в адьювантном режиме . . . . . 53**

## ГИНЕКОЛОГИЯ

### Проблема

## С О Н Т Е Н Т С

<i>Л.Н. Любченко, Н.И. Поспехова, А.А. Пароконная, А.А. Лушникова, Е.М. Чевкина</i>	
<b>Рак молочной железы и/или яичников в составе наследственного онкологического синдрома . . . . .</b>	<b>59</b>
<i>Б.О. Толокнов, Е.Г. Славина, З.Г. Кадагидзе, К.П. Лактионов, Е.Е. Махова, А.И. Черткова, И.В. Маркина</i>	
<b>Иммунный статус у пациенток с трофобластической болезнью . . . . .</b>	<b>63</b>
<i>А.А. Пароконная, М.И. Нечушкин, Л.Н. Любченко, Е.Б. Кампова-Полевая</i>	
<b>Беременность у женщин, перенесших рак молочной железы . . . . .</b>	<b>67</b>
<i>В.А. Пушкарев, В.А. Кулавский, Т.В. Викторова, Г.М. Исхакова, Е.В. Кулавский</i>	
<b>Генетические аспекты рака эндометрия . . . . .</b>	<b>72</b>
<b>Диагностика опухолей репродуктивной системы</b>	
<i>Е.М. Аксель</i>	
<b>Статистика злокачественных новообразований женских половых органов . . . . .</b>	<b>76</b>
<b>Лечение опухолей репродуктивной системы</b>	
<i>И.Ю. Давыдова, В.В. Кузнецов, А.И. Карселадзе, О.Н. Стрельцова, В.М. Нечушкина, К.Ю. Морхов, Л.А. Мещерякова</i>	
<b>Органосохраняющие операции в лечении незрелой тератомы яичника . . . . .</b>	<b>81</b>
<i>Н.Е. Кушлинский, М.М. Высоцкий, Е.К. Дворова</i>	
<b>Доказательная зависимость между уровнями интерлейкина-6, сосудистого эндотелиального фактора роста, sFas, FasL и эндостатина у больных с новообразованиями яичников . . . . .</b>	<b>85</b>
<i>Л.Н. Шевченко, В.А. Титова, Ю.М. Крейнина, А.Н. Шипилова</i>	
<b>Опыт применения локальной лазерной гипертермии в многокомпонентном лечении местно-распространенных и рецидивных опухолей женской половой системы . . . . .</b>	<b>90</b>
<i>Л.Т. Мамедова, В.В. Кузнецов, Э.К. Танривердиева</i>	
<b>Методики хирургического, комбинированного и лучевого лечения рака шейки матки у женщин пожилого и старческого возраста. . . . .</b>	<b>96</b>
<i>Ю.С. Сидоренко, Г.А. Неродо, А.П. Меньшенина, Л.Ю. Голотина, Н.Д. Ушакова</i>	
<b>Опыт применения внутрибрюшинной химиотерапии с использованием асцитической жидкости в качестве растворителя химиопрепаратов при лечении рака яичников. . . . .</b>	<b>98</b>
<i>Н.В. Бочкарева, Л.А. Коломиец, И.В. Кондакова, А.Б. Мунтян, С.Л. Стуканов</i>	
<b>Оценка риска развития рака эндометрия у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки в различные возрастные периоды. . . . .</b>	<b>102</b>
<b>Новые технологии</b>	
<i>М.В. Киселёва, Е.В. Абакушина, А.Ф. Цыб</i>	
<b>Вспомогательные репродуктивные технологии в сохранении репродуктивной функции онкологических больных . . . . .</b>	<b>108</b>
<i>В.П. Козаченко, Г.З. Чкадуа, К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди</i>	
<b>Иммунопрофилактика рака шейки матки. . . . .</b>	<b>112</b>
<b>АННОТАЦИИ СТАТЕЙ . . . . .</b>	<b>116</b>

## ВОЗМОЖНОСТИ ОДНОЭТАПНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЭКСПАНДЕР-ЭНДОПРОТЕЗОМ БЕККЕРА

Н.Р. Федянина, В.А. Соболевский, О.В. Крохина, Ю.С. Егоров, Э.М. Никитина

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

### CAPABILITIES OF ONE-STAGE BREAST REPAIR WITH A BECKER EXPANDING ENDOPROSTHESIS

*N.R. Fedyanina, V.A. Sobolevsky, O.V. Krokhina, Yu.S. Yegorov, E.M. Nikitina*  
*N.N. Blokhin Russian Cancer Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*Organ-preserving surgical interventions can be performed owing to improved drug and radiation therapy methods. When radical resection is contraindicated, radical mastectomy is carried out, which is a serious psychological trauma to a woman.*

*In this connection, plastic reparative surgery for breast malignancies is growing in importance. An operation using silicone implants is technically much simpler and less traumatic to patients; therefore one-stage repair with a Becker expanding endoprosthesis both alone and that in combination with displaced flaps occupy a highly important place.*

**Key words:** breast, reconstruction, endoprosthesis

Рак молочной железы (РМЖ) остается самой распространенной злокачественной опухолью среди женщин в возрастной группе от 40 до 69 лет в различных странах. В России, как и в большинстве стран мира, отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности от РМЖ. В 2006 г. прирост абсолютного числа вновь выявленных больных РМЖ в России составил 11,1%. Стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ в России — 41,7 на 100 тыс. женщин.

Показатель смертности достиг 22 409 пациенток в 2006 г. при удельном весе в структуре смертности 17,1% [1].

Благодаря совершенствованию методов лечения РМЖ появилась возможность выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств. В случае когда выполнение радикальной резекции противопоказано, пациентке производится радикальная мастэктомия (РМЭ), что является для женщины серьезной психологической травмой, особенно в группе больных молодого возраста. Около 15% женщин переносят РМЭ в возрасте моложе 40 лет. В связи с этим возрастает значение реконструктивно-пластических операций при злокачественных новообразованиях молочной железы.

По данным IPRAS (International confederation for Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery), собственные ткани являются оптимальным материалом для реконструкции, так как по консистенции наиболее близки к ткани молочной железы, позволяют воссоздать ее естественный контур и субмаммарную складку [2]. Наряду с явными преимуществами реконструкция собственными тканями не лишена недос-

татков: дополнительный рубец в донорской зоне, длительное по сравнению с эндопротезированием время оперативного вмешательства и послеоперационной реабилитации больных. Несмотря на приоритет собственных тканей, 80% реконструкций молочной железы выполняются с применением эндопротезов. Этот метод имеет ряд преимуществ: проще в техническом плане, менее травматичен, короче срок послеоперационной реабилитации.

Ранее в большинстве случаев эндопротезирование проводилось в 2 этапа. I этап заключался в выполнении РМЭ с помещением под большую грудную мышцу тканевого экспандера. В течение нескольких месяцев производилось растяжение экспандера и окружающих тканей. Во время II этапа осуществлялась замена экспандера на эндопротез. В 1984 г. Н. Becker [3] совместно с корпорацией «Mentor» разработал так называемый экспандер-эндопротез Беккера. Данная разработка представляет собой эндопротез, состоящий из 2 камер, одна из которых заполнена гелем, а другая предназначена для заполнения ее солевым раствором через выводной порт. Преимуществом метода является возможность реконструировать молочную железу в один этап путем помещения эндопротеза в сформированное ложе и последующего растяжения внутреннего резервуара солевым раствором до необходимого размера. Различают 3 варианта экспандер-эндопротеза Беккера:

- солевой;
- 25% геля и 75% солевого раствора;
- 50% геля и 50% солевого раствора.

На рис. 1 представлен внешний вид экспандер-эндопротеза Беккера.

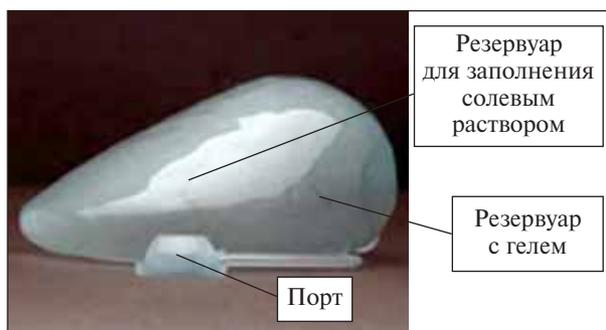
Экспандер-эндопротез Беккера позволяет выполнить как одномоментную, так и отсроченную реконструкцию молочной железы.

В отделении реконструктивной и сосудистой хирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 2005 г. выполнено 136 отсроченных и одномоментных реконструкций молочной железы в комплексном лечении РМЖ. Из них с использованием экспандер-эндопротеза Беккера — 17 операций (12 одномоментных, 5 отсроченных). В 9 случаях проведены комбинированные реконструкции экспандер-эндопротезом Беккера + торакодорсальный (ТД) лоскут (4 одномоментно, 5 отсроченно). У большинства пациенток достигнуты хорошие эстетические результаты. Для достижения симметрии молочных желез в 2 случаях отсроченной реконструкции (1 — экспандер-эндопротезом Беккера и 1 — экспандер-эндопротезом Беккера + ТД-лоскут) осуществлялась редуцирующая маммопластика с противоположной стороны.

На рис. 2, 3 представлены фотографии пациентки К., 47 лет, которой выполнена отсроченная реконструкция правой молочной железы экспандер-эндопротезом Беккера.

На основании данных литературы [4] и собственного опыта можно заключить, что проведенная ранее или планируемая лучевая терапия (ЛТ) как этап лечения значительно ухудшает эстетический результат реконструктивной операции. Это связано не только с трудностью растяжения облученной кожи, но и с повышенным риском развития капсулярной контрактуры, экстррузии имплантата, инфекционных осложнений. После проведенной ЛТ можно столкнуться с проблемой неравномерного растяжения кожи из-за ее фиброза. При большом объеме молочной железы это может потребовать дополнительных хирургических вмешательств для достижения симметрии и формирования субмаммарной складки.

На рис. 4 представлена фотография больной Е., 35 лет, выполненная после РМЭ слева



**Рис. 1.** Внешний вид экспандер-эндопротеза Беккера

с сохранением грудных мышц, адьювантной ХТ и ЛТ. На рис. 5 — вид больной после установки тканевого экспандера. После достижения максимального объема экспандера видна асимметрия молочных желез из-за разницы в растяжении кожи над послеоперационным рубцом и в зоне воздействия ЛТ. Вторым этапом проведена замена тканевого экспандера на экспандер-эндопротез Беккера, что позволило опустить субмаммарную складку и добиться дополнительного растяжения кожи у нижнего полюса (рис. 6).

Для достижения симметрии при реконструкции молочных желез большого размера требуется коррекция второй молочной железы — как правило, ее редукция. При значительном дефиците тканей в области реконструкции либо для дополнительного укрытия имплантата используются перемещенные лоскуты: TRAM-лоскут (Transverse Rectus Abdominis Muscle — лоскут с передней стенки живота), ТД-лоскут. Это обеспечивает не только надежность сформированного «кармана», но и при необходимости дополнительный объем.

На рис. 7 фотография пациентки О., 55 лет, после РМЭ справа с сохранением грудных мышц, адьювантной ЛТ и эндокринотерапии в 2001 г. На рис. 8 — та же больная после рекон-



**Рис. 2.** Больная К., 47 лет. Состояние после РМЭ справа с сохранением грудных мышц, адьювантной химиотерапии (ХТ) в 2006 г.



**Рис. 3.** Та же больная после отсроченной реконструкции экспандер-эндопротезом Беккера



**Рис. 4.** Больная Е., 35 лет, после РМЭ слева с сохранением грудных мышц, адьювантной ХТ и ЛТ



**Рис. 5.** Та же больная после реконструкции тканевым экспандером (экспандер растянут)



**Рис. 6.** Пациентка после замены тканевого экспандера на экспандер-эндопротез Беккера



**Рис. 7.** Больная О., 55 лет, после РМЭ справа с сохранением грудных мышц, адьювантной ЛТ и эндокриноterapiи

струкции экспандер-эндопротезом Беккера с ТД-лоскутом и редукционной маммопластики слева.

Наилучших эстетических результатов можно добиться при выполнении РМЭ с частичным сохранением кожи с одномоментной реконструкцией. Это позволяет сохранить субмаммарную складку и обеспечить локализацию рубцов в эстетически незначимой области.

На рис. 9 фото больной П., 21 год, выполненное до операции. На рис. 10 та же больная на 12-е сутки после РМЭ слева с сохранением кожи с одномоментной реконструкцией экспандер-эндопротезом Беккера.

По мнению разных авторов, при реконструкции молочной железы экспандер-эндопротезом Беккера возможно развитие следующих осложнений.

**1. Гематома.** По данным исследований S.K. Al-Ghazal и соавт. и R.A.M. Al-Mufti и соавт. [5, 6], это осложнение наблюдается менее чем в 1% случаев. Гематома может привести к капсулярной контрактуре и инфекции.

**2. Ишемия и некроз кожных лоскутов.** В исследованиях S.S. Kroll и R.E. Mansel и соавт. [7, 8]

сообщается о развитии ишемии в течение 1-й недели послеоперационного периода. Чаще это происходит при одномоментных реконструкциях и наблюдается у 1—3% больных. Показано иссечение некротизированных краев и наложение вторичных швов.

**3. Инфекционные осложнения.** N.W. Yui, C.T. Khoo [9] доложили о частоте развития инфекции 0,5—2%. Гиперемия, напряжение, лихорадка появляются в первые 5 дней после операции или же спустя 5 нед. В раннем послеоперационном периоде (1-я неделя) наиболее частыми возбудителями служат *Staphylococcus aureus*, *St. epidermidis*, *St. pseudomonas*. Показаны дренирование, антибиотикотерапия. При неэффективности консервативной терапии рекомендуется удаление имплантата.

**4. Капсулярная контрактура** — наблюдается у 3—5% больных [10]. При появлении первых симптомов целесообразно перерастяжение экспандера и поддержка этого напряжения не менее 2—3 мес с последующим возвращением к рекомендуемому уровню наполнения. Это в большинстве случаев решает проблему. При наличии стойкой контрактуры требуется выполнение то-



**Рис. 8.** Та же больная после реконструкции экспандер-эндопротезом Беккера + ТД-лоскут и редукционной маммопластики слева



**Рис. 9.** Больная П., 21 год, до операции



**Рис. 10.** Та же пациентка на 12-е сутки после РМЭ с сохранением кожи с одномоментной реконструкцией экспандер-эндопротезом Беккера

## Осложнения, возникающие при операционных вмешательствах

Вариант реконструкции	Капсулярная контрактура	Инфицирование	Миграция порта	Лимфорей	Итого
РМЭ с одномоментной реконструкцией экспандер-эндопротезом Беккера	1 (3,8)	1 (3,8)	1 (3,8)		3 (11,5)
Отсроченная реконструкция экспандер-эндопротезом Беккера	1 (3,8)				1 (3,8)
РМЭ с одномоментной реконструкцией экспандер-эндопротезом Беккера + ТД-лоскут				2 (7,7)	2 (7,7)
Отсроченная реконструкция экспандер-эндопротезом Беккера + ТД-лоскут		1 (3,8)			1 (3,8)
Всего ...	2 (7,7)	2 (7,7)	1 (3,8)	2 (7,7)	7 (26,9)

**Примечание.** Представлено число больных (в скобках — процент).

тальной или субтотальной капсулотомии с заменой эндопротеза.

5. **Миграция порта** — встречается у 1% пациентов. Нивелировать данное осложнение возможно путем наружных манипуляций либо фиксации его под местным обезболиванием.

В таблице представлены типы осложнений в зависимости от выполненного оперативного вмешательства в отделении реконструктивной и сосудистой хирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

В заключение хотелось бы отметить, что одномоментные и отсроченные реконструктивные операции, выполняемые у больных РМЖ,

по-прежнему актуальны. Среди всего многообразие современных методов реконструктивно-пластической хирургии важное место занимает одноэтапный метод реконструкции экспандер-эндопротезом Беккера как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с перемещенными лоскутами. Для достижения наилучшего эстетического результата показано выполнение одномоментных реконструкций после РМЭ с частичным сохранением кожи. Проведенная ЛТ не является абсолютным противопоказанием к эндопротезированию, однако необходимо учитывать более высокий риск развития осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М.. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. М.: Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Т. 19, прил. 1.
2. Plastic and Reconstructive Surgery of the Breast. Fourth European Conference. Milano, 2007.
3. Becker H. One-stage immediate breast reconstruction with adjustable implants. Surgery of the breast, principles and art. Second edition. 2006. p. 438—50.
4. Spera S.L. et al. Staged breast reconstruction with saline-filled implants in the irradiated breast: recent trends and therapeutic implications. *Plast Reconstr Surg* 2006;105:930.
5. Al-Ghazal S.K., Blamey R.W. Subcutaneous mastectomy with implant reconstruction: cosmetic outcome and patient satisfaction. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:137—41.
6. Al-Mufti R.A.M., Berry M.G., Jenkinson A.D. et al. An audit of outcome including patient satisfaction with immediate breast reconstruction performed by breast surgeons. *Ann R Coll Surg Engl* 1998;80:173—7.
7. Kroll S.S. The early management of flap necrosis in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 893—901.
8. Mansel R.E., Horgan K., Webster D.J.T. et al. Cosmetic results of immediate breast reconstruction post-mastectomy: a follow-up study. *Br J Surg* 1986;73:813—6.
9. Yii N.W., Khoo C.T. Salvage of infected expander prosthesis in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:1087—92.
10. Mandrekas A.D., Zambacos G.J., Katsantoni P.N. Immediate and delayed breast reconstruction with permanent expanders. *Br J Plast Surg* 1995;48: 572—8.

## СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОСОНОПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ МАСТОПАТИЙ

С.Б. Запирова, А.М. Берщанская, Н.Л. Чазова, Н.И. Рожкова

Маммологический центр ФГУ РНЦР Росмедтехнологий, Москва

THE CURRENT CLASSIFICATION AND SPECIFIC FEATURES OF THE ROENTGENOSONOPATHOMORPHOLOGICAL  
MANIFESTATIONS OF DIFFERENT FORMS OF MASTOPATHIES

S.B. Zapirova, A.M. Berzhanskaya, N.L. Chazova, N.I. Rozhkova

Mammology Center, Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Technologies, Moscow

*The current diagnosis of breast diffuse and nodular dysplasias is based on the use of clinical, non-invasive and invasive X-ray, ultrasound, radionuclide diagnostic methods and pathomorphological, cytometric, and molecular biological studies. Analysis of the advantages and disadvantages of various techniques has determined the optimal tactics of an examination and indications for surgical treatment of nodular dysplasias caused by various breast diseases.*

**Key words:** mastopathy, diagnosis, classification

### Введение

В настоящее время большинство работ в клинической маммологии посвящено проблеме раннего выявления рака молочной железы (РМЖ). Многие авторы пытаются найти дифференциально-диагностические критерии, позволяющие различать на дооперационном этапе начальные проявления рака, предраковые процессы и различные формы доброкачественных новообразований, дисплазий, а также других доброкачественных заболеваний молочной железы [1—3]. Сложности диагностики обусловлены неспецифичностью клинико-рентгеносонографических проявлений как доброкачественных, так и злокачественных заболеваний молочной железы.

Основной клинический признак большинства нарушений в молочной железе — появление в ней узловых уплотнений. Наиболее часто морфологическим субстратом подобных уплотнений является нарушение соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов, обусловленное широким спектром гормональных пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы [4—6].

Согласно формулировке МКБ-10 ВОЗ, этот комплекс процессов обозначается термином «доброкачественная дисплазия молочной железы» (N.60) и имеет множество синонимов: кистозная мастопатия, фиброзно-кистозная болезнь, фиброаденоматоз, болезнь Реклю, болезнь Шиммельбуша и др., большинство из которых имеет лишь историческое значение. В нашей стране наиболее распространены термины «фиброзно-кистозная мастопатия» и «фиброзно-кистозная болезнь», термин «дисплазия молочных желез» не получил широкого распростране-

ния из-за сходства с другим, более узким понятием «дисплазия эпителия».

Доброкачественная дисплазия занимает одно из центральных мест в маммологии как потенциальный источник РМЖ.

**Цель исследования** — совершенствование комплексной дооперационной дифференциальной диагностики доброкачественных дисплазий молочной железы.

### Задачи исследования

1. Разработать симптомокомплексы, характерные для различных вариантов доброкачественных дисплазий молочной железы, на основе современных клинико-рентгеносонопоморфологических методов исследования в зависимости от результатов динамического наблюдения, сопоставления данных лучевых исследований со структурой ткани молочной железы.

2. Разработать показания к хирургическому лечению на основе анализа эффективности различных диагностических методов в распознавании диффузных и узловых мастопатий и других проявлений дисплазий молочных желез.

### Материалы и методы

Обследование проводилось с помощью комплекса методов — клинического, неинвазивного и инвазивного рентгенологического, традиционного сонографического исследования и цветового доплеровского картирования, радионуклидного, цитологического и гистологического исследования с применением новейших технологий молекулярной биологии.

Проанализированы результаты обследования 1365 женщин в возрасте от 19 до 76 лет с различными формами диффузных и локальных мастопатий, наблюдавшихся в РНЦР за последние 15 лет.

### Результаты

На основании данных клинико-рентгеносонографического обследования были выделены различные формы доброкачественной дисплазии: диффузная перестройка структуры молочной железы (63%); диффузно-узловая (8,1%), когда на фоне диффузной перестройки структуры выявлялось множество уплотнений, чаще с обеих сторон, и локальная, или узловая (28,9%), когда имелся один участок уплотнения.

#### ДИФФУЗНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА

В синдром диффузных изменений (диффузные мастопатии) входят многообразные изменения ткани молочных желез, в основе которых лежат эндокринные нарушения, в связи с чем их еще называют дисгормональными перестройками, дисгормональными гиперплазиями, дисгормональными пролиферативными процессами.

При морфологическом исследовании может наблюдаться весь спектр склеротических, кистозных, пролиферативных и гиперпластических процессов — от доброкачественных до атипических.

Выделяют множество форм мастопатий, с чем связано большое число их классификаций. Вместе с тем многообразие вариантов и форм мастопатий не соответствует относительно ограниченному числу диагностических и лечебных алгоритмов.

На маммограммах степень выраженности диффузной перестройки условно определяется соотношением соединительнотканного компонента, железистых комплексов и жирового фона. При нерезко выраженной мастопатии жировая ткань преобладает над паренхимой железы; при мастопатии средней степени выраженности жировая ткань и плотные структуры, формирующие молочную железу, находятся приблизительно в равных соотношениях; выраженная степень мастопатии представлена в основном соединительнотканными и железистыми структурами, жировой ткани мало.

Разделение мастопатий по степени выраженности процесса имеет значение для дифференциальной диагностики и выбора оптимальных сроков повторных исследований.

#### Основные клинико-рентгенологические формы диффузной мастопатии

*Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз)*

Аденоз — состояние, пограничное между нормой и патологией у молодых женщин. Наблюдается в 9,7% случаев всех диффузных мастопатий. Морфологической основой является гиперплазия железистых долек.

Клинически такое состояние сопровождается болевыми ощущениями. При пальпации молочные железы плотные, с многочисленными сливающимися узлами, нерезко ограниченными от окружа-

ющих тканей. На рентгенограммах при этом отмечается наличие множественных теней неправильной формы с нечеткими расплывчатыми контурами. Каждая тень соответствует участку лобулярной гиперплазии. В совокупности очаги затенения дают неоднородную неравномерную диффузную тень, занимающую почти всю молочную железу.

*Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента (30,7%).*

Клиническая картина и субъективные ощущения почти не отличаются от предыдущей формы. Рентгенологически вся молочная железа интенсивно затенена, с узкой полоской просветления, обусловленной подкожной жировой клетчаткой. Однако в отличие от аденоза при фиброзе контуры отдельных участков лобулярной гиперплазии подчеркнуты, а не разрыхлены.

При гистологическом исследовании наблюдаются фибросклероз, умеренные кистозные изменения, в том числе с цилиндроклеточной гиперплазией и апокринизацией, а также фокусы простой и атипической протоковой гиперплазии.

*Склерозирующий аденоз (4,1%)*

Склерозирующий аденоз может наблюдаться как самостоятельно, так и в сочетании с диффузной мастопатией. Выделяют 2 формы склерозирующего аденоза: узловую и диффузную (последняя встречается в 20—30 раз чаще).

Морфологически это состояние характеризуется нарушением соотношения эпителиальных, миоэпителиальных и стромальных элементов в протоково-дольковых единицах. Ранняя фаза процесса включает пролиферацию эпителия и миоэпителия, а поздняя характеризуется развитием склероза. В просветах ацинусов и в строме рядом с ними могут наблюдаться кальцинаты.

Клинические проявления склерозирующего аденоза зависят от его формы. Рентгенологическая картина диффузной формы сходна с картиной обычной диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, однако присутствует характерная особенность: скопление множества мельчайших известковых включений размером от 50 до 600 мкм, правильной или неправильной формы. При доплеро-сонографии диффузных доброкачественных изменений кровотока характеризуется равномерным распределением артерий по всем квадрантам, преобладают Д-кривые пилообразного типа, наблюдается тенденция к увеличению общего числа артерий и их диаметра, повышению максимальных значений линейного и объемного кровотока с нарастанием выраженности структурных изменений, а также наличие пролиферативной формы диффузной мастопатии. По мере нарастания выраженности диффузных изменений диаметр артерий увеличивался от 1,2 до 1,3 мм, максимальная скорость и объемный кровоток нарастали с 0,13 до 0,17 м/с.

*Диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента (17,4%)*

При морфологическом исследовании отмечаются преобладание фибросклероза, атрофия долек, эктазия протоков, множественные кисты, перидуктальная хроническая воспалительная инфильтрация.

Клиническая картина сходна с предыдущими формами мастопатии. Могут пальпироваться отдельные кисты, размер которых превышает 2 см. Они представлены уплотнениями округлой или овальной формы, эластической консистенции, отграниченные от окружающих тканей. Более мелкие кисты при пальпации могут не обнаруживаться вследствие мягкой консистенции. В этом случае помогают лучевые методы исследования.

На рентгенограммах на фоне пестрого неоднородного рисунка, обусловленного чередованием жировой, соединительной и железистой ткани, можно увидеть округлые, овальные или с вдавлениями от соседних кист уплотнения размером от 0,3 до 6—8 см. Контуры их четкие, ровные, с ободком просветления, характеризующим экспансивный рост. Однако наиболее информативным среди существующих методов является ультразвуковое исследование (УЗИ), при котором отмечается наличие мелкокистозного компонента в виде округлых анэхогенных включений с ровными четкими контурами.

*Смешанная форма диффузной фиброзно-кистозной мастопатии (38,6%)*

Морфологическая картина довольно пестрая: избыточное развитие железистых долек, пролифе-

ративные и/или атрофические изменения эпителиального компонента, склероз внутридольковой и междольковой соединительной ткани, фиброзно-кистозные изменения. Нередко присутствуют очаги протоковой и дольковой гиперплазии, в том числе с атипией. На фоне последней рак встречается в 7—14 раз чаще.

Клинически заболевание проявляется ощущением боли различной степени выраженности, порой даже при прикосновении одежды. При пальпации выявляют либо диффузную мелкозернистость, либо дисковидную тестоватость.

В рентгенологическом изображении наблюдается нарушение нормального структурного рисунка, выражающееся в чередовании просветлений и затемнений округлой, овальной или неправильной формы, сочетающихся с хаотически расположенными плотными фиброзными тяжами. Нередко УЗИ вносит ясность в картину мастопатии, уточняет преобладание тех или иных структур.

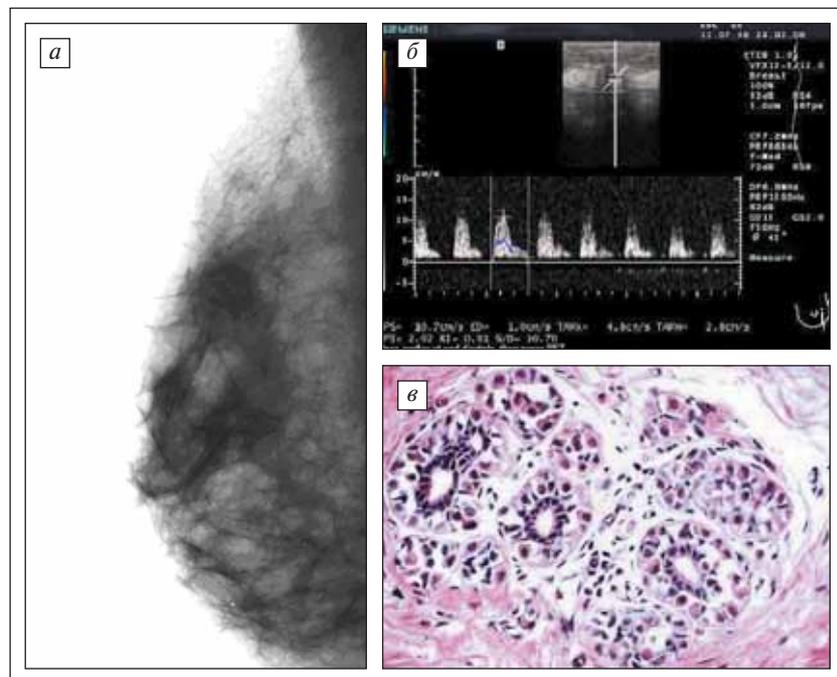
### ЛОКАЛЬНАЯ ФОРМА МАСТОПАТИИ

Одним из состояний молочной железы, входящих в синдром узлового образования, является узловатая мастопатия (дисгормональный узловой пролиферат, локальная мастопатия), встречающаяся в 16,5% наблюдений. Выделяют различные проявления локальной мастопатии.

*Узловой компонент в виде неопределенной формы уплотнения*

Подобный узловой компонент встречается при редкой форме узловой мастопатии, пролиферативной и непролиферативной ее формах.

Результаты анализа комплексного обследования позволили нам выявить некоторые особенности проявлений пролиферативной мастопатии, морфологическим субстратом которой является фибросклероз с наличием гиперпластических (неопластических) изменений протокового и долькового эпителия. Проллиферативная мастопатия встречается в 31,3% наблюдений всех форм узловых мастопатий. Рентгенологически она проявляется как участок уплотненной структуры средней интенсивности неправильно-овоидной формы, местами с полициклическими и нечеткими контурами, несколько пониженной эхогенности. При доплерографии сосудов участка фибросклероза максимальная систолическая скорость составляла в среднем  $0,91 \pm 0,1$  м/с, макси-



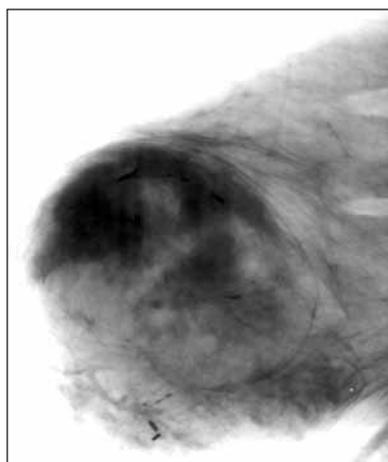
**Рис. 1** Проллиферативная форма узловых мастопатий: а — рентгенограмма молочной железы; б — доплеросонография молочной железы; в — гистологический препарат «дольковая неоплазия»

мальная диастолическая скорость —  $0,07 \pm 0,04$  м/с; индекс пульсации  $1,2 \pm 0,38$  и индекс резистентности  $0,65 \pm 0,1$ . Повышение скорости кровотока до  $0,17 \pm 0,05$  м/с или концентрация сосудов в зоне фибросклероза могут свидетельствовать о возможной малигнизации (рис. 1).

Редкая форма узловой мастопатии (4,6%) имеет характерную рентгенологическую картину в виде участка перестроенной структуры  $>3-4$  см с неравномерным чередованием жировой, фиброзной и железистой ткани в разных пропорциях, окруженного «пояском» просветления шириной до 2—4 мм, состоящего из жировой ткани, заключенного между плотными стенками, практически не пальпирующегося и не имеющего характерных проявлений при УЗИ (рис. 2).

*Локальная тяжистая перестройка структуры ткани молочной железы (радиальный рубец, жировой некроз, начальные проявления рака)*

Радиарный рубец Сэмба — это доброкачественное склеротическое поражение молочной железы, характеризующееся центральным фиброзным рубцом, окруженным радиально расположенными протоками и дольками с различной степенью выраженности пролиферативных и кистозных изменений. Встречается в любом возрасте в 4,9% наблюдений локальных узловых образований. Может быть множественным и билатеральным. Обычно наблюдается как случайная микроскопическая находка; реже, при достаточно крупных размерах, обнаруживается как пальпируемое образование, по плотности напоминающее рак.



**Рис. 2.** Редкая форма узловой мастопатии. Рентгенограмма молочной железы

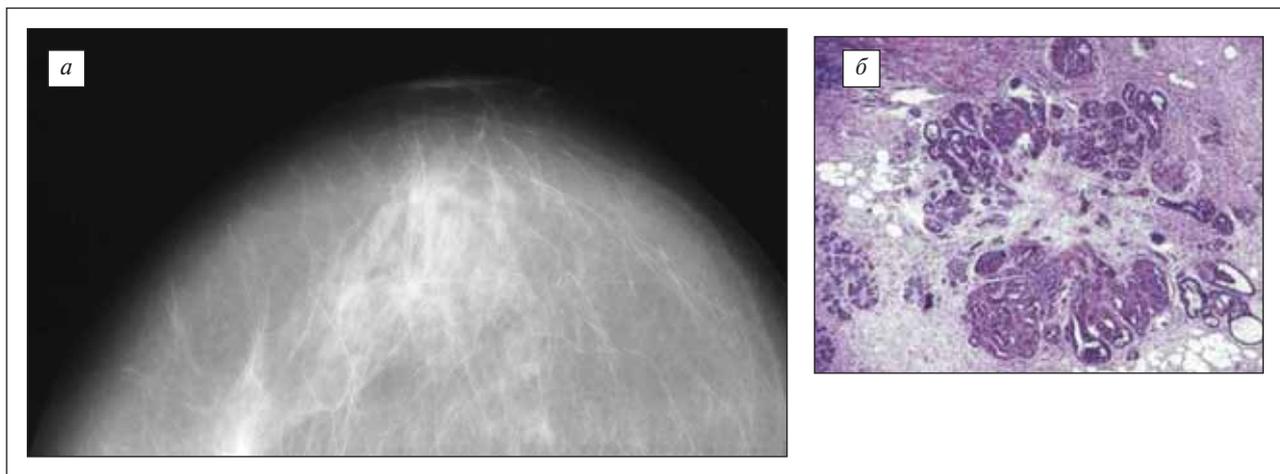
Рентгенологически радиарный рубец Сэмба — это участок локальной перестройки структуры ткани характерной звездчатой формы, не имеющий отображения при УЗИ (рис. 3).

Жировой некроз встречается в 3,2% случаев. Вокруг некроза формируется олеогранулема, морфологически представляющая собой узелковое разрастание грануляционной ткани из эпителиоидных клеток с наличием многоядерных гигантских липофагов и ксантомных клеток вокруг капелек жира. При длительно существующем жировом некрозе преобладает фиброзная ткань с полями ксантомных клеток.

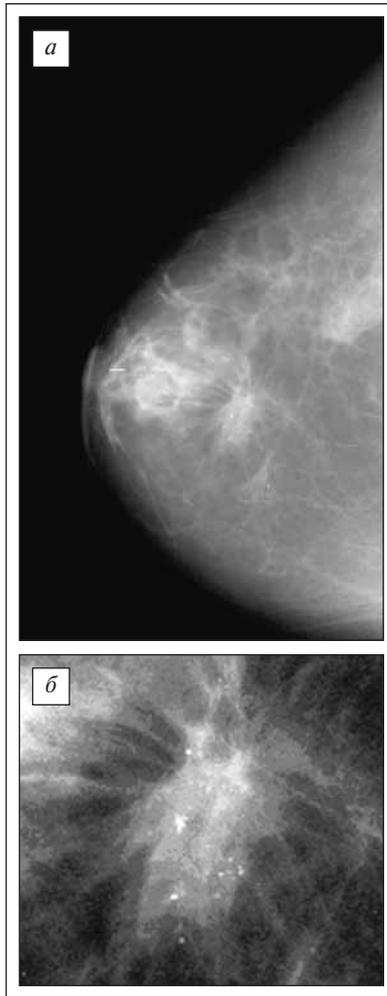
На маммограммах пораженный участок выглядит как очаговое затемнение неправильной формы с тяжистыми или нечеткими контурами, очень похожее на злокачественный процесс. Структура узла неоднородна из-за чередования полей фиброза и жировой ткани. В 33,3% случаев при хроническом длительном течении и фиброзировании очага некроза происходит сморщивание пораженного участка, в результате чего развивается структурная перестройка, напоминающая картину спикул вокруг раковой опухоли. На этом фоне могут определяться известковые включения в виде аморфных, беспорядочно сгруппированных микрокальцинатов. УЗИ не дает характерных отличительных признаков (рис. 4).

*Локальное скопление кальцинатов — склерозирующий аденоз, рак в виде скопления микрокальцинатов (13,7%)*

Особенностью рентгенологической картины узловой фор-



**Рис. 3.** Радиарный рубец Сэмба: а — рентгенограмма молочной железы; б — гистологический препарат

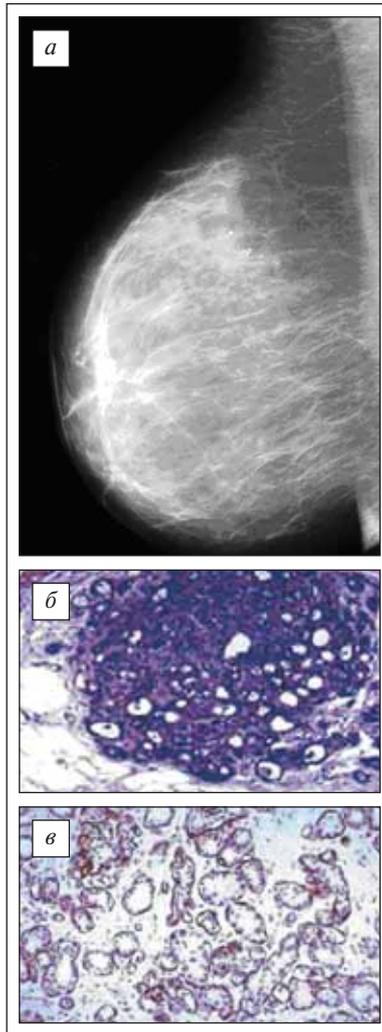


**Рис. 4. Жировой некроз:**  
а — обзорная рентгенограмма молочной железы; б — прицельная рентгенограмма молочной железы

мы склерозирующего аденоза является скопление множества мельчайших известковых включений размером до 500 мкн, чаще правильной округлой формы с ровными краями, невысокой плотности, сгруппированных на ограниченном участке, что имеет сходство с начальными проявлениями РМЖ. Допплеросонография не дает дополнительной информации из-за низкой степени васкуляризации данного участка. Следует помнить, что склерозирующий аденоз может соседствовать с атипической дольковой и протоковой гиперплазией и раком. При апокриновом аденозе может наблюдаться выраженный ядерный полиморфизм, что придает процессу сходство с инфильтрирующим раком (рис. 5).

*Кисты (26,4%)*

Солидарные кисты чаще односторонние, для множественных кист характерна двусторонняя локализация. Размеры их могут варьировать от самых маленьких до 6—8 см. В рентгенологи-



**Рис. 5. Склерозирующий аденоз:**  
а — рентгенограмма молочной железы; б — гистологический препарат. Склерозирующий аденоз;  
в — гистологический препарат. Апокриновый аденоз

ческом изображении киста дает участок затемнения округлой или овальной формы с четкими ровными контурами, нередко имеется ободок просветления по периферии. При наличии многокамерных кист контуры их полициклически. УЗИ внесло существенное дополнение в информационную картину, в связи с чем дифференциальная диагностика кист молочной железы не представляет трудностей.

Данные изменения включают в себя многообразие гистологических форм, которые представлены в гистологической классификации новообразований молочной железы ВОЗ (2003).

*Дольковая неоплазия*  
Дольковый  
рак *in situ*.

*Внутрипротоковые пролиферации*  
(неоплазии)

Простая  
протоковая  
гиперплазия.

«Вялая»  
эпителиальная атипия.

Атипическая  
протоковая  
гиперплазия.

Протоковый  
рак *in situ*.

*Внутрипротоковые папиллярные неоплазии*

Центральная  
папиллома.

Периферическая папиллома.

Внутрипротоковый папиллярный  
неинвазивный рак.

Внутрикистозный папиллярный  
неинвазивный рак.

*Доброкачественные эпителиальные пролиферации*

Аденоз:

склерозирующий;

протоковый;

микрогландулярный;

аденомиоэпителиальный.

Радиальный

рубец/ комплекс  
склеротических  
изменений.

Жировой некроз молочной железы.

При сложной дифференциальной диагностике пациентам проводилось цитометрическое исследование методом проточной цитофлюорометрии.

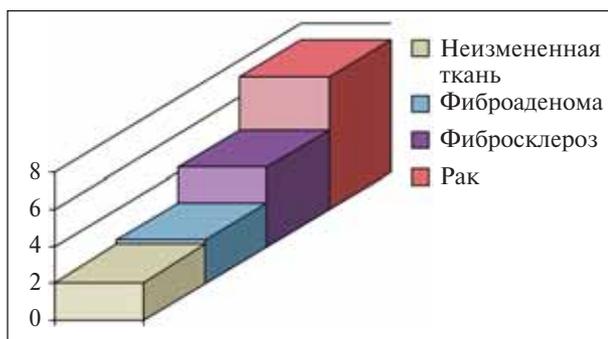
Исследования по изучению соотношения апоптоза и пролиферации показали существенные различия уровня апоптоза и пролиферации при различных патологических состояниях молочной железы. Отмечено увеличение его в ряду: неизменная ткань молочной железы — фиброаденома — фибросклероз — рак (рис. 6).

Дополнительное радионуклидное исследование — маммосцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$  (технетрилом) позволило уточнить дооперационный диагноз при нетипично проявляющемся раке до 60%.

При локальной форме фибросклероза молочной железы, сопровождающегося выраженной пролиферацией, определялось неравномерное накопление радиофармпрепарата (РФП), однако оно не имело четко выраженного очагового характера и было менее интенсивно по отношению к раку. При РМЖ на сцинтиграммах определялся очаг повышенного накопления РФП различной степени интенсивности.

Таким образом, с учетом результатов комплексного обследования были разработаны показания к хирургическому лечению:

- отрицательная динамика в процессе наблюдения узловых пролифератов;
- ограниченные участки ткани молочной железы со скоплениями микрокальцинатов от 100



**Рис. 6.** Сравнение уровня апоптоза в цитокератин-положительных клетках молочной железы при различных патологических состояниях и в нормальной ткани (неизменная ткань молочной железы, фиброаденома, фибросклероз, РМЖ) (АРО-СУТ — апоптоз цитокератин-положительных клеток)

до 400 мкн, имеющие гипоехогенное отображение при УЗИ;

— участки локальной тяжистой перестройки структуры при наличии дольковой или протоковой неоплазии по данным биоптата, полученного при пункции системой «пистолет—игла»;

— участок уплотненной структуры с фокусами атипической гиперплазии при гистологическом исследовании биоптата;

— очаговое повышенное накопление РФП  $^{99m}\text{Tc}$ ;

— повышенный уровень пролиферации эпителиальных клеток при проточной цитофлюорометрии;

— отношение уровня апоптоза к уровню пролиферации <69%.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Бубликов И.Д. Гормональный статус и некоторые аспекты лечения больных диффузной мастопатией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 1998.
2. Решетцова Г.В. Роль лучевых методов исследования молочной железы и остеоденситометрии в дифференциальной диагностике заболеваний, сопровождающихся кальцинатами. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. с. 105—17.
3. Breast Pathology. A volume in Foundations in diagnostic pathology Series. Frances P., O'Malley S.E. Pinder: Books, 2006.
4. Демидов С.М. Оптимизация диагностики, хирургического и консервативного лечения больных с предраковыми заболеваниями молочных желез. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Уфа, 2001. с. 9—13.
5. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение и реабилитация. Вып. 3. Лучевая синдромная диагностика заболеваний молочной железы. М., 2000.
6. Werner Boecker. Preneoplasia of the Breast. Saunders Book Company, 2006.
7. Боженко В.К., Галил-Оглы Г.А., Кудинова Е.А., Мельникова Н.В. Оценка уровня спонтанного апоптоза при доброкачественных новообразованиях молочной железы. вестн РНЦПР МЗ РФ 2004; вып. 4.
8. Рожкова Н.И., Харченко В.П., Прокопенко С.П. Система обследования молочных желез. Виртуальная маммология. В сб.: Тезисы докладов I Всероссийской научно-практической конференции маммологов. М., 2001. с. 109—12.
9. Солнцева И.А., Трофимова Т.Н. Новые подходы к эхографии молочной железы при диффузной мастопатии. В кн.: Лучевая диагностика на рубеже столетий. Сборник статей, посвященный 80-летию кафедры рентгенологии СПб МАПО. СПб., 1999. с. 199—201.
10. Яровая Н.Ю., Мельникова Н.В., Ренкова И.Ю. Возможности дооперационной цитологической диагностики патологических процессов молочных желез. Арх патол 1999;(2):9—1.
11. Ananko E.A., Nedosekina E.A., Oshchepkov D.Yu. et al. EBV infection and EBV transformation: reconstruction of gene networks in the GeneNet system and searching for regulatory points. Proceeding of the fourth international conference on bioinformatics of genome regulation and structure. Novosibirsk, 2004. V. 2. P. 19—22.
12. O'Donovan N., Crown J., Stunell H. et al. Caspase 3 in breast cancer. Clin Cancer Res 2003;9(2):738—42.
13. Schondorf T., Gohring U.J., Becker M. et al. High apoptotic index correlates to p21 and p27 expression indicating a favorable outcome of primary breast cancer patients, but lacking prognostic significance in multivariate analysis. Pathobiology 2004;71(4):217—22.
14. Zhang S.Q., Qiang S.Y., Yang W.B. et al. Expression of survivin in different stages of carcinogenesis and progression of breast cancer. Ai Zheng 2004;23(6):697—700.

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ МЕСТНОГО РЕЦИДИВА ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ РАННИХ СТАДИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**Н.Р. Молодикова, М.И. Нечушкин, В.А. Уйманов,  
А.В. Тригolosов, М.В. Черных, Н.В. Бекузарова**  
*ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва*

### PREDICTORS OF A LOCAL RECURRENCE AFTER ORGAN-PRESERVING TREATMENT FOR EARLY BREAST CANCER: STATE-OF-THE-ART

*N.R. Molodikova, M.I. Nechushkin, V.A. Uimanov, A.V. Trigolosov, M.V. Chernykh, N.V. Bekuzarova*  
*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow*

*There are currently many unsolved problems associated with the optimization of treatment in patients with breast cancer (BC) who have undergone organ-preserving operations. The occurrence of BC recurrences after organ-preserving treatment, their determination and prognostic factors are a challenge.*

**Key words:** breast cancer, local recurrence, prognostic factors

Рост выявления ранних форм рака молочной железы (РМЖ) и связанное с этим улучшение показателей выживаемости, а также повышение требований пациенток и врачей к эстетическим результатам лечения повлекли за собой изменение подходов к лечению данной патологии и позволили начать широкое применение органосохраняющего лечения (ОСЛ) РМЖ.

Отход от устоявшейся в течение долгого времени агрессивной хирургической тактики объясняется следующими причинами (Т. Rissanen, 1998): увеличением числа больных с ранними стадиями РМЖ; созданием эффективной комбинации оперативного вмешательства с лучевым и химиогормональным воздействием; пересмотром клинко-биологических концепций течения опухолевого процесса, совершенствованием инструментальной диагностики.

В настоящее время существует ряд многочисленных нерешенных проблем, связанных с оптимизацией лечения больных, перенесших органосохраняющие операции (ОСО). Остро встает вопрос о проблеме развития рецидивов РМЖ после ОСЛ, их определения и прогностических факторах возникновения.

По определению Е.В. Хмелевского [1], под рецидивами РМЖ подразумевают возобновление опухолевого роста на одноименной половине грудной стенки или в зонах расположения регионарных лимфатических узлов (ЛУ), обнаруживаемое в различные сроки после радикального лечения. По пространственно-тканевой принадлежности местные рецидивы делятся на локальные (местные) и регионарные.

В 1993 г. Н.А. Краевский отмечал, что цитогенез рецидивов до сих пор точно не установлен. В одних случаях местные рецидивы опухоли развиваются из резко анаплазированных клеток, в других — в пролиферацию вступают высокодифференцированные опухолевые клетки, ранее находившиеся в фазе G<sub>1</sub> или G<sub>0</sub>.

Только в 1994 г. на уровне ВОЗ между клиницистами и патологоанатомами была достигнута договоренность в вопросе разделения продолженного роста и местного рецидива опухоли. Болезнь считается неизлеченной в случаях обнаружения опухоли в течение 6 мес после окончания лечения, тогда как рост новообразования по истечении этого срока относится уже к рецидиву.

В большинстве стран мира ОСЛ РМЖ является стандартным видом терапии, поэтому встает вопрос о прогностических факторах, влияющих на возникновение рецидивной опухоли. Можно выделить следующие наиболее важные параметры: возраст больных, размер опухоли, ее гистологический тип, статус ЛУ, рецепторный и Her-2/neu статус, «чистота» хирургических краев, внутритротоковый компонент, при котором наблюдается большая частота мультицентричного роста.

Значение *молодого возраста* как прогностического фактора развития рецидива РМЖ по-прежнему широко обсуждается при проведении консервативной терапии. На сегодняшний день нет точного объяснения увеличения риска рецидива в молочной железе у молодых женщин, подвергшихся консервативному лечению [2].

Возраст больной необходимо отнести к одному из важных критериев прогноза развития мест-

ного рецидива РМЖ, что обусловлено особенностями функционально-обменных процессов в тканях молочной железы у пациенток репродуктивного периода.

У пациенток моложе 30 лет частота местного рецидива составила 35%, а у больных старше 30 — 4% (J.R. Vilcoq и соавт., 1981). Авторы обнаружили прямую корреляцию между молодым возрастом и более частым выявлением обширного интрадуктального компонента — EIC (extensive intraductal component), перитуморальной лимфоидной инфильтрацией и высоким митотическим индексом опухоли [3].

По данным ряда авторов [4], при наблюдении 1703 пациенток с I стадией РМЖ установлено, что молодой возраст сопровождается значительно более низкой выживаемостью и более высокой частотой развития местного и отдаленного рецидива заболевания. Выявлено уменьшение риска рецидива на 4% за каждый год жизни.

Важным прогностическим фактором развития рецидива РМЖ является *гистологический тип опухоли*. Отмечена недостоверно большая частота возникновения локорегиональных рецидивов у пациенток с инфильтративным дольковым раком по сравнению с протоковой карциномой (11 и 6% соответственно) [5].

*Размер первичной опухоли* является одним из основных прогностически значимых факторов возникновения локорегионального рецидива РМЖ после ОСЛ. По мнению В.В. Вишняковой, имеется значительное влияние размера первичной опухоли на риск развития местного рецидива и генерализации заболевания. Так, при размере опухоли до 1 см 7-летний риск развития рецидива составил 2,6%, а генерализации — 16%, а уже при размере опухоли 3 см и более — 16,4 и 36% соответственно.

Немаловажным прогностическим фактором течения РМЖ служит *наличие метастазов в аксиллярных ЛУ* и степень их поражения. Одними из первых влияние этого фактора на частоту местных рецидивов установили G. Bonadonna и U. Veronesi [6], выявив положительную корреляцию между размером опухоли, степенью поражения регионарных ЛУ и риском развития местного рецидива и отрицательную корреляцию этих факторов с общей выживаемостью больных.

Многими исследователями отмечается более высокая частота рецидивирования при увеличении размеров первичной опухоли начального РМЖ. Так, при опухолях размером <1 см в диаметре без метастазов в регионарных ЛУ через 20 лет после радикального лечения рецидивы возникли у 12% больных, а при размерах опухоли от 1,1 до 2 см — у 28%.

Остается открытым вопрос о «чистоте» хирургических краев удаляемого препарата молочной

железы при выполнении ОСЛ. В настоящее время лишь относительно небольшое число опубликованных исследований по изучению влияния статуса краев на последующий риск местного рецидива при проведении ОСЛ РМЖ продемонстрировали значимый эффект ( $p < 0,05$ ) статуса краев на его развитие в сохраненной железе.

В многочисленных исследованиях показано, что даже при тщательном соблюдении принципов абластики оперирования в смывах с операционной раны обнаруживаются раковые клетки. Возможность нахождения опухолевых клеток по краю резекции при размере первичного очага 10 мм (рак *in situ*) достигает приблизительно 70%.

Немаловажную роль в возникновении рецидива РМЖ играет наличие *внутрипротокового компонента в опухоли*. Основным фактором местного рецидивирования заболевания после ОСЛ являются оставшиеся в молочной железе очаги опухоли, главный источник которых EIC. Пациентки, имеющие EIC(+)-опухоли, на сегодняшний день относятся к группе риска развития рецидива в сохраненной молочной железе, особенно при «неизвестных» (не осмотренных патоморфологом) краях резекции.

Мультицентричность очагов опухолевого роста наблюдается в 80% случаев преобладания внутрипротокового компонента в опухоли, в 50% — при дольковом инвазивном раке и в меньшей степени (20%) — при протоковом [7].

В то же время некоторые авторы утверждают, что EIC(+)-опухоли значительно более вероятно имеют остаточные очаги в ткани молочной железы, являясь преимущественно инвазивными и располагаясь на большем расстоянии от первичного опухолевого узла, чем EIC-негативные опухоли. В этом исследовании было продемонстрировано, что после удаления первичной опухоли очаги мультифокального роста обнаруживаются в 42% случаев при ширине краев резекции 2 см, в 17% — при ширине краев резекции 3 см и в 10% — 4 см. Наличие этого факта является обязательным показанием к проведению послеоперационной лучевой терапии (ЛТ).

Патогенетическая роль рецепторного статуса опухоли в развитии и прогрессировании РМЖ в настоящее время не вызывает сомнений. Это представление основано на многочисленных экспериментальных и клинических данных. Е.М. Погодина [8] отметила, что возникновение местных рецидивов наиболее характерно для опухолей, не содержащих рецепторов к эстрогенам. Известно, что опухоли молочной железы, содержащие оба или хотя бы один из рецепторов стероидных гормонов, имеют более благоприятное течение и послеоперационный прогноз. У больных с такими опухолями независимо от проводимого

адьювантного лечения, отдаленный результат лучше, чем у пациенток с рецептор-отрицательными опухолями. Наиболее важной в практическом отношении областью использования результатов определения рецепторов эстрогенов (ЭР) и прогестерона (РП) является отбор больных, чувствительных к эндокринной терапии. Практическое значение определения ЭР и РП для назначения эндокринной терапии подтверждено метаанализом, включавшим 37 тыс. больных операбельным РМЖ, участвовавших в 55 рандомизированных исследованиях.

Прогностическое значение ЭР-статуса опухоли объясняется его корреляцией с другими факторами, определяющими неблагоприятный прогноз: молодой возраст, высокая степень гистологической злокачественности, высокий пролиферативный индекс. В отсутствие адьювантной гормонотерапии показатели 5-летней безрецидивной выживаемости у больных с ЭР-положительными (ЭР+) опухолями при наличии метастазов в подмышечных ЛУ на 20% выше, чем у пациентов с ЭР-отрицательными (ЭР-) опухолями.

Появляются сообщения о том, что некоторые (ЭР+) опухоли характеризуются отсроченным агрессивным потенциалом. Эти опухоли биологически и патогенетически отличны от (ЭР-) опухолей.

P. Ravdin [9] сообщил о результатах анализа более 17 тыс. случаев РМЖ T1N0M0 при сроке наблюдения 10 лет и более. Оказалось, что у больных с ЭР(-) опухолями показатель смертности достигает максимума через 3 года после окончания лечения, в то время как при ЭР(+) опухолях этот показатель нарастает медленно и достигает пика через 8,5 года.

Важнейшим прогностическим признаком является также гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста *Her-2/neu*. Говоря о прогностическом значении гиперэкспрессии гена *c-erbB-2*, то, несмотря на гигантский материал, единого мнения о прогностической ценности *Her-2/neu* пока нет. Некоторые авторы отмечают его неблагоприятное влияние на безрецидивную выживаемость больных с ранними стадиями РМЖ, другие не находят достоверной взаимосвязи этих показателей [10].

В литературе уделяется много внимания вопросу влияния местного рецидивирования на прогноз заболевания. Это имеет большое значение, учитывая тот факт, что каждый год около 300 тыс. женщин с I и II стадиями РМЖ во всем мире подвергаются ОСЛ [6].

Пациентки с рецидивом вне первичного расположения опухоли имеют лучший прогноз, чем больные, у которых рецидив возник в месте или рядом с расположением первичной опухоли [11]. Наиболее вероятное объяснение этого факта за-

ключается в том, что у первой группы много случаев развития второго рака в оперированной железе, в то время как рецидивы, локализующиеся в месте или рядом с первичной опухолью, являются настоящими рецидивами, развивающимися из остатков опухолевой ткани, не удаленной во время первичной операции.

Во многих исследованиях пациентки с местными рецидивами в пределах 2 или 3 лет после первичного лечения имеют худший прогноз по сравнению с больными, у которых безрецидивный период длился больше 3 лет [12—14]. Истинные рецидивы, по-видимому, характеризуются наличием более короткого безрецидивного интервала, чем те, которые могут считаться новыми первичными опухолями. Этим объясняется, почему соотношение пациенток с новыми опухолями обычно преобладает в исследованиях с более длительными сроком наблюдения и почему поздние рецидивы, по результатам исследований, имеют лучший прогноз, чем ранние.

Некоторые исследователи считают, что не только локализация рецидива, но и его размер являются важной информацией о риске развития отдаленных метастазов. У больных с рецидивом <1 см меньше риск отдаленного метастазирования по сравнению с пациентками с рецидивом >1 см.

Как показали многочисленные исследования последних десятилетий, объем и качество выполнения лечебных мероприятий играют огромную роль в профилактике местного рецидивирования при ОСЛ РМЖ. К профилактическим лечебным мероприятиям можно отнести послеоперационную ЛТ, методы и объем системной противоопухолевой терапии, а также объем оперативного вмешательства на аксиллярных ЛУ.

Одним из актуальных вопросов в плане лечения РМЖ является вопрос о необходимости и объеме удаления аксиллярных ЛУ. При исследовании результатов экономных операций у 298 больных РМЖ Г.В. Голдобенко и соавт. [15] пришли к выводу о высокой эффективности трехуровневой аксиллярной лимфодиссекции в профилактике регионарных рецидивов. Установлено, что при наличии <3 пораженных ЛУ лимфаденэктомия является достаточным лечебным мероприятием, исключающим проведение дополнительной послеоперационной ЛТ. Из общего числа наблюдаемых пациенток аксиллярный рецидив появился только у 1 (0,4%).

В ряде отечественных и зарубежных исследований последних десятилетий выявлено, что показатели выживаемости после выполнения тотальной лимфаденэктомии и лимфаденэктомии I—II уровня при ОСО по поводу РМЖ I—II стадии не имеют различий. Кроме того, лимфодиссекция III уровня значительно увеличивает риск развития послеоперационных осложнений — с 6 до 37% [2].

Хирургический метод, дополняемый в случае проведения ОСО ЛТ, остается основным лечебным воздействием, и от качества его выполнения во многом зависит исход заболевания. Проведенный в Оксфорде метаанализ результатов лечения 20 тыс. больных РМЖ с 20-летним периодом наблюдения убедительно показал (по крайней мере, для больных моложе 50 лет), что неадекватное местное лечение (без послеоперационной ЛТ) приводит не только к увеличению риска возникновения местно-регионарного рецидива на 60%, но и к достоверному снижению выживаемости на 3–6% [16]. Эта статистика касается больных РМЖ IIb–IIIa стадии (T2–3N1–2) с заведомо системным заболеванием [17]. Если же отдельно анализировать пациенток с клинически ранними стадиями РМЖ (I–IIa), подвергавшихся ОСО (>4000 больных), то и здесь прослеживается аналогичная ситуация. Дополнительная интенсификация местного лечения с помощью послеоперационной ЛТ сокращает риск местного рецидива на 60% и улучшает 20-летнюю общую выживаемость [02].

В результате накопленного клинического опыта и проведенных исследований рекомендуемая адекватная суммарная очаговая доза на молочную железу после ОСО 50 Гр, а в случаях высокой вероятности развития рецидива (вышеперечисленные гистологические формы, «позитивные» края резекции) подводится *дополнительная доза (boost-доза)* на ложе удаленной опухоли от 10 до 20 Гр.

Буст увеличивает поглощенную дозу на ложе опухоли, что, по мнению большинства радиологов, будет способствовать уменьшению частоты местных рецидивов. Не так давно эта гипотеза, основывающаяся на ретроспективных данных [18], была подтверждена в 3 рандомизированных исследованиях [19]. Следует отметить, что абсолютное влияние этого фактора проявляется у женщин моложе 40 лет (10,2% местных рецидивов с бустом по сравнению с 19,5% без буста), чем у женщин в постменопаузе (2,8% против 4,6% соответственно).

По данным ряда авторов, число рецидивов у больных с ранними стадиями РМЖ, перенесших только ОСО (квадрантэктомию), достигает 29% (10 лет). Применение ЛТ после хирургических манипуляций позволяет снизить их долю до 14%. Использование boost-дозы на ложе опухоли достоверно снижает число местных рецидивов до 7% (за 5 лет) и 11% (за 10 лет) по сравнению с 13 и 17% соответственно.

U. Veronesi и соавт. [6], проводя сравнительный анализ результатов лечения больных РМЖ с опухолью <2,5 см, наглядно показали более высокую частоту развития локальных рецидивов — 8,8% в группе пациенток, перенесших квадрантэктомию и аксиллярную диссекцию без дополни-

тельного облучения молочной железы, по сравнению с 0,3% в группе с дополнительной ЛТ.

В работе Г.В. Голдобенко и соавт. [15], основанной на анализе результатов 298 больных РМЖ I стадии, выявлено, что при отсутствии выраженного внутрипротокового компонента превышение дозы в 50 Гр не уменьшает частоту локальных рецидивов, но ухудшает косметические результаты. Достоверно положительное влияние применения высоких доз ионизированного излучения (60–65 Гр) отмечается только при опухолях >2 см в диаметре.

Таким образом, необходимость применения ЛТ как дополнительного метода при ОСО для предотвращения вероятности развития местного рецидива не вызывает сомнения. При этом необходимо оптимальное сочетание объема хирургического вмешательства и ЛТ.

По результатам 5-летнего наблюдения за 576 пациентками после комплексного консервативного лечения РМЖ В.Ф. Семиглазов выявил, что ЛТ в большей степени удлиняет безрецидивный период, т.е. замедляет рецидивирование [2].

Зарубежные исследователи проанализировали значение сроков проведения ЛТ с точки зрения риска возникновения местных рецидивов РМЖ. Была произведена ретроспективная оценка результатов лечения 3843 больных с I–II стадией, получавших лечение в 1991–1995 гг. Средний срок наблюдения составил 4,1 года; средний интервал между лампэктомией и ЛТ — 12,9 (2,6–52,3) нед. Частота местных рецидивов — 8,2% (n=315). Многофакторный анализ показал, что интервал между хирургическим лечением и началом ЛТ не влиял на частоту возникновения местных рецидивов. Эти результаты хотя и являются ретроспективными, весьма значимы в клинической практике. Подобные исследования послужили основанием рекомендовать проведение ЛТ только после завершения адъювантной системной химиотерапии (ХТ) [16].

Сегодня открытым остается вопрос о необходимости и суммарной дозе облучения зон регионарных ЛУ при ранних стадиях РМЖ после ОСЛ. Некоторые авторы пишут о высокой эффективности и необходимости лучевого воздействия на зоны регионарного метастазирования в дозе 40–50 Гр независимо от стадии заболевания [20].

Однако D. Cowen и J. Jaeguemier [21] не считают нецелесообразным облучать регионарные зоны при опухолях <1,5 см в диаметре (кроме центральной и медиальной локализации) и при отсутствии метастазов в удаленных аксиллярных ЛУ.

Вопрос о необходимости послеоперационного системного воздействия при ранних стадиях РМЖ продолжает обсуждаться в мировой печати. В целом *адъювантная ХТ* приводит к увеличению показателей 10-летней выживаемости у больных

РМЖ без метастазов в ЛУ с 71 до 78%, а у больных с метастазами — с 42 до 53% [2].

Тщательную проверку в течение последних 15 лет проходила в основном адьювантная ХТ по схеме CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил) и, в меньшей степени, антрациклинсодержащая ХТ (FAC — 5-фторурацил, доксорубин, циклофосфамид, АС — доксорубин, циклофосфамид, САФ — циклофосфамид, доксорубин, 5-фторурацил). С помощью метаанализа группой EBCTCG доказано, что проведение такого адьювантного лечения приводит к пропорциональному (относительному) сокращению рецидива заболевания на 25% и уменьшению смертности от РМЖ на 18–20%. Схемы ХТ, включающие антрациклины, по некоторым сообщениям, имеют преимущества перед схемой CMF [16]. Однако абсолютные отличия показателей выживаемости больных, получавших и не получавших ХТ, невелики: от 10% в пременопаузе до 2% в постменопаузе. Большие надежды связываются с введением в схемы адьювантного лечения таксанов (таксотер, таксол) [13].

В комплексном лечении больных РМЖ широко применяется эндокринная терапия, которая также за последние десятилетия претерпела

изменения в связи с появлением возможности оценки рецепторного статуса. У пациенток постменопаузального возраста применение тамоксифена сокращает вероятность возникновения местного рецидива заболевания на 29%, а смертность — на 20% [17].

Обзор 86 наиболее крупных исследований продемонстрировал, что общий объективный ответ на применение тамоксифена у больных распространенным РМЖ достигает 34%. У женщин старше 70 лет этот показатель увеличивается до 43%.

Сейчас в группе пациенток менопаузального возраста с положительным статусом стероидных рецепторов в опухоли все чаще используются не антиэстрогены, а ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол).

Подводя итог, хочется подчеркнуть, что проблема местного рецидивирования при консервативном лечении РМЖ весьма актуальна, особенно с точки зрения биологических характеристик опухоли. Неоднозначность трактовки результатов, полученных разными авторами, свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований в этом направлении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хмелевский Е.В. Лучевая терапия рецидивов рака молочной железы. *Вопр онкол* 2000;46(2):167.
2. Семглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). Алматы, 2001.
3. Voogd A.C., van Oost F.J., Rutgers E.J.T. et al. Long-term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(17):2637–44.
4. De La Rochefordiere A., Asselain B., Campana F. Age as a prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993;(341):1039–43.
5. Clemente C.G., Boracchi P., Del Vecchio M. Peritumoral lymphatic invasion in patients with node-negative mammary carcinoma. *Cancer* 2000;(69):1396–403.
6. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;(347):1217–32.
7. Gump F.E. Multicentricity in early breast cancer. *Semin Surg Oncol* 2001;177:330–7.
8. Погодина Е.М. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
9. Ravdin P., Olivetto I.A., Speers C. et al. Should estrogen receptor (ER) negativity alone be an indication for chemotherapy in T1N0 breast cancer? *Proc ASCO* 2003;22:abstr 55.
10. Kaptain S., Tan L.K., Chen B. Her-2/neu and breast cancer. *Diagn Mol Pathol* 2001;10(3):139–52.
11. Krauss D.J., Kestin L.L., Mitchell C. et al. Changes in temporal patterns of local failure after breast-conserving therapy and their prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(3):731–40.
12. Fredriksson I., Liljegren G., Arnesson L. et al. Local recurrence in the breast after conservative surgery—a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. *Eur J Cancer* 2002;38(14):1860.
13. Vicini F., Harris J. New/alternative treatment approaches in local management of patients with early breast cancer. *ASCO educational book*, 2002. p. 296–303.
14. Elkhuizen P.H., Hermans J., Leer J.W. et al. Isolated late local recurrences with high mitotic count and early local recurrences following breast-conserving therapy are associated with increased risk on distant metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(2):387–96.
15. Голдобенко Г.В., Михина З.П., Магилия Я., Курдюкова Л.Н. К проблеме органосохранного лечения больных раком молочной железы ранних стадий. В сб.: *Высокие технологии в онкологии: Материалы V Всерос. съезда онкологов*. Казань, 2000. Т. 3. с. 22–4.
16. Rajan R., Joseph L., Mailhot V. et al. Risk of local recurrence with delays in adjuvant radiotherapy for women with stage I or II breast cancer: an historical cohort study. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting; May 20–23, 2000; New Orleans, Louisiana. Abstr 306.
17. Ficher B., Dignam J. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for cancer patients with negative lymph nodes. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1529–42.
18. Van Tienhoven G., Voogd A.C., Peterse J.L. et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). *EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group*. *Eur J Cancer* 1999;35(1):32–8.
19. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P.M. et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345(19):1378–87.
20. Pergolizzi S., Maisano R., Toskano G. Long-term survival in supraclavicular lymph node metastasis breast cancer as only site of disseminated disease. *Pr Of Ascov* 1999;474:18.
21. Cowen D., Jaeguemier J. Local and distant recurrence after conservative management of low risk breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:801–7.

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ АНАТОМИИ ПОДМЫШЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

А.И. Шведавченко, И.В. Высоцкая, О.С. Михайленко, Г.В. Мартынова, Е.А. Ким

*Кафедра анатомии человека, кафедра онкологии ММА им. И.М. Сеченова*

### SOME ASPECTS OF THE ANATOMY OF AXILLARY LYMPH NODES

*A.I. Shvedavchenko, I.V. Vysotskaya, O.S. Mikhailenko, G.V. Martynova, Ye.A. Kim*

*Department of Human Anatomy, and Department of Oncology, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy*

*The paper concisely reviews the classifications of axillary lymph nodes (LN) and considers various approaches to their formation. The authors identify the axillary lymph chain consisting of lateral, central, and apical groups of nodes through which lymph outflows into the overlying lymph collectors, as well as of subscapular and medial groups of nodes from where lymph makes its way into the axillary lymph chain.*

**Key words:** *anatomy, lymph nodes, axillary area*

Рак молочной железы (РМЖ) остается наиболее частой онкологической патологией у женщин. За последние несколько лет наметилась четкая тенденция увеличения процента больных с ранними формами заболевания. В связи с этим все большую актуальность приобретает выбор наиболее щадящей методики хирургических вмешательств, особенно при 0—IIa стадии. К стандарту операций при РМЖ сейчас относят радикальную мастэктомию с сохранением обеих грудных мышц и все чаще туморэктомию с лимфодиссекцией. Сохранение молочной железы при органосохраняющей операции позволяет не только не ухудшить продолжительность жизни леченых больных, но и в значительной степени сократить сроки социальной и физиологической реабилитации пациентки [1, 2].

Вопросом активной дискуссии сейчас является необходимость выполнения во всех случаях трехуровневой лимфодиссекции. Тенденция сокращения объема удаляемых тканей, а также данные о редком локорегионарном прогрессировании при преинвазивном и начальном инвазивном РМЖ послужили основой внедрения в клиническую практику методики определения сентинального лимфатического узла (ЛУ). В Миланском центре проводится обширное рандомизированное исследование, в результате которого, возможно, появятся конкретные рекомендации об объеме лимфодиссекции [3]. Все это свидетельствует о чрезвычайной важности изучения классификации, анатомии и топографии подмышечных ЛУ, области дренирования в них лимфы.

В подмышечные ЛУ, расположенные в толще жировой клетчатки подмышечной полости, оттекает лимфа по лимфатическим сосудам, идущим от верхней конечности, передней, латераль-

ной и задней стенок грудной полости [3—9]. В эти ЛУ поступает большая часть лимфы от молочной железы у женщин, что предопределяет объем оперативных вмешательств при РМЖ [10—13].

Среди многочисленных классификаций подмышечных ЛУ классификация, предложенная Р. Grossmann [14], по мнению М.Р. Сапина и Э.И. Борзяка [7], оказалась наиболее удачной. Именно она в дальнейшем явилась основой для создания последующих классификаций этих анатомических структур. Автор выделил подмышечные ЛУ в отдельные группы: плечевую, подлопаточную, центральную (промежуточную), подключичную и подгрудную, а также группы поверхностных и глубоких грудных ЛУ. За основу разделения на группы была принята локализация ЛУ в различных местах подмышечной ямки. Выделяя ЛУ, лежащие на стенках подмышечной ямки, в отдельные группы, Р. Grossmann внес определенность в описание этих групп среди подмышечных ЛУ. Однако М.Р. Сапин и Э.И. Борзяк считают, что автор излишне детализировал группу узлов медиальной стенки подмышечной ямки, выделив в ней 3 самостоятельные группы, хотя четких границ между ними нет.

В дальнейшем Р. Poigier и В. Cuneo [15], упростив вышеприведенную классификацию, выделили 5 скоплений ЛУ (относительно стенок подмышечной ямки): плечевое, грудное, лопаточное, подключичное и центральное. Авторы назвали первые 3 из перечисленных скоплений цепочками, возможно, с учетом того, что эти узлы располагаются вдоль подмышечного и подлопаточного сосудисто-нервных пучков.

Р. Bartels [16] посчитал необходимым добавить к подмышечным ЛУ ряд узлов, лежащих за

пределами подмышечной ямки, т.е. в дельтогрудной борозде.

Н.Д. Бушмакин [4] в своей классификации выделил относительно стенок, основания и верхушки подмышечной ямки следующие группы:

- 1) плечевую, узлы которой лежат у наружной стенки на медиальной поверхности подмышечной вены;
- 2) центральную — узлы располагаются в середине основания ямки;
- 3) грудную — узлы лежат на поверхности передней зубчатой мышцы;
- 4) подлопаточную — узлы располагаются вдоль одноименных кровеносных сосудов;
- 5) подгрудную — узлы находятся позади малой грудной мышцы;
- 6) подключичную — узлы лежат около подмышечной вены в области ключично-грудного треугольника.

Н. Rouviere [17] взял за основу классификации положение ЛУ относительно стенок подмышечной ямки, считая необходимым учесть в ней расположение по отношению к ряду прилежащих кровеносных сосудов.

Ж. Caplan [8] подразделил подмышечные ЛУ согласно топографии впадения в них лимфатических сосудов от молочной железы. Автор выделил наружную грудную, верхнюю грудную и подмышечную цепочки узлов по ходу подмышечной вены.

Одной из последних классификаций подмышечных ЛУ является предложенная В.П. Мисником [5], обозначающая ЛУ в соответствии со стенками подмышечной ямки. Автор описал следующие группы узлов: латеральную, медиальную, заднюю, центральную, нижнюю и верхушечную.

Как видно из представленного краткого обзора классификаций подмышечных ЛУ, имеются различные подходы в их формировании. По нашему мнению, среди разных направлений можно выделить 2 основных: первое, когда положение ЛУ соотносилось со стенками подмышечной ямки, второе — по отношению к кровеносным сосудам, проходящим в ней. Следует отметить, что ЛУ, за некоторым исключением, располагаются по ходу кровеносных сосудов, чаще по ходу подмышечной вены [3—7, 9, 12, 17]. В связи с этим за основу классификации подмышечных ЛУ необходимо брать подмышечный сосудисто-нервный пучок, вдоль которого располагаются лимфатические сосуды и узлы. Таким образом, основным структурным образованием для выявления каких-либо групп (скоплений) подмышечных ЛУ являются кровеносные сосуды с нервами и пучками подклю-

чичной части плечевого сплетения. По ходу подмышечных кровеносных сосудов, пучков и нервов плечевого сплетения выявляются ЛУ в виде скоплений или одиночных образований, которые соединяются между собой посредством лимфатических сосудов, вместе представляя цепочку. В этой цепочке можно выделить 3 резко обособленных скопления в следующих участках:

- а) нижнем (наружном);
- б) среднем (центральном);
- в) верхнем (внутреннем).

Узлы, которые располагаются в нижней части сосудисто-нервного пучка, рядом с латеральной стенкой подмышечной ямки, обозначаются как латеральные (нижние или плечевые), находящиеся в центральной части — центральные, в верхней части, в верхушке подмышечной ямки — верхушечные (апикальные или верхние). Таким образом, вдоль сосудисто-нервного пучка ЛУ располагаются в виде цепочки, в которой выделяют 3 группы узлов: латеральная, центральная и верхушечная.

Подмышечная цепочка не представляет собой последовательно лежащих один за другим узлов. В одном случае в ней могут преобладать верхушечные ЛУ, в другом — латеральные или центральные. В редких случаях эта цепочка может состоять из 3 обособленных скоплений (групп) узлов.

В понятие «подмышечная цепочка» мы вкладываем не последовательное чередование подмышечных узлов одного за другим, а расположение их ряда по ходу сосудисто-нервного пучка с различными промежутками между ними, причем от непосредственного прилегания узлов друг к другу и до отсутствия узлов в одной из групп.

Латеральная группа подмышечных ЛУ находится в начальном участке подмышечной лимфатической цепочки. Согласно данным В.П. Мисника [5], эти узлы не постоянные и количество их колеблется от 1 до 8. Узлы этой группы принимают лимфу от верхней конечности [6]. Отмечено, что на уровне грудного треугольника латеральные подмышечные ЛУ чаще размещались у ствола срединного нерва. Согласно клиническим данным [11], снаружи от срединного нерва лежат узлы, находящиеся впереди клювовидно-плечевой мышцы под подключичной частью большой грудной мышцы (межмышечные — грудоклювовидно-плечевые — ЛУ) и проходящие до ствола головной вены.

Центральная группа подмышечных ЛУ располагается на уровне грудного и подгрудного треугольников, по ходу подмышечной вены до верх-

него края малой грудной мышцы. Большая часть узлов размещается вокруг начала латеральной грудной артерии и конечного участка одноименной вены [7]. Эти узлы получают лимфу от молочной железы и верхней конечности, число их варьирует от 2 до 12.

Верхушечная группа подмышечной лимфатической цепочки проходит вдоль сосудисто-нервного пучка на уровне ключично-грудного треугольника, и в нее оттекает лимфа от всех групп подмышечных ЛУ. Кроме узлов подмышечной лимфатической цепочки, мы выделяем еще 2 отдельные группы: подлопаточную (заднюю) и медиальную (грудную). Первая из них располагается вдоль подлопаточных кровеносных сосудов. Число ЛУ этой группы варьирует от 1 до 11 [5]. В заднюю группу узлов В.П. Мисник включает, кроме подлопаточной, также узлы, расположенные кзади от сосудисто-нервного пучка в области ключично-грудного треугольника. С таким формированием задней группы узлов мы согласиться не можем, исходя из наших критериев выделения в группы подмышечных ЛУ. Эти узлы надо рассматривать в контексте их расположения в верхней части подмышечного сосудисто-нервного пучка, как верхушечные (задняя подгруппа).

Медиальная группа ЛУ находится по ходу латеральной и медиальной ветвей латеральной грудной артерии и соответствующих притоков одноименной вены в виде 2 скоплений, на фасции, покрывающей переднюю зубчатую мышцу. Один из узлов нижнего скопления (узел Зоргиуса) располагается на уровне III ребра или третьего межреберного промежутка [18]. Он, согласно данным ряда авторов [5, 7], по размерам превосходит другие узлы этой группы, однако выявляется непостоянно. В ряде случаев встречаются ЛУ, располагающиеся по ходу латеральной грудной артерии и вены. Затруднительно определить, относятся такие ЛУ к центральной или медиальной группе.

Кроме перечисленных групп подмышечных ЛУ, необходимо выделить группу парааксиллярных (околоподмышечных) ЛУ, которые располагаются в непосредственной близости от подмышечной ямки: дельтогрудные, межгрудные и околомаммарные [12]. Их расположение соответствует латеральному краю молочной железы. Дельтогрудные ЛУ находятся в борозде между дельтовидной и большой грудной мышцами. В них оттекает лимфа от верхней конечности и близлежащих областей. Они встречаются нечасто и, по данным литературы, выявляют-

ся в 8—30% случаев [19]. Межгрудные ЛУ (узлы Роттера) локализуются по ходу грудных ветвей грудноакромиальной артерии между большой и малой грудными мышцами [14, 20]. Эти узлы непостоянные, встречаются редко — в 6—12% случаев [19] и имеют небольшие размеры. В них оттекает лимфа от молочной железы. Впервые узлы описаны Р. Grossman [14] и найдены им в 16% наблюдений.

На клиническое значение межгрудных ЛУ при РМЖ впервые обратил внимание J. Rotter [20]. Автор обнаружил эти узлы в 50% клинических случаев из 33 радикальных мастэктомий, выполненных по поводу РМЖ разных стадий. Согласно другим клиническим данным [21], межгрудные ЛУ выявляются реже, не более чем в 20% случаев. Анатомические данные В.П. Мисника [5] свидетельствуют о том, что среднее число подмышечных ЛУ у лиц зрелого возраста равняется 30, по С. Schremmer [22] — 20. Количество подмышечных ЛУ, обнаруженных во время операции по поводу РМЖ у женщин [23], превышает их число, выявленное в результате анатомического препарирования. Различие между клиническими и анатомическими данными в числе подмышечных и межгрудных ЛУ, возможно, связано с гиперплазией лимфоидной ткани по ходу лимфатических сосудов, идущих от молочной железы. Возникающая в этом случае местная лимфоидная реакция скорее всего связана с изменением иммунной реактивности в данной части организма [23].

Согласно анатомо-топографическим особенностям, парааксиллярные (межгрудные и дельтогрудные) ЛУ не имеют крупных размеров, обычно встречаются в большом количестве и проценте случаев [24], так как располагаются не в углублении (ямке), а между мышцами, прилегающими к этим узлам. Жировая клетчатка подмышечной ямки формирует ложе для ЛУ и ограничивает воздействия расположенных рядом с ними мышц и фасций. Последние являются для ЛУ механическим фактором, затрудняющим их образование.

Подытоживая сказанное, хотелось бы еще раз подчеркнуть, что среди подмышечных ЛУ нами выделена подмышечная лимфатическая цепочка, состоящая из латеральной, центральной и верхушечной групп узлов, через которые происходит отток лимфы в вышележащие лимфатические коллекторы, а также подлопаточной и медиальной группы узлов, откуда лимфа направляется в подмышечную лимфатическую цепочку.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2007;18(2 прил. 1):59.
2. Давыдов М.И., Летягин В.П. Практическое руководство по клинической маммологии. М., 2006.
3. Жданов Д.А. Хирургическая анатомия грудного протока и главных лимфатических коллекторов и узлов туловища. Горький, 1945.
4. Бушмакин Н.Д. Лимфатические железы и их питание. Казань, 1910.
5. Мисник В.П. К вопросу об анатомии и топографии подкрыльцовых лимфатических узлов у человека. Арх анат 1975;(7):40—5.
6. Новикова Т.И. Формы и связи отводящих лимфатических сосудов кожи пальцев и кожи груди между собой и с венозной системой. В кн.: Научные труды Дагестанского мед. ин-та. Махачкала, 1956. Т. 6, с. 272—81.
7. Сапин М.Р., Борзяк Э.И. Внеорганные пути транспорта лимфы. М.: Медицина, 1982.
8. Caplan J. Revision anatomiques du systeme lymphatique de la glande mammaire (a propos de 200 case). Bull Ass Anat. (Nancy) 1975;59:121—37.
9. Turner-Warwick R.T. The lymphatics of the breast. Br J Surg 1958;46: 574—82.
10. Borgstein R.J., Meijer S., Dijpers R. Indermal blue due to identify sentinel lymph nodes in breast cancer. Lancet 1997;349:1168—9.
11. Davis H., Neis D. Distribution of axillary lymph node metastases in carcinoma of the breast. Ann Surg 1952;136(4):604—8.
12. Haagensen C.D. Diseases of the Breast. Saunders Company, Philadelphia, 1986.
13. Suami H., Pan W.R., Mann G.B., Taylor G.I. The lymphatic anatomy of the breast and its implication for sentinel lymph node biopsy. A human cadaver study. Ann Surg Oncol 2007;15(3): 863—71.
14. Grossman P. Ueber die Axillaren Lymphdrusen. Inaugural Dissertation, Berlin, C.Vogt, 1896.
15. Pourier P., Cuneo B. Traite de Anatomie Humaine Paris. F. 4, t. 2, 1902. p. 1116—8.
16. Bartles P. Das Lymphgefasssystem. Handbuch der Anatomie des Menschen. Gustav Fisher. Yena, 1909.
17. Rouviere N. Anatomie des Lymphatiques de l'homme. Masson, Paris, 1932. p. 199—205.
18. Sorgius W. Uber die Lymphgefasse der weiblichen Brustdruse. Unaug Dissert., Strasbourg, 1880.
19. Мисник В.П. Анатомия лимфатических узлов, расположенных рядом с подмышечной ямкой у взрослого человека. Арх анат 1979;(7):34—9.
20. Rotter J. Zur topographie des mamma-carcinoma. Arch klinische Chir 1899;58:346—56.
21. Dixon J.M., Dobie V., Chetty U. The importance of interpectoral nodes in breast cancer. Eur J Cancer 1993;29 A (3):334—6.
22. Schremmer C. Untersuchungen zur normalen Grosse der Axillaren Lymphknoten im Erwachsenalter u Dirch. Gesundheitsw 1976;31(36): 1721—4.
23. Cappello F., Bellafiore M., Palma A. et al. Study of axillary lymph node asymmetry in a female population. J Anat 2001;199:617—20.
24. Шведавченко А.И. Закономерности анатомии и топографии лимфатических узлов. Морфолог вед 2006;(5):67—9.

Диагностика опухолей молочной железы

## IX МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО РЕКОНСТРУКТИВНОЙ, ПЛАСТИЧЕСКОЙ И ЭСТЕТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Международная ассоциация пластических хирургов и онкологов  
 Ассоциация онкологических учреждений Приволжского федерального округа  
 Приволжский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН  
 Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан  
 Общественный противораковый фонд Республики Татарстан

### Уважаемые коллеги!

**Приглашаем вас принять участие в работе IX МЕЖДУНАРОДНОГО КОНГРЕССА по реконструктивной, пластической и эстетической хирургии молочной железы**

**Дата проведения: 3—5 сентября 2009 г.**

**Место проведения: конференц-зал гостиничного комплекса «Корстон» (г. Казань, ул. Ершова, 1а)  
[www.kzn.korston.ru](http://www.kzn.korston.ru)**

*По вопросам участия в Конгрессе и оплаты организационного взноса обращайтесь по телефонам:*

**(843) 519-26-07 проф. Ильдар Абдуллаевич Гилязутдинов; 519-27-73; 8-917-269-59-85 докт. мед. наук Артур Халитович Исмагилов; 519-27-73; 8-903-306-63-72**

**Альберт Минусагитович Гимранов**  
 Электронная почта: [gia43@mail.ru](mailto:gia43@mail.ru)

### Реквизиты для перечисления регистрационного взноса

Общественный противораковый фонд  
 Республики Татарстан

ИНН 1653018848 КПП 166001001  
 Р/с 40703810600000000104 в АКБ «БТА — Казань»  
 (ОАО) г. Казань

К/с 30101810900000000798, БИК 049205798

Юридический адрес: 420029, г. Казань,  
 Сибирский тракт, д. 29

*В банковских переводах укажите основание оплаты:  
 «Организационный взнос на проведение IX Международного конгресса по реконструктивной, пластической и эстетической хирургии молочной железы»  
 и фамилию участника.*



# Микроволновая маммография

Новости технологии

## Новое поколение двухдиапазонных микроволновых радиотермометров

Микроволновый маммограф (РТМ) используется в смотровых или маммографических кабинетах общего назначения в качестве первичного инструментального метода обследования молочных желез. Метод основан на измерении собственного электромагнитного излучения тканей человека в микроволновом диапазоне длин волн, что позволяет неинвазивно выявлять температурные аномалии на глубине нескольких сантиметров. Обследование абсолютно безвредно и безболезненно как для врача, так и для пациента, может проводиться многократно в любой возрастной группе.

Приказом Минздравсоцразвития от 1.12.2005 г. № 744 радиотермометрия молочных желез включена в стандарт медицинской помощи. Радиотермометрия позволяет выявлять пациентов с высоким риском малигнизации, нуждающихся в комплексном обследовании. РТМ эффективен как при отборе женщин в группу риска, так и при дифференциальной диагностике пограничных состояний молочной железы.

С учетом опыта эксплуатации существующих приборов обозначены основные задачи, которые необходимо решить для массового внедрения микроволновых радиотермометров в медицинскую практику:

- сокращение времени измерения;
- повышение удобства работы;
- создание современного дизайна изделия;
- повышение точности измерений и надежности аппаратуры.

Применение новой модели микроволнового маммографа РТМ-01-РЭС с двухдиапазонным датчиком в значительной мере способствует решению перечисленных задач.

### Сокращение времени обследования

Двухдиапазонный датчик со встроенной антенной позволяет одновременно измерять внутреннюю температуру и температуру кожи, что сокращает время измерения с 10–15 до 2–3 мин.

Новая модель имеет очень высокую помехозащищенность и может работать без специальной экранировки помещений, не выключая компьютерную технику и другие медицинские приборы.

В режиме автоматического ввода не требуется нажимать на кнопку «Запись» для ввода данных в компьютер. Теперь программа самостоятельно записывает результаты измерений в память компьютера и подает врачу звуковой сигнал для переноса датчика на следующую точку.

*Сокращение времени обследования открывает огромные возможности для проведения профилактических обследований больших групп населения.*



Мобильная версия микроволнового маммографа РТМ-01-РЭС

### Повышение точности микроволновой маммографии

Применение в радиодатчике двух каналов приема обеспечивает получение информации о внутренней температуре и температуре кожи в один и тот же момент времени и в одной и той же точке, что крайне важно для последующего анализа.

Термостабилизация радиодатчика и специальные алгоритмы термокомпенсации исключают влияние температуры окружающей среды на результаты измерений.

## Какие возможности открывает использование микроволнового маммографа?

Согласно «Национальному руководству по маммологии» (2009) кабинет радиотермометрии молочных желез организуется в составе смотрового кабинета или отдела (отделения) лучевой диагностики амбулаторно-поликлинических, стационарно-поликлинических и больничных учреждений, а также в специализированных учреждениях, включая маммологические отделения многопрофильных больниц, районные, городские и областные онкологические диспансеры, городские и областные консультативно-диагностические центры.

Основные задачи кабинета РТМ-диагностики:

- профилактическое обследование женщин любого возраста при отсутствии жалоб для выявления пациенток с высоким риском малигнизации;
- радиотермометрическое измерение молочных желез у женщин любого возраста, нуждающихся в комплексном обследовании;
- контроль за лечением доброкачественных заболеваний молочных желез.

В кабинете РТМ-диагностики проводят неинвазивные исследования молочных желез: сбор анамнеза и жалоб при патологии молочных желез, визуальное исследование, пальпацию молочных желез и регионарных зон лимфооттока, радиотермометрию молочных желез в положениях лежа или сидя, визуализацию тепловых полей, построение термограмм и анализ результатов программы «РТМ-диагностика», анализ собранных результатов обследования и формирование заключения.

**Программы "РТМ-диагностика"**  
Окно обследования молочных желез

## Удобство эксплуатации, дизайн и надежность цифровых технологий

В этом году микроволновой маммограф РТМ-01-РЭС получил современный эргономический дизайн. На смену прямоугольным формам металлических фрезерованных корпусов пришли элегантные линии двухдиапазонного радиодатчика, изготовленного из современных композиционных материалов.

Микроминиатюризация и использование цифровой обработки сигнала уменьшили габариты и вес датчика и повысили надежность радиотермометра за счет исключения из схемы элементов ручной настройки. Установки параметров и калибровку радиотермометра производят путем программирования встроенных микроконтроллеров.

Автоматический ввод измеренных данных в память компьютера снижает трудоемкость измерений и упрощает подготовку специалистов.

## Новые исследования по радиотермометрии

В журнале «Опухоли женской репродуктивной системы» (№3, 2008) опубликована статья «Современная микроволновая радиотермометрия молочных желез».

Статья подготовлена коллективом авторов: Веснин С.Г., Всероссийский НИИ радиотехники, Москва; Каплан М.А., Медицинский радиологический научный центр, Обнинск; Авакян Р.С., ООО «Фирма РЭС», Москва.

В статье рассказано о кинетике тепловых процессов при раке молочной железы, продемонстрирована связь внутренней температуры, плотности микроваскулярной сети и темпа роста опухоли.

Дополнительную информацию по РТМ-диагностике и особенностям применения РТМ-01-РЭС можно получить по тел. +7 (495) 229-41-83, 8-916-575-71-55, e.mail: res@resltd.ru или в интернете: [www.radiometry.ru](http://www.radiometry.ru)

ООО «Фирма РЭС»

105082, Россия, г. Москва, ул. Большая Почтовая, 22

Разработчик и поставщик микроволнового маммографа РТМ-01-РЭС

Лицензия на производство медицинской техники № 99-03-000428-310106



## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

*Ташкентский городской онкологический диспансер, Республика Узбекистан*

EXPERIENCE IN TREATING PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

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

*Tashkent City Cancer Dispensary*

*The data given in the paper are based on the analysis of 121 women with breast cancer who were treated and followed up in the Tashkent City Cancer Dispensary in the period of 1999 to 2008. Long-term results were summarized in September 2008.*

**Key words:** breast cancer, locally advanced form, treatment

Рак молочной железы (РМЖ) на сегодняшний день является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. В структуре онкологической заболеваемости женщин РМЖ почти во всех экономически развитых странах занимает 1-е место [1, 2].

По Республике Узбекистан отмечен рост заболеваемости РМЖ за последние 20 лет, по итогам к 2003 г. этот показатель увеличился в 1,6 раза. Остается проблемой и лечение местно-распространенного (МР) РМЖ, несмотря на применение современных методов диагностики и лечения. Отмечено увеличение числа больных с первичным МР РМЖ, в 2005 г. оно составило 61,2%, преимущественно у женщин в возрасте от 30 до 65 лет. Смертность от РМЖ по Республике Узбекистан занимает 1-е место среди всех причин смерти от онкологических заболеваний у женщин [3].

Под МР РМЖ понимается РМЖ при наличии, по крайней мере, одного из признаков: распространение опухоли на кожу молочной железы или на подлежащую грудную стенку; метастазы в ипсилатеральных лимфатических узлах (ЛУ) — надключичных или подключичных; ипсилатеральные аксиллярные метастазы, спаянные между собой или фиксированные к другим структурам; большая опухоль в маленькой молочной железе. Под такое определение МР РМЖ подпадает рак IIIa, IIIb, IIIc и частично IIb стадий по последней классификации TNM [4].

Терапия МР РМЖ складывается из предоперационного (индукционного), местного (операция или лучевая терапия — ЛТ, сочетание ЛТ с операцией) лечения и адъювантной терапии [5]. Перспективным направлением является индукционная химиолучевая терапия, позволяющая увеличить число оперированных больных за счет уменьшения массы первичной опухоли. С ее помощью можно определить индивидуальную чувствительность опухоли к терапии, что важно для выбора адъювантного лечения, при этом снижа-

ется частота местных рецидивов и отдаленных метастазов у больных МР РМЖ. Однако на вопрос, какие схемы химиотерапии (ХТ) наиболее эффективны при предоперационном лечении, в литературе нет однозначного ответа. Большинство исследований носит поисковый характер. Отмечено, что схема первичной ХТ может быть предсказующим и прогностическим фактором. Основой этого является достижение полного патоморфологического регресса опухоли, свидетельствующее о дальнейшем благоприятном клиническом течении заболевания [6].

Представленные в работе данные основываются на анализе наблюдений за 121 женщиной, больной РМЖ, которые находились на лечении и наблюдались в Ташкентском городском онкологическом диспансере (ТашГОД) в период с 1999 по 2008 г.; отдаленные результаты подведены в сентябре 2008 г. Все больные, находившиеся под наблюдением, были разделены на 2 группы. В 1-й группе было 62 женщины с МР РМЖ: 1А группа — 32 больные, которые в предоперационном периоде получили от 2 до 6 курсов поли-ХТ (ПХТ) по схеме CMF (циклофосфан — 100 мг/м<sup>2</sup> внутримышечно — в/м через день, метотрексат — 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно — в/в капельно в 1-й и 8-й дни, фторурацил — 600 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1-й и 8-й дни); 1Б группа — 30 пациенток, получивших в неоадъювантном режиме от 2 до 6 курсов ПХТ по схеме CMF в сочетании с ЛТ на область молочной железы и регионарные зоны лимфооттока. Вторая группа состояла из 59 женщин с МР РМЖ: 2А группа — 30 больных, получивших до операции от 2 до 6 курсов ПХТ с включением антрациклинов в стандартных схемах (CAF — циклофосфан, адриабластин, фторурацил, АСМФ — адриабластин, циклофосфан, метотрексат, фторурацил, FАС — фторурацил, доксорубин, циклофосфамид), 2Б группа — 29 пациенток, получивших помимо неоадъювантной ПХТ с включением антрациклинов от 2 до 6 курсов ЛТ на область молочной желе-

зы и зоны регионарного лимфооттока. ЛТ проводилась как дробно-протяженным методом, так и в режиме крупного фракционирования.

Самой молодой пациентке с МР РМЖ было 29 лет, самой старой — 70 лет (табл. 1).

Все больные, находившиеся под наблюдением, в зависимости от стадии заболевания распределились следующим образом (табл. 2).

Оценка гематологической токсичности после проведения ХТ и ЛТ проводилась по общеизвестным критериям Common Toxicity Criteria NCIC. По данным изученного нами материала, согласно этим критериям, за время получения неoadъювантной терапии у больных зарегистрирована 0—I сте-

пень, которая не требовала прерывания этапов химиолучевого лечения более чем на 21 день.

Оценка результатов неoadъювантной терапии проводилась по шкале RECIST — Response Evolution Criteria In Solid Tumors, 2000 г. (табл. 3).

После выполнения оперативного этапа лечения по данным гистологического материала был оценен лечебный патоморфоз в опухоли. Оценка степени лечебного патоморфоза опухоли после неoadъювантной терапии проводилась по критериям, разработанным Г.А. Лавниковой (1976) (табл. 4).

По результатам операционного материала, степени лечебного патоморфоза опухоли больные получили адъювантную химиолучевую антиэстрогенотерапию.

При анализе 5-летних результатов лечения выявлена корреляция диссеминации РМЖ и степени лечебного патоморфоза. Наиболее часто отдаленные метастазы наблюдались при I и II степени лечебного патоморфоза — 23 (100%) и 45 (76,3%) больных соответственно. При III степени лечебного патоморфоза метастазирование имело место у 16 (59,3%), а при IV степени — у 6 (50%) пациенток. Если при I и II степени лечебного патоморфоза не было достоверных различий в частоте метастазирования по группам наблюдения, то при III степени этот процесс чаще возникал у пациенток IA группы — 10 (62,5%) против 6 (37,5%) больных 2A группы; при IV степени — также у пациенток IA группы — 4 (66,7%) против 2 (33,3%) больных 2A группы.

Сочетание индукционной ХТ с ЛТ у больных МР РМЖ с II—III степенью лечебного патоморфоза по выживаемости и продолжительности безрецидивного периода не имело

Таблица 1. Распределение больных МР РМЖ в зависимости от возраста

Возраст, годы	Число больных	
	абс.	%
20—29	3	2,5
30—39	13	10,7
40—49	31	25,6
50—59	32	26,4
60—69	36	29,8
70—79	6	5

Таблица 2. Распределение больных МР РМЖ в зависимости от стадии заболевания

Стадия	1-я группа		2-я группа	
	1А	1Б	2А	2Б
T2N1M0	5	3	1	0
T2N2M0	9	5	2	2
T3N1M0	7	9	10	9
T3N2M0	6	9	12	11
T4N0M0	3	2	3	5
T4N1M0	1	1	1	1
T4N2M0	1	1	1	1
Всего ...	32	30	30	29

Таблица 3. Распределение больных с учетом полученного эффекта от неoadъювантной терапии согласно шкале RECIST

Группа	Частичный ответ		Прогрессирование		Стабилизация	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1А	27	84,3	3	9,4	2	6,3
1Б	25	83,3	2	6,7	3	10
2А	27	90	1	3,3	2	6,7
2Б	26	89,7	1	3,4	2	6,9

преимуществ по сравнению с проведением только неoadъювантной ХТ.

На основании полученных данных нами были сделаны следующие выводы.

1. Неoadъювантная ХТ у больных МР РМЖ как в самостоятельном режиме, так и в комбинации с пред- и послеоперационной ЛТ является высокоэффективной, что позволяет добиться операбельности опухолевого поражения.

2. Частота и время до прогрессии опухолевого процесса у пациенток с МР РМЖ, получивших комплексное лечение с включением неoadъювант-

Таблица 4. Лечебный патоморфоз, достигнутый у больных после неoadъювантной терапии (по Г.А. Лавниковой, 1976)

Группа	I степень	II степень	III степень	IV степень
1А	8	14	7	3
1Б	8	14	6	2
2А	2	16	8	4
2Б	5	15	6	3
Всего, %	19,0	48,8	22,3	9,9

ной химиолучевой терапии, коррелируют с размерами первичной опухоли, наличием метастазов в регионарных ЛУ, а также со степенью лечебного патоморфоза опухоли.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Coleman M., Esteve J., Damiecky P. et al. Trends in cancer incidence and mortality. IARC Scientific publications. Lyon, 1993.  
 2. Greenlee R., Murray T., Bolden S. et al. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50(1):7—33.  
 3. Муратходжаев Н.К., Косимов Д.А. Рак молочной железы в Узбекистане (статистический анализ). Ташкент,

2006.  
 4. Портной С.М. Роль хирургического метода в лечении местно-распространенного рака молочной железы и диссеминированного рака молочной железы. Практик онкол 2000;(2):57—60.  
 5. Лятагин В.П. Первичные опухоли молочной железы. М.: Миклош, 2004.

с. 169—203.  
 6. Семиглазов В.Ф., Зернов К.Ю., Божок А.А. и др. Воспалительная форма рака молочной железы (предсказывающие и прогностические факторы эффективности первичной химиотерапии). Вопр онкол 2007;53(1):21—5.

## ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И С РЕЦИДИВОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИХ РОЛЬ В ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ

М.Б. Козлова, Е.М. Франциянц, Г.А. Неродо, Р.Н. Салатов, Р.Г. Луганская, И.П. Сидоренко, М.В. Кашубина  
 ФГУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий

SPECIFIC FEATURE OF HORMONAL PROFILE IN PATIENTS WITH PRIMARY AND RECURRENT BREAST CANCER AND THEIR ROLE IN THE EFFICIENCY OF CHEMOTHERAPY  
 M.B. Kozlova, E.M. Frantziyantz, G.A. Nerodo, R.N. Salatov, R.G. Luganskaya, I.P. Sidorenko, M.V. Kashubina  
 Rostov Cancer Research Institute, Russian Agency for Medical Technologies

The hormonal background was studied in 32 menopausal patients who had primary breast cancer (Stage III) or its recurrence in the postoperative scar. The patients with the primary process, unlike those with a recurrence, were found to have increased adrenocortical cortisol-forming activity and changed thyroid homeostasis. In both types of the neoplastic process, the blood concentrations of estradiol, testosterone, prolactin, follicle-stimulating and luteinizing hormones were disturbed in a substantial number of cases; the distinctive feature of the primary process and its recurrence lies in the opposite direction. An association of individual differences in the concentrations of estradiol and testosterone with the efficiency of neoadjuvant chemotherapy was analyzed in patients with recurrent cancer.

**Key words:** breast cancer, recurrence, hormonal profile, chemotherapy

Высокая частота заболеваемости и смертности от рака молочной железы (РМЖ) наряду с наблюдающимся в последние годы неуклонным ростом обоих показателей и значительным числом рецидивов определяют постоянное внимание исследователей к разным аспектам данной патологии [1]. В настоящее время отсутствует четкое представление об этиологии РМЖ, но патогенетическая роль гормонов в механизмах его развития не вызывает сомнения, что и определяет интерес к исследованию их статуса у данной категории больных. Гормональный статус онкологического больного формируется в результате динамически изменяющегося в процессе развития заболевания взаимодействия опухоли и организма, в связи с чем изучение его особенностей необходимо вести как в отношении гормонов, регулирующих состояние общего гомеостаза (тиреоидные и глюкокортикоидные гормоны), так и связанных с гормональным канцерогенезом в молочной железе. Установлено, что эстрогены и их метаболиты служат канцерогенами для эпителиоцитов молочной железы, действуя на обеих стадиях канцерогенеза — инициации и промоции опухолевого роста [2, 3]. Определенная роль в генезе новообразования в железе принадлежит  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторам эстрогенов [4, 5]. Важным фактом для теории гормонального канцерогенеза было обнаружение в молочной железе и в ткани РМЖ локального синтеза и метаболизма эстрогенов [6, 7], а также образование пролактина, который также играет существенную роль в развитии патологии [8, 9]. Тканевый синтез определяет возможность аутокринного/паракринного влияния гормонов и создания в органе более высокой их концентрации по сравнению с уровнем в крови. Тем не менее отклонения в концентрации циркулирующих гормонов также имеют существенное значение как в генезе РМЖ, так и в формировании биологических свойств и поведения опухоли. От этого в большой степени зависят и эффективность лечения, и прогноз заболевания [10, 11].

Развитие рецидива обусловлено влиянием ряда как общих, так и местных факторов [12]. Однако гормональный гомеостаз у пациенток с рецидивом РМЖ и его отличительные черты по сравнению с таковыми больных первичным РМЖ изучены крайне недостаточно.

**Целью работы** было проведение сравнительной оценки состояния гормонального гомеостаза у больных первичным РМЖ и больных с рецидивом заболевания и исследование роли его особенностей в эффективности лекарственной химиотерапии (ХТ) у пациенток с рецидивным РМЖ.

### Материалы и методы

В исследование включены 30 больных местно-распространенным первичным РМЖ III стадии и 34 — с местным рецидивом РМЖ в послеоперационном рубце. Возраст обследованных варьировал от 52 до 70 лет (средний возраст — 60 лет), все пациентки находились в менопаузе.

В крови больных радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы «Иммунотех» (Чехия) определяли содержание общего и свободного тироксина ( $T_4$ ), общего и свободного трийодтиронина ( $T_3$ ), тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола, эстрадиола ( $E_2$ ), тестостерона (Тст), прогестерона (Прг), пролактина (Прл), фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. Контрольную группу составили 20 практически здоровых менопаузальных женщин. АутомиелоХТ осуществляли препаратами доксорубин, 5-фторурацил и циклофосфан в суммарных дозах 100, 1500 и 1200 мг соответственно. Перед введением препараты инкубировали в течение 30 мин при температуре  $37^\circ\text{C}$  с аутологичной костномозговой взвесью, получаемой из крыла подвздошной кости. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Для оценки достоверности различий показателей между группами использовали  $t$ -критерий Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

У больных первичным РМЖ содержание общего  $T_4$  в крови незначительно, но статистически достоверно снижено — в 1,2 раза по сравнению со здоровыми женщинами и в 1,3 раза по сравнению с его уровнем у пациенток с рецидивом. В этой группе не обнаружено отклонений данного показателя от контрольного значения (табл. 1). Однако концентрация физиологически активной свободной формы  $T_4$  одинакова в сравниваемых группах и в обоих случаях она достоверно ниже, чем в группе контроля. Недостаточность у больных первичным РМЖ общей тироксинсекретирующей активности щитовидной железы сопровождалась снижением уровня циркулирующего общего  $T_3$ , основная часть которого (до 80%) образуется, как известно, вне щитовидной железы при монодейдировании  $T_4$  во многих тканях организма [13]. При этом концентрация свободной формы данного гормона у женщин с рецидивом РМЖ оставалась на уровне контроля, в то время как для первичного РМЖ характерно было ее достоверное повышение в среднем в 1,4 раза. Несмотря на выявленные отклонения в содержании тиреоидных гормонов у пациенток с первичным процессом, секреция гипофизом ТТГ в обеих группах не отличалась

Таблица 1. Содержание гормонов у пациенток с первичным РМЖ и с рецидивом заболевания

Показатель	Больные		Здоровые
	первичным РМЖ	с рецидивом РМЖ	
Тироксин общий, нмоль/л	98,72±3,16 <sup>1,2</sup>	136,43±20,32	124,67±5,30
Тироксин, свободный, нмоль/л	13,65±0,48 <sup>1</sup>	13,20±0,93 <sup>1</sup>	17,0±1,39
Трийодтиронин общий, нмоль/л	1,55±0,14 <sup>1,2</sup>	2,0±0,19	2,11±0,12
Трийодтиронин свободный, нмоль/л	5,46±0,15 <sup>1,2</sup>	4,21±0,19	3,90±0,29
Тиреотропин, мкМЕД/мл	1,79±0,15	1,74±0,42	1,81±0,19
Кортизол, нмоль/л	728,0±45,15 <sup>1,2</sup>	365,0±22,17 (n=10) 240,0±17,32 <sup>1</sup> (n=7)	342,31±17,36
Эстрадиол, нмоль/л	117,16±2,35 <sup>1,2</sup>	202,83±20,29 (n=7) 1100,50±440,50 (n=5) <sup>1</sup> 23,90±5,50 (n=5) <sup>1</sup>	230,94±14,0
Прогестерон, нмоль/л	2,08±0,28	1,65±0,26 <sup>1</sup>	2,69±0,40
Тестостерон, нмоль/л	1,28±0,19	0,95±0,22 (n=10) 2,63±0,21 (n=7) <sup>1,2</sup>	1,18±0,22
Пролактин, мкМЕД/мл	124,80±18,15 (n=4) 680,0±109,15 (n=7) <sup>1,2</sup> 51,18±18,15 (n=4) <sup>1,2</sup>	116,52±31,96	139,68±29,57
ФСГ, мМЕД/мл	121,83±9,18 <sup>1,2</sup>	38,01±7,66 <sup>1</sup>	76,60±7,58
ЛГ, мМЕД/мл	60,22±6,91 <sup>1,2</sup>	11,69±3,47 <sup>1</sup>	35,69±4,47

**Примечание.** Изменения достоверны по сравнению с группой контроля (<sup>1</sup>) и между группами с первичным РМЖ и рецидивом (<sup>2</sup>),  $p < 0,05 - 0,001$ .

от контроля. Сочетание нормальной регулирующей функции центральной эндокринной структуры со сниженной продукцией  $T_4$  при первичном РМЖ может быть обусловлено изменением порога чувствительности периферического органа к стимулирующему воздействию ТТГ и/или нарушением механизма отрицательной обратной связи. Изменение уровня тиреоидных гормонов, являющихся основными регуляторами всех видов метаболизма, наряду со сдвигами равновесия в содержании физиологически активных форм гормонов указывает на возможные отклонения у женщин с первичным РМЖ многих зависящих от их активирующего влияния процессов.

Изменения тиреоидного статуса могут иметь непосредственное отношение и к рассматриваемой патологии. Установлена способность тиреоидных гормонов влиять на процессы стероидогенеза в жировой ткани молочной железы [14]. Так, обнаружено свойство тироксина регулировать пролиферацию эстроген- и прогестеронотрицательных клеток РМЖ [15].

Развитие злокачественного процесса является для организма постоянно действующим стресс-фактором, в сферу модифицирующего влияния которого вовлекаются различные ткани и систе-

мы, в том числе и участвующие в реакции организма на стресс. В состоянии кортизолобразующей функции коры надпочечников у больных обнаружены значительные различия при сравниваемых процессах. У всех обследованных пациенток с первичным РМЖ уровень кортизола в крови в среднем существенно (в 2,1 раза) превышал физиологическую норму, тогда как рецидив заболевания в большинстве случаев не сопровождался стимуляцией продукции данного стресс-гормона. У 14 (41,18%) больных отмечена даже недостаточная кортизолобразующая активность надпочечников, что проявилось статистически достоверным снижением в этой группе (в 1,4 раза) уровня циркулирующего гормона.

Принимая во внимание многочисленные функции кортизола в организме как общего характера (поддержание общего гомеостаза), так и имеющие непосредственное отношение к онкопатологии (участие в регуляции процессов пролиферации и апоптоза, способность при повышенных концентрациях в крови подавлять активность иммунокомпетентных клеток [13]), полученные результаты указывают на необходимость исследования особенностей кортизолпродуцирующего статуса надпочечников у больных РМЖ, особенно с первичным процессом.

В уровне половых стероидов также обнаружены существенные различия. Содержание Э<sub>2</sub> при первичном РМЖ было в среднем почти в 2 раза ниже по сравнению с контролем. В отличие от этого при рецидиве РМЖ выявлялись случаи как отсутствия сдвигов в содержании гормона ( $n=14$ ; 41,18%), так и случаи противоположно направленных резких отклонений его уровня со снижением в среднем до  $23,90 \pm 5,50$  нмоль/л у 10 (29,41%) больных и повышением в среднем до  $1100,50 \pm 440,50$  нмоль/л в таком же числе наблюдений. В содержании Тест у пациенток с первичным РМЖ не обнаружено отклонений от нормы, однако при рецидиве заболевания у 14 (41,18%) из 34 обследованных его концентрация в крови была достоверно повышена более чем в 2 раза. По уровню циркулирующего Прг статистически достоверных различий между больными с первичным и рецидивным процессами не обнаружено. Что касается Прл, то его уровень у пациенток с рецидивом РМЖ в среднем достоверно не отличался от показателя в группе контроля. В то же время у большинства женщин с первичным процессом выявлялись его разнонаправленные сдвиги по сравнению с нормой: у 14 (46,67%) пациенток концентрация гормона превышала норму в 4,9 раза, а у 8 (26,67%) она была достоверно снижена в 2,7 раза. Данные литературы также свидетельствуют о неоднозначной динамике содержания Прл в крови при РМЖ [8]. Отсутствие аналогичных изменений у обследованных женщин с рецидивом заболевания указывает на сохранение у них в отличие от больных с первичным процессом нормальной Прл-секретирующей активности гипофиза.

Противоположные сбои в рассматриваемых группах обнаружены и в секреции гипофизом ФСГ и ЛГ. Концентрация циркулирующего ФСГ достоверно превышала норму у пациенток с первичным РМЖ в 1,6 раза и была снижена при рецидиве заболевания в среднем в 2 раза с колебанием степени снижения у отдельных больных от 1,4 до 3,5 раза. Подобная разнонаправленность динамики в обеих группах по сравнению с группой контроля выявлена и для уровня ЛГ, который также превышал норму у женщин с первичным РМЖ и не достигал контрольного значения у больных с рецидивом заболевания. Вследствие этого у пациенток с пер-

вичной опухолью уровень гормона оказался резко (в 5,1 раза) повышенным по сравнению с показателем в сравниваемой группе.

Полученные данные свидетельствуют о ряде выраженных отличий в гормональном профиле больных в зависимости от фактора первичности злокачественного процесса или его рецидивирования.

Помимо различий в содержании отдельных гормонов в сравниваемых группах обращает на себя внимание тот факт, что при рецидиве РМЖ у больных проявилось резкое индивидуальное варьирование концентрации в крови Э<sub>2</sub>. В связи с этим был проведен анализ зависимости эффективности лекарственной противоопухолевой терапии у пациенток с рецидивом заболевания от состояния секс-стероидного гомеостаза. Оценку динамики размера опухоли под влиянием примененного воздействия осуществляли по результатам УЗИ. Было установлено, что ответ опухоли на лекарственную терапию колебался в широком диапазоне — уменьшение размера опухоли составило от 5 до 70%. При сопоставлении этих данных с показателями уровня Э<sub>2</sub> в крови больных до начала лечения обнаружено, что наиболее выраженное уменьшение опухоли (на 67—70%) произошло у пациенток с низким уровнем Э<sub>2</sub> в крови, составляющим в среднем  $23,9 \pm 5,50$  нмоль/л (табл. 2). В противоположность этому у пациенток с исходно нормальной или резко повышенной по сравнению с контролем концентрацией Э<sub>2</sub> ( $1100,50 \pm 440,50$  нмоль/л) уменьшение опухоли в ответ на проведенное лечение составило от 5 до 44%, что свидетельствовало только о стабилизации процесса. Что касается выявленной у больных с рецидивом РМЖ как не отличающейся от контроля, так и повышенной концентрации Тест, то при аналогичном анализе не было обнаружено связи между индивидуальными различиями в уровне циркулирующего гормона и эффективностью лекарственной терапии. Полученные данные позволяют рассматривать уровень Э<sub>2</sub> в крови в качестве предиктора эффективности аутомиело-ХТ у больных с рецидивом РМЖ.

Таким образом, анализ результатов проведенного исследования указывает на различный характер гормонального фона, сопутствующий развитию первичного РМЖ и его рецидива. Одной из особенностей гормонального гомеостаза при сравниваемых процессах служит нарушение тиреоидного статуса у больных первичным РМЖ и отсутствие изменений в данном звене нейроэндокринной системы при рецидиве заболевания.

Таблица 2. Эффективность ХТ и содержание эстрадиола в крови больных с рецидивом РМЖ

Концентрация эстрадиола, нмоль/л	Уменьшение размера опухоли, %
$23,90 \pm 5,50$ ( $n=10$ )	67—70
$202,83 \pm 20,29$ ( $n=14$ ) $1100,50 \pm 440,50$ ( $n=10$ )	5—44

Выявленная неоднозначность тиреоидного статуса при сравниваемых процессах сочетается с обнаруженной также только у пациенток с первичным РМЖ выраженной напряженностью стресс-реакции коры надпочечников.

Статус половых и тропных гормонов гипофиза в большинстве случаев нарушен при обоих видах патологии, однако его особенностью является, как правило, противоположная направленность фоновых сбоев при том и другом вариантах процесса.

Различия гормонального фона имеют не только межгрупповые проявления, но и внутригрупповые, индивидуальные особенности, влияющие на характер ответа опухоли на неоадьювантную лекарственную терапию. У пациенток с рецидивом РМЖ на фоне низкого содержания Э<sub>2</sub> в крови она сопровождалась частичной регрессией опухоли, тогда как у женщин с его нормальным или повышенным уровнем отмечали только стабилизацию процесса.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России и Санкт-Петербурге. СПб.: Коста, 2007.
2. Mueck A.O., Seeger H., Zippert T.H. Orogenabhängige Neoplasie-melche Bedeutung haben Estradiol metaboliten. Zbl Gynäkol 2003;125(11):458—66.
3. Russo J., Hasan Lareef M., Balogh G. et al. Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells. J Steroid Biochem And Mol Biol 2003;87(1):1—25.
4. Берштейн Л.М., Порошина Т.Е., Зимарина Т.С. и др. Сравнительное изучение эстрогенных рецепторов  $\alpha$  и  $\beta$  в первичных и подвергшихся неоадьювантной гормонотерапии новообразованиях молочной железы. Бюлл эспер биол и мед 2004;138(11):559—62.
5. Ganehevska P.G., Uchikov A.P., Jshve V.S. et al. Estrogen receptors — known and biological function. Folia med 2006;48(2):5—10.
6. Берштейн Л.М. Мультикомпонентная модель эстрогенообразования в ткани опухоли молочной железы. Вопр онкол 1998;44(1):7—10.
7. Yager J.D., Davidson N.E. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. New Engl J Med 2006;354:270—82.
8. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Костюченко Е.А. Роль пролактина в физиологии и патологии молочной железы. Вопр онкол 2007;53(2):131—5.
9. Zlovera M., Tauraine P., Kelly P.A., Goffin V. Involvement of prolactin in breast cancer. Redefining the molecular targets. Exp Gerontol 2000;35(1):41—51.
10. Пильмутдинова М.Р. Обоснование патогенетической гормонотерапии рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа: Башкирский государственный медицинский университет, 2007.
11. Hernandez L., Nunez-Villar M.J., Martinez-Arribas F. et al. Circulating hormone levels in cancer patients. Correlation with serum tumor markers and the clinical and biological features of the tumors. Anticancer Res 2005;25(1b):451—4.
12. Франк Г.А. Рецидив злокачественной опухоли: понятие, сущность, терминология. Рос онкол журн 2006;(3):50—2.
13. Лейкок Дж. Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии. М.: Медицина, 2000.
14. Горюшина О.Г. Тиреоидные гормоны в лечении больных диффузной мастопатией. Вестн РАМН 2004;(12):49—51.
15. Абувалиев А.А., Гильдиева М.С., Саатов Т.С. Тироксинная регуляция пролиферации эстроген- и прогестеронотрицательных клеток рака молочной железы. Рос онкол журн 2006;(2):15—8.

### Уважаемые коллеги!

В Издательстве ООО «АБВ-пресс» готовится к печати книга

**« КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ (практическое руководство) »**

под редакцией акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова и проф. В.П. Летагина

*Высокая заболеваемость раком молочной железы среди женщин привела к бурному развитию онкомаммологии. Успехи молекулярной биологии, генетики, биохимии позволили глубже проникнуть в сущность этого страдания и выявить целый ряд новых прогностических признаков, позволяющих предсказать с определенной долей достоверности исход заболевания и выработать оптимальную диагностическую и лечебную тактику. Достижения современной хирургии, лучевой и особенно лекарственной терапии дают возможность создать высокоэффективные программы лечения этой категории больных.*

*Монография основана на опыте самого крупного в РФ онкологического учреждения — РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН — и отличается практической направленностью. Книга особенно ценна для практических врачей — маммологов, хирургов, онкологов, рентгенологов, радиологов, химиотерапевтов, а также студентов медицинских вузов.*

**Выход книги запланирован на июль 2009 г.**

## АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ГОЗЕРЕЛИНОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА РАННИХ СТАДИЯХ У ПАЦИЕНТОК В ПРЕМЕНОПАУЗЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММЫ ZIPP

EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 2006; 42: 895—904

M. Baum<sup>1</sup>, A. Hackshaw<sup>5</sup>, J. Houghton<sup>6</sup>, L.E. Rutqvist<sup>2</sup>,  
T. Fornander<sup>2</sup>, B. Nordenskjold<sup>3</sup>, A. Nicolucci<sup>4</sup>, R. Sainsbury<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, University College London, Institute of Surgical Studies, 67—73 Riding House Street, Charles Bell House, London W1W 7EJ, United Kingdom; <sup>2</sup>Stockholm Breast Cancer Study Group, Sweden; <sup>3</sup>South-East Sweden Breast Cancer Group, Sweden; <sup>4</sup>Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologia, Italy; <sup>5</sup>Cancer Research UK & UCL Cancer Trials Centre, University College London, United Kingdom; <sup>6</sup>ZIPP International Collaborators' Group

**Цель исследования** — определить преимущество применения гозерелина в сочетании с тамоксифеном или без него как дополнение к стандартной адъювантной терапии у пациенток с диагностированным раком молочной железы (РМЖ) в пременопаузе.

### Дизайн исследования

Программа ZIPP включает 4 многоцентровых открытых рандомизированных исследования с участием пациенток в пременопаузе или в возрасте моложе 50 лет с операбельным РМЖ I или II стадии независимо от наличия рецепторов эстрогенов (ЭР). Исследование проводилось проспективно на основе единого протокола, который был адаптиро-

ван каждой исследовательской группой в соответствии с локальными требованиями. В табл. 1 представлены некоторые характеристики пациенток.

### Популяция пациенток

Пациентки были включены в исследование после первичной терапии, которая состояла из оперативного лечения (удаление опухоли или мастэктомия) и последующей лучевой терапии (ЛТ), а также адъювантной системной химиотерапии (ХТ) по показаниям. Назначения и тип ХТ соответствовали критериям локального стандарта лечения (степень риска развития рецидива, наличие лимфатических узлов — ЛУ и т.д.). ХТ включала периперационное введение циклофосфида

Таблица 1. Характеристики пациенток, принимавших участие в исследованиях программы ZIPP

Исследовательская группа	Период набора	Пациентки	Избирательно назначаемое лечение*	Рандомизированное лечение**
CRUK BCTG	Август 1987 г. — март 1999 г.	Возраст до 50 лет или до наступления менопаузы Операбельная опухоль I или с поражением ЛУ II стадии и без него, ЭР-положительная и ЭР-отрицательная опухоль	До 6 циклов ХТ у пациенток из группы высокого риска	Первоначально проводилась рандомизация по схеме 2×2. С февраля 1991 г. — рандомизация по тамоксифену в качестве дополнения или избирательное назначение тамоксифена в дозе 20 мг/сут
Стокгольм	Май 1990 г. — январь 1997 г.	Возраст до 50 лет или до наступления менопаузы Операбельная опухоль размером >10 мм или с поражением ЛУ	Все пациентки подвергались органосохраняющему оперативному лечению. Больные с поражением ЛУ получили 6 курсов CMF	Рандомизация по схеме 2×2. Тамоксифен в дозе 40 мг/сут
Юго-Восточная Швеция	Октябрь 1989 г. — март 1998 г.	Возраст до 50 лет независимо от наличия менструаций и поражения ЛУ Операбельная опухоль I или II стадии	Комбинированная ХТ у пациенток из группы высокого риска	Рандомизация по схеме 2×2. Тамоксифен в дозе 40 мг/сут. С ноября 1991 г. все пациентки получали тамоксифен
GIVIO	Январь 1991 г. — ноябрь 1996 г.	Возраст до 50 лет независимо от наличия менструаций, ЭР и поражения ЛУ Операбельная опухоль I или II стадии	До 6 циклов ХТ у пациенток из группы высокого риска	Рандомизация по схеме 2×2. Тамоксифен в дозе 20 мг/сут

\*Все пациентки до рандомизации подвергались терапии (оперативное лечение в сочетании с ЛТ или без него) в соответствии с локальными стандартами лечения. \*\*Золадекс применяли в виде депо-препарата в дозе 3,6 мг каждые 4 нед на протяжении 2 лет.

или 6 циклов режима циклофосфамид/метотрексат/5-фторурацил (CMF), однако в некоторых центрах использовался стандартный режим 5-фторурацил/эпирубицин/циклофосфамид.

### Критерии включения

В исследование вошли пациентки в возрасте моложе 50 лет к моменту рандомизации (в Стокгольме и некоторых центрах Великобритании — в пременопаузе) с инвазивным операбельным РМЖ, ограниченным одной молочной железой; без признаков отдаленного метастазирования после рентгеновского исследования грудной клетки, позвоночника и таза; без нарушения функции печени и почек и изменений в общем анализе крови (число нейтрофилов  $>3 \times 10^9/\text{л}$ ; тромбоцитов  $>90 \times 10^9/\text{л}$ ; гемоглобина  $>100 \text{ г/л}$ ).

### Критерии исключения

Пациентки не могли участвовать в исследовании, если они получали гормональную терапию (ГТ) в течение 6 нед до включения в исследование; при невозможности проведения оперативного лечения или ЛТ (при наличии показаний); при значительно сниженной ожидаемой продолжительности жизни вследствие сопутствующих заболеваний; в случае проведения предшествующего лечения по поводу других злокачественных опухолей (за исключением базального или плоскоклеточного рака кожи или рака шейки матки *in situ* при адекватном патоморфологическом исследовании); если первичная опухоль была фиксирована к подлежащим мышцам или стенке грудной клетки или была изъязвлена, инфильтрировала кожу или подмы-

шечные узлы, что указывало на глубокое поражение. Пациенток, не желающих или не имеющих возможность получать долгосрочное лечение с последующим наблюдением, также не включали в исследование.

Возможность участия пациентки в исследовании рассматривалась после хирургического лечения, когда становилось возможным определить, соответствует ли она критериям включения и исключения.

Пациенток просили начать лечение как можно раньше после операции. Тамоксифен применяли внутрь в дозе 20 или 40 мг ежедневно, а гозерелин — 3,6 мг каждые 28 дней в виде подкожной инъекции в переднюю брюшную стенку. Рандомизированную терапию продолжали в течение 2 лет или до достижения конечной точки, прекращения лечения в связи с нежелательными явлениями (НЯ) или досрочного прекращения участия пациентки в исследовании. Пациентки с симптомами менопаузы могли получать сопутствующую заместительную ГТ с уведомлением центра по координации исследования.

Программа ZIPP была разработана и проведена в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. (с дополнением 35-й Всемирной медицинской ассамблеи в Венеции, 1983). Этический комитет каждого центра, принимающего участие в испытании, одобрил протокол исследования, и каждый исследователь был обязан получить информированное согласие пациентки на участие в исследовании в соответствии с порядком, установленным местным этическим комитетом.

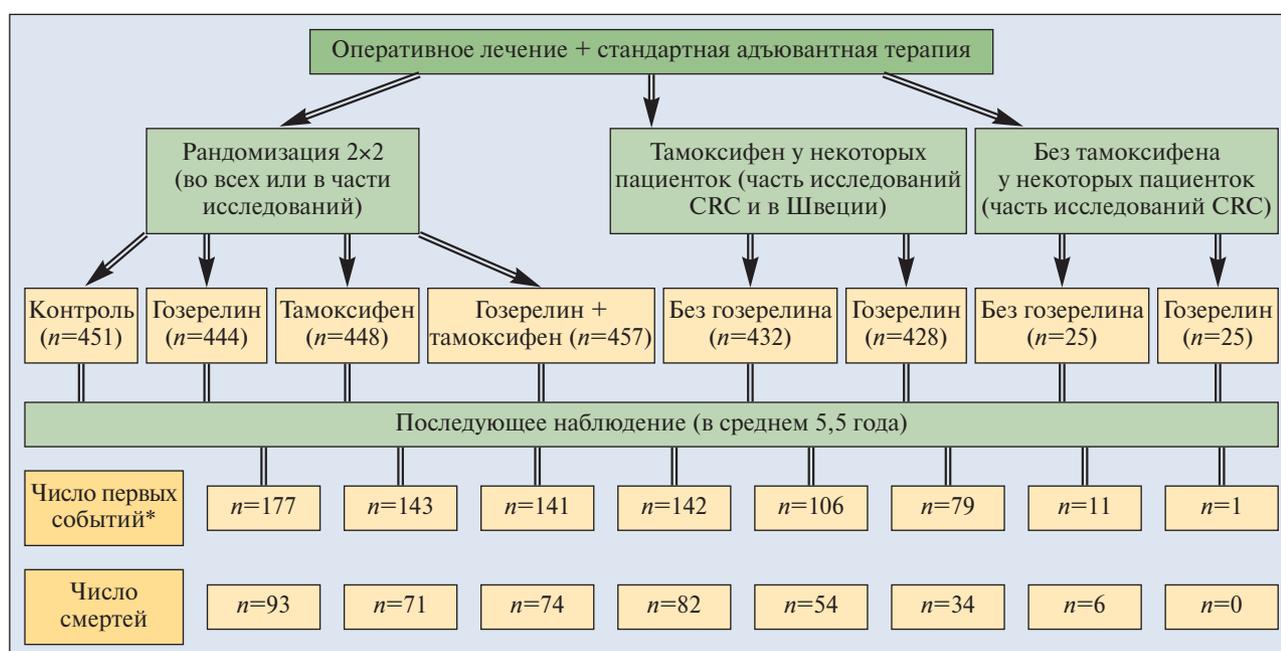


Рис. 1. Распределение пациентов в программе ZIPP и число событий по группам лечения.

\*Число рецидивов, развития вторых первичных опухолей или смертей

## Переносимость

Оценка переносимости НЯ не являлась частью метаанализа программы ZIPP. В то же время здесь приведены отдельные данные наиболее крупного исследования (CRUK). Были также опубликованы сведения о НЯ, полученные в ходе Стокгольмского исследования.

## Результаты

В период с августа 1987 г. по март 1999 г. в общей сложности в программу включены 2710 пациенток (в исследовании CRUK BCSTG — 1191; в Стокгольме — 926; в Юго-Восточной Швеции — 211 и в исследовании GIVIO — 382). На рис. 1 приведено распределение больных по группам терапии. Все 50 пациенток в исследовании CRUK, ко-

торые избирательно не получали тамоксифен, проходили курс адъювантной системной ХТ в соответствии с местным стандартом исследовательского центра.

В целом характеристики больных на исходном уровне сходны в группах, которые получали и не получали гозерелин, и сравнимы в 4 исследовательских группах (табл. 2).

## Эффективность

После наблюдения средней продолжительностью 5,5 года первое событие в группе гозерелина было отмечено у 365 (27%) пациенток по сравнению с 435 (32%) больными в контрольной группе (табл. 3). Применение гозерелина приводило к статистически достоверному снижению

Таблица 2. Характеристики пациенток с распределением по группам и исследовательским группам

Показатель	Число пациенток (%)					
	гозерелин (n=1354)	контроль (n=1356)	CRUK BCSTG (n=1191)	Стокгольм (n=926)	GIVIO (n=382)	Юго-Восточная Швеция (n=211)
Возраст, годы						
медiana	44	44	43	46	44	44
диапазон	22–56	21–55	22–53	26–56	21–50	23–49
Распределение						
<39 лет	280 (21)	326 (24)	352 (30)	126 (14)	85 (22)	43 (20)
>40 лет	1074 (79)	1030 (76)	839 (70)	800 (86)	297 (78)	168 (80)
Менопаузальный статус						
пременопауза	979 (72)	967 (71)	760 (64)	903 (97)	283 (74)	Не зарегистрировано
постменопауза	78 (6)	72 (5)	108 (9)	7 (1)	35 (9)	Не зарегистрировано
неизвестно	297 (22)	317 (24)	323 (27)	16 (2)	64 (17)	211 (100)
Размер опухоли, мм						
<10	148 (11)	159 (12)	180 (15)	74 (8)	40 (10)	13 (6)
11–20	604 (45)	603 (44)	445 (37)	519 (56)	159 (42)	84 (40)
21–50	454 (33)	449 (33)	367 (31)	300 (32)	131 (34)	105 (50)
>50	28 (2)	38 (3)	30 (3)	17 (2)	12 (3)	7 (3)
неизвестно	120 (9)	107 (8)	169 (14)	16 (2)	40 (11)	2 (1)
Наличие ЭР						
ЭР-положительная опухоль	672 (50)	713 (53)	446 (37)	591 (64)	195 (51)	153 (72)
ЭР-отрицательная опухоль	335 (25)	312 (23)	296 (25)	201 (22)	108 (28)	42 (20)
неизвестно	347 (26)	331 (24)	449 (38)	134 (14)	79 (21)	16 (8)
Поражение ЛУ						
нет	722 (53)	713 (53)	720 (60)	464 (50)	187 (49)	64 (30)
есть	558 (41)	571 (42)	326 (28)	462 (50)	194 (51)	147 (70)
неизвестно	74 (5)	72 (5)	145 (12)	0	1 (<1)	0
Оперативное лечение						
удаление опухоли	675 (50)	696 (51)	681 (57)	436 (47)	164 (43)	90 (43)
мастэктомия	663 (49)	651 (48)	510 (43)	488 (53)	195 (51)	121 (57)
неизвестно	16 (1)	9 (1)	0 (0)	2 (<1)	23 (6)	0 (0)
ЛТ						
да	817 (60)	870 (64)	822 (69)	541 (58)	135 (35)	189 (90)
нет	507 (38)	462 (34)	355 (30)	383 (41)	209 (55)	22 (10)
неизвестно	30 (2)	24 (2)	14 (1)	2 (<1)	38 (10)	0 (0)
ХТ						
да	583 (43)	590 (44)	439 (37)	459 (50)	232 (61)	43 (20)
нет	766 (56)	761 (56)	742 (62)	467 (50)	150 (39)	168 (80)
неизвестно	5 (<1)	5 (<1)	10 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Средняя продолжительность наблюдения, годы	5,5	5,6	5,0	6,0	5,2	5,7

риска развития таких событий, как первый рецидив заболевания, формирование новой первичной опухоли или смерть, на 20% по сравнению с риском у не получавших гозерелин больных (отношение рисков — ОР для бессобытийной выживаемости — БСВ составило 0,80; 95% доверительный интервал — ДИ 0,69—0,92;  $p=0,002$ ; рис. 2). Абсолютное различие в БСВ между группами к 5 годам наблюдения составило 5,2% (74,6% — в группе гозерелина и 69,4% — в группе контроля). Наблюдали также статистически значимое преимущество в отношении общей выживаемости (ОВ). Риск смерти у пациенток, получавших гозерелин, был на 19% ниже по сравнению с группой контроля (ОР для ОВ составляло 0,81; 95% ДИ 0,67—0,99;  $p=0,038$ ; рис. 3). При проведении анализа выживаемости в целом 187 (14%) больных, рандомизированных в группу гозерелина, умерли к моменту анализа, в группе контроля — 227 (17%). Большинство смертей было связано с РМЖ, 154 (82%) случая по сравнению со 174 случаями (77%) в группах гозерелина и контроля соответственно. Абсолютное различие в ОВ к 4 годам наблюдения составило 2,7% (87,6% — в группе гозерелина и 84,9% — в группе контроля).

Для полноты картины исследования изучено также влияние тамоксифена на выживаемость. ОР для БСВ составило 0,79 (95% ДИ 0,68—0,92), для ОВ — 0,83 (95% ДИ 0,68—1,02), что соответствовало ожиданиям.

ОР для БСВ и ОВ оказалось сходным во всех 4 исследовательских группах (табл. 4). Тест на гетерогенность между ОР не выявил статистически значимых различий (БСВ —  $p=0,08$ ; ОВ —  $p=0,14$ ). Несмотря на высокое ОР в исследовании GIVIO, этот показатель не был статистически значимым (ОР 1,29,  $p=0,20$ ), и результаты 2 наиболее крупных исследований демонстрировали очевидную выгоду.

Новые опухоли (в качестве первого события) обнаружены у 53 пациенток в группе гозерелина и у 62 — в группе контроля (см. табл. 3). Из них у 75 диагно-

Таблица 3. Первые события, распределенные по группам лечения

Событие	Число пациенток* (%)	
	группа гозерелина (n=1354)	группа контроля (n=1356)
Рецидив болезни		
местный	138 (10)	186 (14)
отдаленный	173 (13)	191 (14)
неизвестной локализации	3 (<1)	2 (<0,1)
Вторая первичная опухоль		
контралатеральная молочная железа	32 (2)	43 (3)
другая локализация	21 (2)	19 (1)
смерть без рецидива	17 (1)	17 (1)
Общее число	365 (27)	435 (32)

\*Пациентки могут относиться более чем к одной категории

стирован рак контралатеральной молочной железы: у 32 больных в группе гозерелина и у 43 — в группе контроля. Выявлено уменьшение частоты встречаемости рака контралатеральной молочной железы (в качестве первого события) у пациенток, получающих гозерелин, хотя это не было статистически значимо; ОР составило 0,75 (95% ДИ 0,47—1,17;  $p=0,24$ ). Получены следующие результаты относительно риска развития рака контралатеральной молочной железы в каждой терапевтической группе: без тамоксифена или гозерелина 13/476 пациенток (ОР 1,0); только тамоксифен — 30/880 (ОР 1,25; 95% ДИ 0,66—2,37); только гозерелин — 12/469 (ОР 0,94; 95% ДИ 0,43—2,03); тамоксифен плюс гозерелин — 20/885 (ОР 0,83; 95% ДИ 0,42—1,65).

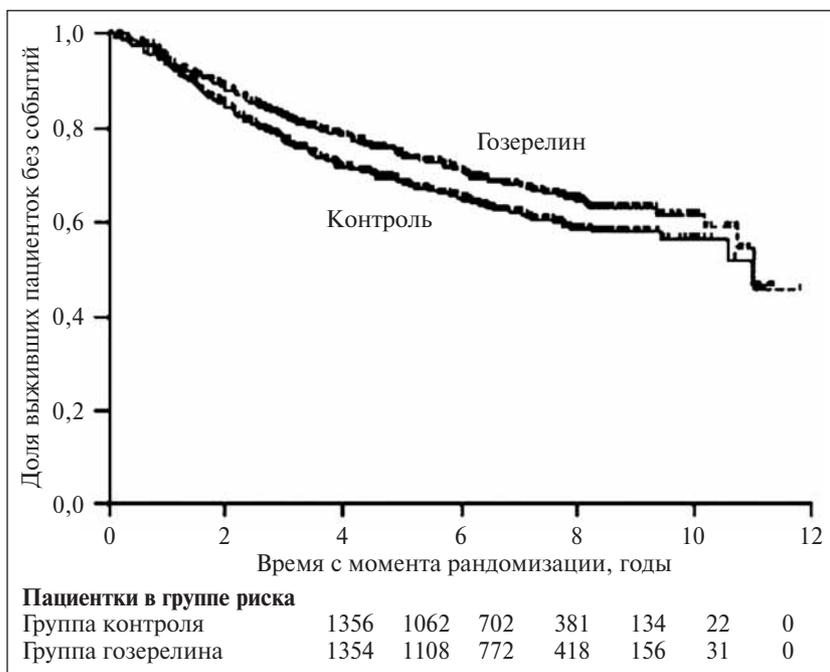


Рис. 2. Кривая Каплана—Майера БСВ у пациенток, получающих или не получающих гозерелин в дополнение к стандартной адъювантной терапии

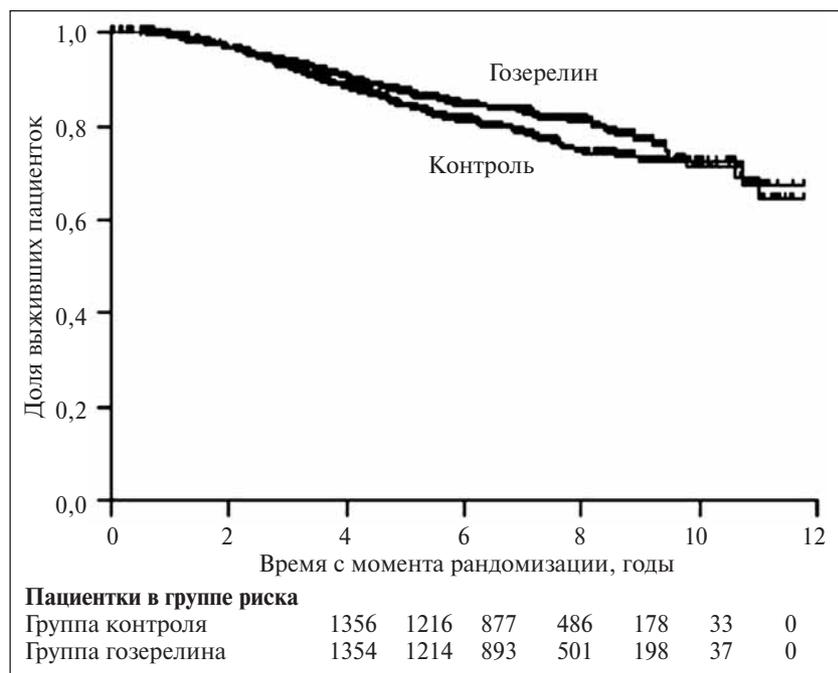


Рис. 3. Кривая Каплана—Майера ОВ у пациенток, получающих или не получающих гозерелин в дополнение к стандартной адъювантной терапии

Анализ БСВ и ОВ в подгруппах выполнен на основании прогностических и терапевтических факторов. К моменту разработки исследования был согласован план анализа по таким факторам, как поражение ЛУ, наличие ЭР и проведение адъювантной ХТ, анализ по возрасту запланирован не был. В табл. 4 приведены ОР и 95% ДИ для каждой из подгрупп. Установлено, что гозерелин более эффективен у пациенток без поражения ЛУ, с ЭР-

положительными опухолями и не получавших ХТ, хотя тест на гетерогенность для каждого фактора не дал статистически значимых результатов, вероятно, из-за ограниченной мощности. Был выполнен исследовательский анализ по изучению применения гозерелина в зависимости от наличия ЭР (табл. 5). Согласно его результатам, назначение гозерелина больным с ЭР-положительными опухолями, не получавшим ХТ, может привести к большему эффекту (ОР 0,68), чем в других группах пациенток. В то же время некоторое преимущество от терапии гозерелином отмечено и у больных с ЭР-положительными опухолями, подвергавшихся ХТ (ОР 0,83). Аналогично лечение гозерелином связано с преимуществом у пациенток с опухолями без ЭР, которые не получали ХТ (ОР 0,79), в то время как у больных с опухолями без ЭР, которым проводилась ХТ, преимуществ от назначения препарата не было (ОР 1,19). Данные, полученные при сравнительном анализе в подгруппах, не являются статистически достоверными и хотя могут свидетельствовать о различных эффектах гозерелина в различных группах пациенток, достаточных доказательств этому нет.

Таблица 4. ОР для БСВ и ОВ, распределенные по исследованиям и подгруппам пациенток

Показатель	Число пациенток	БСВ		ОВ	
		число событий	ОР (95% ДИ)	число событий	ОР (95% ДИ)
<b>Исследование</b>					
CRUK	1191	327	0,68 (0,55—0,85)	179	0,67 (0,50—0,90)
Стокгольм	926	309	0,78 (0,62—0,97)	155	0,84 (0,61—1,15)
Швеция	211	61	0,94 (0,56—1,55)	35	0,80 (0,41—1,55)
GIVIO	382	103	1,29 (0,87—1,90)	45	1,64 (0,90—2,99)
<b>Возраст, годы</b>					
<40	606	226	0,87 (0,67—1,14)	124	0,76 (0,53—1,09)
>40	2104	574	0,79 (0,67—0,93)	290	0,86 (0,68—1,08)
<b>Поражение ЛУ</b>					
нет	1435	339	0,69 (0,56—0,86)	140	0,80 (0,58—1,12)
есть (>1 ЛУ)	1129	418	0,92 (0,76—1,11)	250	0,82 (0,64—1,06)
неизвестно	146	43	0,72 (0,39—1,32)	24	0,75 (0,34—1,68)
<b>Наличие ЭР</b>					
ЭР-отрицательная опухоль	647	244	0,94 (0,73—1,21)	152	0,89 (0,64—1,22)
ЭР-положительная опухоль	1385	397	0,75 (0,61—0,92)	185	0,79 (0,59—1,06)
неизвестно	678	159	0,73 (0,53—1,00)	77	0,74 (0,47—1,16)
<b>ХТ</b>					
получали	1173	388	0,87 (0,72—1,07)	225	0,78 (0,60—1,02)
не получали	1527	407	0,74 (0,61—0,90)	185	0,88 (0,66—1,17)
<b>Все пациентки</b>	<b>2710</b>	<b>800</b>	<b>0,80 (0,69—0,92)</b>	<b>414</b>	<b>0,81 (0,67—0,99)</b>

Таблица 5. Анализ данных выживаемости в зависимости от наличия ЭР и проведения ХТ

Показатель	Число пациенток	БСВ		ОВ	
		число событий	ОР (95% ДИ)	число событий	ОР (95% ДИ)
ЭР-отрицательная опухоль					
без ХТ	342	123	0,79 (0,56—1,13)	70	0,77 (0,48—1,24)
ХТ	303	120	1,19 (0,83—1,71)	81	1,09 (0,70—1,70)
ЭР-положительная опухоль					
без ХТ	829	206	0,68 (0,51—0,90)	83	0,80 (0,52—1,24)
ХТ	554	190	0,83 (0,62—1,10)	101	0,77 (0,52—1,14)

Оценивали также влияние тамоксифена и гозерелина как в монорежиме, так и в сочетании, на ОВ (рис. 4). По сравнению с пациентками, которые не получали ни тамоксифен, ни гозерелин (группа контроля), больные, принимавшие один или оба препарата, имели одинаковое ОР. Достаточных доказательств того, что применение комбинации препаратов приводит к максимальной эффективности терапии, не получено. Тест на взаимодействие между тамоксифеном и гозерелином не дал статистически значимых результатов ( $p=0,25$ ). Похожий эффект отмечался у женщин в возрасте 40 лет и старше, хотя у более молодых пациенток результаты были менее значимы из-за меньшего числа наблюдений (95% ДИ были шире и включали единицу).

### Переносимость

Доля пациенток, у которых развилось по меньшей мере одно НЯ, была наименьшей (18%) в контрольной группе и наибольшей (65%) — в группе комбинированной терапии. Чаще всего имели место приливы, отмеченные у 78 (17%) пациенток, принимавших только тамоксифен, у 35 (26%) — только гозерелин и у 200 (44%) — комбинацию тамоксифена и гозерелина. У больных, не получавших адъювантной эндокринной терапии, приливы не зарегистрированы. Другим и единственным НЯ, встречавшимся более чем у 50 пациенток, было увеличение массы тела. Его частота была выше в группе комбинированной терапии (11%) по сравнению с любой из 2 других групп (7% в группе только тамоксифена; 4% в группе только гозерелина и 0% в группе контроля).

### Обсуждение

Данные по эффективности, полученные в этом исследовании, показывают, что добавление гозерелина к стандартной адъювантной терапии приводит к увеличению БСВ и ОВ у пациенток с операбельным РМЖ в пре- и перименопаузе. К мо-

менту начала исследования не существовало однозначных свидетельств роли ЭР, однако в настоящее время больные с ЭР-положительными опухолями — это единственная группа, которой показана эндокринная терапия. Отсутствие менструаций чаще отмечали в группе пациенток, получавших ХТ, по сравнению с теми, которые не подвергались ей, поэтому преимущества дальнейшего угнетения функции яичников были ограничены. Таким образом, гозерелин является препаратом альтернативной адъювантной терапии для пациенток с РМЖ в пременопаузе, поскольку уменьшает риск развития рецидивов и увеличивает выживаемость. Особенно важно то, что в данном исследовании проведена оценка гозерелина на фоне других препаратов для адъювантной терапии, которые обычно используются в лечении пациенток в пременопаузе с РМЖ на ранних стадиях.

Влияние терапии на выживаемость было сходным у больных, получавших только тамоксифен, и тех, которые принимали только гозерелин. Доказательств того, что комбинация препаратов приводит к повышению выживаемости, было недостаточно. Представленные результаты по оценке эффекта терапии с/без гозерелина сравнимы с исследованием, проведенным Меж-

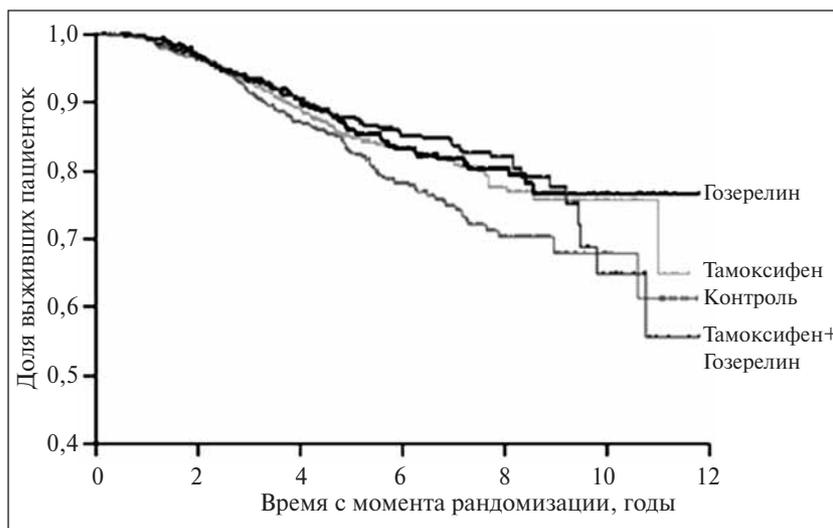


Рис. 4. Кривая Каплана—Майера для полного выживания у пациенток группы контроля, у получающих только тамоксифен, только гозерелин или и тамоксифен, и гозерелин, в дополнение к стандартной адъювантной терапии

дународной исследовательской группой по РМЖ (IBCSG), которое имело аналогичный дизайн. В исследовании были рандомизированы 1063 женщины, получившие только гозерелин ( $n=346$ ), только ХТ ( $n=360$ ) или комбинацию этих методов ( $n=357$ ). ОР для безрецидивной выживаемости (БРВ) при сравнении комбинированной терапии и только ХТ составило 0,80 (95% ДИ 0,57—1,11) аналогично результату представленного выше исследования — 0,87 (95% ДИ 0,72—1,07). Схожие результаты получены и при оценке эффективности разных подгрупп. Иными словами, в исследовании IBCSG также отмечено преимущество терапии гозерелином у женщин с положительными ЭР. Более того, эффективность применения гозерелина была выше в группе пациенток более молодого возраста ( $\leq 39$  лет) — ОР 0,50 по сравнению с 0,92, — что не было продемонстрировано в исследовании ZIPP (ОР 0,87 по сравнению с 0,79).

Результаты других исследований, посвященных эффективности гозерелина, не могут быть непосредственно сопоставлены с данными программы ZIPP из-за различных дизайнов. В американском межгрупповом исследовании INT 0101 принимали участие 1503 пациентки в пременопаузе. Все они получали ХТ и были распределены на 3 группы: контроля, гозерелина и комбинации гозерелина и тамоксифена (в программе ZIPP ХТ получали только пациентки из группы высокого риска). Длительность лечения составила 5 лет. Результаты этих двух исследований согласовывались между собой. В программе ZIPP ОР для ОВ в отношении гозерелина по сравнению с группой контроля составило 0,88 (95% ДИ 0,70—1,11) по сравнению с 0,71 (95% ДИ 0,52—0,96). В исследовании INT 0101 ОР для группы тамоксифена и гозерелина по сравнению только с гозерелином было равно 0,74 (95% ДИ 0,60—0,91) и 0,91 (95% ДИ 0,71—1,15) для выживаемости без признаков заболевания и ОВ соответственно, что сопоставимо с аналогичными результатами, полученными в программе ZIPP: 0,88 (95% ДИ 0,71—1,09) и 0,95 (95% ДИ 0,81—1,10). Таким образом, можно предположить, что добавление тамоксифена к терапии гозерелином может иметь преимущество в отношении выживаемости без признаков заболевания, но не для ОВ.

В исследование ZEBRA (Исследование Золдакса Ассоциации по изучению РМЖ ранних стадий) были включены пациентки в пре- и перименопаузе с РМЖ без поражения ЛУ, которые получали только гозерелин ( $n=817$ ) или адъювантную ХТ по схеме CMF ( $n=823$ ). Средняя продолжительность наблюдения составила приблизительно 7 лет. Согласно результатам, применение гозерелина и ХТ имело одинаковую эффек-

тивность в отношении выживаемости без признаков заболевания и ОВ у пациенток с ЭР-положительными опухолями (ОР 1,05; 95% ДИ 0,88—1,14 для выживаемости без признаков заболевания и 0,94; 95% ДИ 0,75—1,18 для ОВ). У пациенток с ЭР-отрицательными опухолями гозерелин был значительно менее эффективен (ОР 1,83; 95% ДИ 1,33—2,52 для выживаемости без признаков заболевания и 1,64; 95% ДИ 1,13—2,39 для ОВ). Это согласуется с нашими данными о том, что у больных с ЭР-отрицательными опухолями или поражением ЛУ гозерелин менее эффективен, чем ХТ. Причиной ответа на терапию у пациенток с опухолями без ЭР может быть наличие ЭР в низких, не подлежащих определению концентрациях, а также ложноотрицательные результаты исследования ЭР, которые связаны с использовавшимся в 1980-е годы лабораторным набором. Кроме того, у пациенток с опухолями без ЭР, но с наличием рецепторов к прогестерону (ПР) наблюдается различный ответ на терапию по сравнению с теми, у которых опухоль не имеет ни ЭР, ни ПР. В исследовании ZEBRA было также показано, что, хотя терапия гозерелином и является эквивалентной применению режима CMF, у части пациенток, получающих CMF, аменорея не достигается. Противоопухолевый эффект CMF при РМЖ, вероятно, связан с индукцией аменореи, которая является показателем угнетения функции яичников. Отсутствие ответа на терапию CMF дает возможность исследовать эффективность гозерелина при этом варианте заболевания.

В рекомендациях Совета экспертов консенсуса Сен-Галлен (St. Gallen) и Национального института здоровья (NIH) по адъювантной терапии РМЖ сообщается о необходимости угнетения функции яичников (или применении агониста лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона) в комбинации с тамоксифеном у пациенток в пременопаузе с ЭР-положительными опухолями.

В заключение следует отметить, что преимущество добавления гозерелина к стандартной адъювантной терапии у пациенток с РМЖ на ранних стадиях было четко продемонстрировано в крупном комбинированном исследовании. Гозерелин представляет собой эффективный и хорошо переносимый препарат, который можно использовать в качестве дополнения к стандартной адъювантной терапии РМЖ на ранних стадиях у женщин в пременопаузе. Проведение дальнейшего анализа и последующее наблюдение за пациентками в рамках исследования ZIPP будут способствовать лучшему пониманию возможностей применения гозерелина в сочетании с другими препаратами для адъювантной терапии пациенток с РМЖ в пременопаузе.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Kelsey J.L., Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1996;17:47—67.
2. Hankinson S.E., Willett W.C., Colditz G.A. et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998;351:1393—6.
3. Poikonen P., Saarto T., Elomaa I. et al. Prognostic effect of amenorrhoea and elevated serum gonadotropin levels induced by adjuvant chemotherapy in premenopausal node-positive breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2000;36:43—8.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996;348:1189—96.
5. Nystedt M., Berglund G., Bolund C. et al. Side-effects of adjuvant endocrine treatment in pre-menopausal breast cancer patients: a prospective randomised study. *J Clin Oncol* 2003;21:1836—44.
6. International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for pre-menopausal lymph node-negative breast cancer: a randomised trial. *JNCI* 2003;95:1833—46.
7. Kaufmann M., Jonat W., Blamey R. et al. on behalf of the Zoladex Early Breast Cancer Research Association (ZEBRA) Trialists' Group. *Eur J Cancer* 2003;39:1711—7.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451—67.
9. Pagani O., O'Neill A., Castiglione M. et al. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. *Eur J Cancer* 1998;34:632—40.
10. Poikonen P., Saarto T., Elomaa I. et al. Prognostic effect of amenorrhoea and elevated serum gonadotropin levels induced by adjuvant chemotherapy in pre-menopausal node-positive breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2000;36:43—8.
11. Davidson N.E., O'Neill A.M., Vukov A.M. et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005;23(25):5973—82.
12. Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D. et al. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. seventh international conference on adjuvant therapy of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3817—27.
13. NIH Consensus Development Panel. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:979—89.

**ЗОМЕТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ  
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

**Л.В. Болотина**  
*МНИОИ им. П.А. Герцена*

**ZOMETA IN COMPLEX TREATMENT FOR GENERALIZED BREAST CANCER: A CLINICAL CASE**

*L.V. Bolotina*  
*P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology*

*The paper describes a case of generalized breast cancer treated with Zometa in combination with chemotherapy. It shows it necessary to supplement chemotherapy with zoledronate in case of bone changes in order to improve the results the antitumor treatment performed.*

**Key words:** breast cancer, bone involvement, Zometa

Кости являются одним из наиболее распространенных мест метастазирования ряда солидных опухолей. Однако частота поражения костей варьирует в широких пределах в зависимости от нозологической формы опухоли. При раке молочной железы (РМЖ) частота метастатического поражения костей скелета составляет 60—75%. Изолированное поражение костей при РМЖ встречается в 30—60% наблюдений. Дополнительно к этому у 10—15% больных регистрируется сочетанное поражение метастазами костей и внутренних органов. Наличие метастазов в костях укорачивает продолжительность жизни, значительно отягощая течение заболевания и ухудшая качество жизни пациентки [1]. Наиболее часто поражается осевой скелет (позвоночник, кости таза, ребра). Частота поражения грудного, поясничного отделов позвоночника и костей таза составляет 72, 68 и 66% соответственно. Это мо-

жет приводить к развитию серьезных осложнений, вплоть до полной инвалидизации пациенток. Так, патологические переломы при РМЖ регистрируются в 52% наблюдений, в ряде случаев компрессионные переломы позвонков становятся причиной сдавления спинного мозга и развития серьезных неврологических нарушений (3%) [2]. Высокая частота метастатического поражения костей скелета обусловлена особенностями физиологии костной ткани: для костей характерна высокая васкуляризация — до 10% объема сердечного выброса приходится на костную ткань — и сравнительно низкая скорость кровотока, что создает благоприятные условия для адгезии в кости циркулирующих опухолевых клеток и их колонизации. Тем не менее представляется затруднительным объяснить высокую частоту поражения костей при РМЖ только этим феноменом. Например, на почки приходится до 25%

сердечного выброса, однако метастатическое поражение почечной паренхимы при РМЖ является казуистическим. В костях постоянно происходят процессы ремоделирования, которому в любое время подвергается приблизительно 10—15% всей костной поверхности. В итоге полное обновление костной ткани происходит каждое десятилетие. Основную часть кости составляет минеральная часть (65%), оставшиеся 35% приходится на органический матрикс, который в основном состоит из коллагена I типа, но содержит в небольшом количестве и другие белки (например, остеокальцин). Минерализация матрикса происходит путем отложения гидроксиапатита вдоль волокон коллагена.

В норме ремоделирование представляет собой упорядоченный цикл событий, в котором фаза костной резорбции предшествует фазе костеобразования. Начальным звеном в костном ремоделировании является момент, когда остеокласты, выделяя лизосомальные ферменты, резорбируют костную поверхность с образованием резорбционной полости. Длительность этой фазы не превышает 1 мес. Далее наступает следующая фаза — ремоделирования (костеобразования), во время которой внутри резорбционной полости появляются мононуклеарные клетки, подготавливающие эрозированную поверхность кости к фазе восстановления. Остеобласты, синтезируя и секретируя протеины костного матрикса, мигрируют к резорбционной полости. В результате работы остеобластов в течение 2,5—3 мес образуется новая белковая матрица, которая в последующем в течение 2 нед минерализуется кальций-фосфорными солями. Далее наступает фаза покоя, длительность которой составляет около 2,5 лет.

Так выглядит процесс ремоделирования костной ткани в норме. Метастазирование опухолей — патологическое состояние, в результате которого в костной ткани образуются метастазы, что сопровождается нарушением баланса между процессами резорбции и костеобразования. Метастатическое поражение костей в зависимости от преобладающего патологического процесса характеризуется образованием поражений 3 основных типов: остеолитических, остеобластических и смешанных. Подобное деление условно и скорее характеризует рентгенологическую картину, а результаты биопсий костных метастатических очагов показали, что только остеолитических или остеобластических очагов не бывает, поскольку процессы резорбции и формирования костной ткани идут внутри одних и тех же очагов [3]. Образование остеолитических и остеобластических очагов происходит в результате нарушения нормального цикла ремоделирования. Опухолевые клетки синтезируют целый ряд гуморальных факторов и биологически активных веществ, что приводит к стимуляции пролиферации и активации остеокластов, которые, со своей стороны, «запускают» ассо-

циированный с опухолевым процессом остеолитиз — процесс резорбции кости. В свою очередь высвобождающиеся в результате тканевой резорбции факторы роста стимулируют пролиферацию опухолевых клеток. В процессе формирования остеобластических очагов высвобождаемые опухолевыми клетками ростовые факторы стимулируют активность как остеокластов, так и остеобластов. Остеокласты разрушают поверхность кости, а остеобласты формируют новую, но структурно неполноценную костную ткань. При этом остеокласты и остеобласты выделяют факторы роста и биологически активные вещества, стимулирующие дальнейший рост опухоли.

Понимание патологических процессов, связанных с формированием и развитием метастазов в костной ткани, явилось основой для создания препаратов, влияющих как на костный метаболизм, нарушенный опухолевым процессом, так и на метаболизм опухолевой клетки. Эта группа препаратов получила название бисфосфонаты и представлена стабильными аналогами природных неорганических фосфатов. Бисфосфонаты проникают в костную ткань и концентрируются вокруг остеокластов; остеокласты захватывают бисфосфонаты, что приводит к нарушению формирования цитоскелета остеокласта. В результате остеокласты теряют способность прикрепляться к костной ткани и вырабатывать лизосомальные ферменты, таким образом, процесс лизиса кости оказывается заблокированным [4]. Дополнительно к этому еще в 1999 г. было высказано предположение о том, что бисфосфонаты могут оказывать прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки, приводя к их гибели [5]. Дополнительные экспериментальные исследования последних лет подтвердили данное положение [6, 7].

Наибольшей антирезорбтивной активностью обладает бисфосфонат третьего поколения — золедронат (Зомета), основной структурной особенностью которого является наличие 2 атомов азота в имидазольном кольце. С этим свойством связывают способность золедроната подавлять рост клеток эндотелия сосудов, что приводит к подавлению неоангиогенеза в опухоли.

В качестве примера клинической эффективности Зометы в сочетании с химиотерапией (ХТ) у больной генерализованным РМЖ приводим следующее клиническое наблюдение.

*Больная А., 49 лет. Клинический диагноз: рак правой молочной железы I стадии (T1N0M0). Комбинированное лечение в 2004—2005 гг. Прогрессирование процесса в 2007 г.: метастазы в надключичный лимфатический узел (ЛУ) слева, метастазы в легкие, яичники. Состояние после хирургического лечения, 5 курсов ХТ I-й линии таксотером. Дальнейшее прогрессирование процесса: отрицательная динамика в легких, метастатическое поражение ЛУ сред-*

стения, брюшной полости, малого таза, забрюшинных ЛУ, костей. Состояние после ХТ 2-й линии (гемзар + элоксатин) и системной антирезорбтивной терапии Зоветой. Положительная динамика.

Сопутствующее заболевание — поливалентная аллергия.

Семейный анамнез отягощен: бабушка, тетья (по материнской линии) и мать умерли от РМЖ, отец — от рака желудка.

Из анамнеза: в 2004—2005 гг. по поводу рака правой молочной железы I стадии проведено комбинированное лечение: операция (кожесохраняющая радикальная мастэктомия справа, подкожная мастэктомия слева с биопсией подмышечного ЛУ с одномоментным двусторонним протезированием). Гистологическое заключение № 1456/04: протоковый рак G2 (7 баллов) с наличием опухолевых эмболов в лимфатических и кровеносных сосудах. В окружающей ткани — пролиферативная мастопатия. В одном из фрагментов — внутрипротоковая папиллома с тяжелой степенью дисплазии эпителия.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование: реакция с рецепторами эстрогенов и прогестерона отрицательная, с антителами к рецепторам ядерного белка (PCNA) — положительная в 40% клеток опухоли, с Her-2/neu — отрицательная.

В послеоперационном периоде больной проведено 4 курса ХТ по схеме АС (доксорубин + циклофосфан). С 2005 г. в течение 2 лет пациентка находилась под динамическим наблюдением. В 2007 г. при очередном контрольном обследовании обнаружен метастаз в ЛУ надключичной области слева, произведена его биопсия. Гистологическое заключение П 7806-08/оп: метастаз протокового рака с обширными очагами некроза, сходное строение с первичной опухолью молочной железы. При ИГХ-исследовании выявлена экспрессия рецепторов эстрогенов — 3 балла, прогестерона — 0 баллов, Her-2/neu — 0 баллов. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов грудной клетки визуализированы единичные метастазы в обоих легких. Введен золадекс, начата ХТ на вельбином. Через месяц при компьютерно-томографическом (КТ) исследовании малого таза зафиксировано поражение правого яичника, в связи с чем произведены лапароскопическое двустороннее удаление придатков матки, субтотальная резекция

большого сальника, консервативная миомэктомия. Гистологическое заключение П 17198-229: в обоих яичниках метастазы протокового рака, аналогичного по своему морфологическому строению метастазу в ЛУ и первичной опухоли молочной железы. В большом сальнике очаги пролиферации мезотелия, метастазов нет. Лейомиома матки. При контрольной КТ органов грудной клетки зарегистрировано увеличение числа и размеров очагов в легких.

В последующем проведено 4 курса ХТ таксотером. После этого зарегистрировано прогрессирование: отмечено повышение опухолевого маркера СА-125, по данным КТ и МРТ — появление новых очагов в легочной ткани, увеличение ЛУ средостения, забрюшинного пространства, брюшной полости, малого таза, поражение Th VI, X, XI, мелкие очаги в концевых отделах VII—VIII ребер. Назначены комбинированная ХТ 2-й линии гемзаром, элоксатином, системная антирезорбтивная терапия Зоветой. Проведено 8 курсов лечения, после которых отмечены: нормализация уровня опухолевого маркера СА-125 (с 411,7 до 7,5 ЕД/мл), уменьшение числа опухолевых очагов в легких в 3 раза, ЛУ в средостении перестали определяться, сокращение числа и размеров забрюшинных ЛУ до 2,7 см справа и 1,6 см — слева. Убедительных МРТ-данных, подтверждающих увеличение ЛУ брюшной полости и малого таза, нет. Костные структуры без особенностей.

Лечение закончено в мае 2008 г. При контрольном обследовании в сентябре 2008 г. (КТ грудной полости, МРТ брюшной полости, малого таза, опухолевые маркеры, сканирование костей скелета) данных о прогрессировании нет. С учетом ремиссии заболевания и объема проведенного лечения больная оставлена под динамическим наблюдением и переведена на введение Зоветы 1 раз в течение полугода.

На основании имеющихся в настоящее время данных о способности золедроната подавлять ассоциированный с опухолью остеолит, нормализовывать обменные процессы в костной ткани и оказывать прямой и непрямой противоопухолевый эффекты, а также с учетом данного наблюдения можно сделать вывод о необходимости добавления золедроната к ХТ при наличии костных изменений, что позволит улучшить результаты проводимого противоопухолевого лечения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Coleman R.E. Skeletal complications of malignancy. Cancer 1997;80:1588—94.
2. Lipton A. Theriault R.L., Hortobaggy G.N. et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases. Long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. Cancer 2000;88:1082—90.
3. Kanis J.A., McCloskey E.V. Bone turnover and biochemical markers in malignancy. Cancer 1997;80(8):1691—5.
4. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease — from the laboratory to the patient. New York: The Parthenon Publishing Group, 1997.
5. Mundy G.R. Preclinical studies of metastases: experimental models and novel techniques to detect micrometastases. In: Program and abstracts of 22<sup>nd</sup> San Antonio Breast Cancer Symposium; 1999.
6. Senaratne W.G., Pirianov G., Mansi J.L. et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. Br J Cancer 2000;82:1459—68.
7. Hiraga T., Williams P.J., Ueda A. et al. Zoledronic acid inhibits visceral metastases in the 4T1/luc mouse breast cancer model. Clin Cancer Res ;10:4559—67.



## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ

И.В. Высоцкая  
ММА им. И.М. Сеченова

### CURRENT POTENTIALITIES OF THERAPY FOR FIBROCYSTIC DISEASE

I.V. Vysotskaya  
I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

*The pathogenetic mechanisms responsible for the development of breast hyperplastic processes have been presently studied rather well. One may advance in the prevention and treatment of the abnormalities occurring on this basis if the major canals for transmitting the signals stimulating breast cell proliferation are blocked. Indinol the use of which is considered in this paper is one of the agents that block the development of hyperplastic processes in hormone-dependent tissues.*

**Key words:** breast cancer, mastopathy, Indinol

По статистическим данным, в последнее время отмечается тенденция увеличения числа пациентов, обращающихся к специалисту по поводу гиперпластических заболеваний молочной железы, к числу которых относится мастопатия, или фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ). При этом увеличивается процент больных раннего возраста (до 30 лет).

В настоящее время в России патологические состояния молочных желез выявляются более чем в 60% случаев у пациенток старше 40 лет и в 25% — моложе 30 лет. Причем диффузная форма мастопатии наблюдается у 50% больных, а узловой вариант — в 20% клинических случаев.

Интерес специалистов к этому заболеванию связан не только с частой его встречаемостью, достаточно ограниченным стереотипом лечения, но и с увеличением риска развития на его фоне рака молочной железы (РМЖ). По мнению ряда авторов, на фоне различных вариантов ФКБ риск возрастает в 4—37 раз при диффузной форме мастопатии и в 30—40 раз — при узловой [1].

Причинно-следственная связь нарушения пролиферативных и регрессивных процессов в ткани молочной железы достаточно разнообразна. Одним из основных провоцирующих факторов является наличие различных нарушений нейроэндокринной регуляции, прежде всего в репродуктивной сфере женщины. Поскольку молочная железа служит органом-мишенью для гормонов, любые патологические изменения в уровнях пролактина, эстрадиола или прогестерона вызывают нарушение процессов пролиферации и регрессии в эпителиальных и опорных тканях.

Несмотря на то что лечение мастопатии насчитывает более чем 100-летнюю историю, его по-прежнему скорее можно назвать симптоматическим.

В то же время, с учетом того что некоторые формы мастопатии являются предвестниками процессов малигнизации тканей молочных желез,

их лечение должно проводиться с применением препаратов, блокирующих основные патогенетические звенья данного заболевания.

Сейчас уже известны молекулярные механизмы, приводящие к развитию пролиферативных процессов в молочных железах. Среди них можно выделить 3 основных внутриклеточных механизма: 1) гормональный (или эстрогенозависимый) путь; 2) путь, индуцируемый ростовыми факторами; 3) путь, активируемый провоспалительными цитокинами.

В первую очередь следует подчеркнуть роль эстрогенов. Попадая в клетку, эстроген (Е) стимулирует эстрогеновый рецептор (ER), находящийся в цитоплазме в неактивном состоянии. Взаимодействие гормона с рецептором активирует последний и способствует его проникновению в ядро. Попав в ядро, гормонорецепторный комплекс стимулирует экспрессию так называемых эстрогенозависимых генов, среди которых большая часть прямо или опосредованно контролирует клеточную пролиферацию, а также повышает чувствительность клеток к факторам, активирующим гиперпластические процессы. Это гены, кодирующие рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), фактор роста кератиноцитов (KGF), регуляторы клеточного цикла — белки-циклины и циклинозависимые киназы (CDK), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF) и множество других белков.

В случае если в организме женщины имеется повышенное содержание одного из производных эстрогенов, а именно 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена, патологические пролиферативные процессы в гормонозависимых тканях многократно усиливаются [2]. Именно поэтому повышенное содержание 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена рассматривается в настоящее время как фактор риска развития РМЖ.

Однако патологическая клеточная пролиферация может протекать и по эстрогенонезависимому механизму. В этом случае включаются сигнальные каскады, стимулируемые полипептидными ростовыми факторами и цитокинами.

Основным полипептидным фактором, стимулирующим рост клеток молочной железы, является эпидермальный фактор роста (EGF). EGF через последовательность сигнальных белков активирует ядерный фактор транскрипции NF-κB — стимулятор экспрессии большого числа генов, ответственных за клеточную выживаемость и пролиферацию. Среди них — гены, кодирующие EGFR, KGF, циклинозависимые киназы, VEGF, IGF и другие белки.

Цитокиновый путь регуляции клеточного роста, в первую очередь, связан с фактором некроза опухоли α (TNF-α). В больших концентрациях этот цитокин активирует проапоптотические рецептор-опосредованные сигнальные каскады, т.е. останавливает процессы клеточного деления и вызывает физиологическую гибель клеток. Однако в малых дозах он же действует как фактор выживания и пролиферации клеток. При этом повышается активность циклооксигеназы-2 (COX-2) — основного фермента, участвующего в биосинтезе простагландинов и стимулирующего экспрессию фактора NF-κB, который, как уже упоминалось, включает экспрессию генов, стимулирующих клеточное деление.

Таким образом, в настоящее время достаточно хорошо изучены патогенетические механизмы развития гиперпластических процессов в молочной железе. Очевидно, что, блокируя основные каналы проведения сигналов, стимулирующих пролиферацию клеток молочной железы, мы можем рассчитывать на успех в профилактике и лечении возникающих на этой основе патологических состояний. Другими словами, фармакологическая коррекция гиперпролиферативных заболеваний молочной железы должна осуществляться на всех этапах и по отношению ко всем сигнальным каскадам, опосредующим ключевые патофизиологические функции.

Многолетние поиски природных соединений, блокирующих развитие гиперпластических процессов в гормонозависимых тканях, наконец увенчались успехом. Одно из таких соединений — содержащийся в овощах семейства крестоцветных (различных видах капусты) фитонутриент индол-3-карбинол, на основе которого разработан препарат Индинол®.

Это препарат растительного происхождения с высоким профилем безопасности. Привлекательность его заключается в широком спектре антипролиферативных активностей [3]. К основным фармакологическим эффектам Индинола® относятся:

1) нормализация метаболизма эстрогенов и, в частности, снижение уровня «агрессивного» 16α-гидроксиэстрогена;

2) блокада сигнальных путей, индуцированных ростовыми факторами и цитокинами;

3) стимуляция избирательного апоптоза (программированной клеточной гибели) трансформированных клеток молочной железы.

Рекомендуемая доза Индинола® составляет 2 капсулы 2 раза в день в течение 6 мес в зависимости от достигаемого клинического и рентгеносонографического эффекта.

Контроль эффективности осуществляется после 3 и 6 мес использования.

В ряде клинических исследований по применению Индинола® для лечения пациенток с различными вариантами мастопатии были продемонстрированы многообещающие результаты.

На базе ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий проведено исследование «Применение препарата Индинол® с учетом новейших технологий скрининга при доброкачественных заболеваниях молочной железы» [4] по эффективности применения Индинола® у 93 пациенток с различными формами ФКБ. Препарат назначался в дозе 2 капсулы 2 раза в день. Авторы отмечают, что в 98% клинических случаев уже на первой неделе при приеме Индинола® у пациенток снижалась интенсивность болевого синдрома в молочных железах.

На рентгено- и сонограммах уменьшалась плотность ткани, исчезал отек, на 2—3 мм уменьшался размер кист при кистозной форме ФКБ. В период лечения только у 5,3% больных регистрировались нежелательные эффекты: тошнота — в 2 наблюдениях, уменьшение длительности менструации — у 2 пациенток и в 1 клиническом случае возникла аллергическая реакция по типу крапивницы. Однако, по мнению авторов, достоверной связи этих явлений с приемом Индинола не установлено.

В исследовании «Индол-3-карбинол в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы» (Э.Т. Зулкарнаева<sup>1</sup>, Р.Х. Хакимова<sup>1</sup>, Е.И. Лапан<sup>2</sup>, И.Л. Благодетелев<sup>3</sup> — <sup>1</sup>Республиканский клинический онкологический диспансер; <sup>2</sup>Городская поликлиника №43; <sup>3</sup>поликлиника Городской клинической больницы №21, Уфа) были включены 114 пациенток с различными формами дисгормональной дисплазии и 9 — с фиброаденомой молочной железы, получавшие Индинол® по 1—2 капсулы 2—3 раза в день в течение 3—6 мес. Длительность терапии зависела от достигнутого эффекта. Авторы отмечают полную ликвидацию масталгии у 83% пациенток. Наилучшие результаты были достигнуты в группе больных с железистой формой ФКБ — 93%. Препарат оказался эф-

фективным в отношении галактореи. Так, из 9 пациенток, до лечения отмечавших выделения из сосков, к концу курса у 100% отмечено отсутствие патологической секреции. В целом авторы сообщают об отсутствии субъективных жалоб к концу 3-месячного курса терапии Индинолом® у 85% больных, а после 6-месячного использования — в 90% клинических случаев. Объективный эффект зарегистрирован у 44% больных после 3-месячного курса и у 63% — после 6-месячного. Побочные эффекты встречались крайне редко. Так, у 2 больных возникли боли в эпигастральной области, а в 1 случае — диарея. Данные нежелательные явления не потребовали отмены препарата, поскольку в течение нескольких дней были купированы симптоматической терапией.

По данным Ю.В. Бикеева, Н.Ф. Маковецкой («Применение препарата Индинол® при лечении различных форм мастопатии», ГУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер), при лечении 87 пациенток с диффузной фор-

мой мастопатии препаратом Индинол® общий положительный эффект отмечался у 83 (95,4%) больных. В 73 случаях уменьшились боли и дискомфорт в молочных железах, а у 10 больных они исчезли полностью.

При объективном исследовании (пальпация + ультразвуковое компьютерно-томографическое обследование) положительная динамика была зарегистрирована в 70% клинических случаев. Побочных эффектов авторы не отмечают.

Таким образом, Индинол® продемонстрировал высокую эффективность в терапии различных форм мастопатии. Механизмы его действия таковы, что позволяют осуществлять избирательную фармакологическую коррекцию нарушенных процессов клеточной пролиферации.

Регуляция гормонального гомеостаза и сигнальных путей пролиферативной активности позволяет все более широко применять Индинол® в практической деятельности как маммологов, так и гинекологов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Практическая маммология. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина. М.: Практическая медицина, 2007.
2. Clemons M., Goss P. Estrogen and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344(4):276—85

3. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индинол® — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. М., 2005. с. 17—8.
4. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Оценка эффективности препарата Индинол®

при лечении различных форм мастопатии. В сб.: Материалы V Всероссийской научно-практической конференции «Организационные медицинские и технические аспекты клинической маммологии». М., 2007. с. 149.

## ТАКСОТЕР: НОВЫЕ ДАННЫЕ (обзор сообщений, представленных на 31-м ежегодном симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио, США)

**М.Б. Стенина**

*ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

### TAXOTERE: UPDATE

(REVIEW OF REPORTS AT THE 31<sup>st</sup> ANNUAL SYMPOSIUM ON BREAST CANCER (San Antonio, USA))

*M.B. Stenina*

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

*The paper considers the reports which were presented at the 31st Annual Symposium on Breast Cancer, held in San Antonio (USA) in December 2008 and concerned different aspects of the use of Taxotere in this disease.*

**Key words:** breast cancer, therapy, Taxotere

Современное состояние науки о лекарственной терапии опухолей характеризуется не только созданием и изучением новых, появляющихся ежегодно в большом количестве и преимущественно таргетных препаратов, но и планомерным детальным изучением уже хорошо охарактеризованных лекарственных средств. С определенной периодичностью появляются

результаты промежуточных и окончательных анализов многоцентровых рандомизированных исследований, на основании которых вносятся коррективы в существующие стандарты лекарственной терапии. В данной статье будут рассмотрены сообщения, представленные на 31-м ежегодном симпозиуме по раку молочной железы (РМЖ), проходившем в Сан-Антонио

(США) в декабре 2008 г., и касающиеся различных аспектов использования Таксотера при этой патологии. В целом все исследования по данной проблеме можно разделить на следующие группы:

- сравнение последовательного и одновременного с антрациклинами использования в адъювантной терапии (NSABP B-30, BCIRG 005, EC-DOC);
- сравнение Таксотера с паклитакселом и антрациклинами (NSASBC02);
- изучение комбинаций Таксотера с бевацизумабом (AVADO).

В рандомизированном исследовании **NSABP B-30**, посвященном адъювантной терапии, приняла участие 5351 женщина, оперированная по поводу РМЖ с метастазами в лимфатических узлах — ЛУ (N+) [1]. В соответствии с рандомизацией больные получили адъювантную химиотерапию с использованием одного из следующих режимов с включением Таксотера:

- 4АС (60/600 мг/м<sup>2</sup>) → 4Т (100 мг/м<sup>2</sup>);
- 4АТ (60/60 или 50/75 мг/м<sup>2</sup>);
- 4ТАС (60/60/600 или 75/50/500 мг/м<sup>2</sup>).

Пациенткам с гормоночувствительными опухолями, которые составили около 75% всей популяции больных, была назначена адъювантная гормонотерапия (ГТ) тамоксифеном на срок 5 лет. Кроме того, больные, принимавшие Таксотер в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>, дополнительно получали гранулоцитарный (Г-КСФ) или гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ-КСФ) колониестимулирующие факторы (рис. 1).

На момент подведения окончательных итогов этого исследования медиана времени наблюдения составила 73 мес. При анализе основного оцениваемого показателя — общей выживаемости (ОВ) — оказалось, что режим с последовательным назначением доксорубина и Таксотера (АС→Т) превосходил два других, в которых эти же препараты назначались одновременно — АТ и ТАС (рис. 2). Различия в показателях смертности в сравнении с режимом АТ составили 17% и достигли статистической значимости ( $p=0,034$ ), а при сравнении с режимом ТАС смертность оказалась ниже на 14%, различия были близки к статистически значимым ( $p=0,086$ ). Существенной разницы в ОВ между режимами АТ и ТАС не выявлено ( $p=0,76$ ). Что касается без-

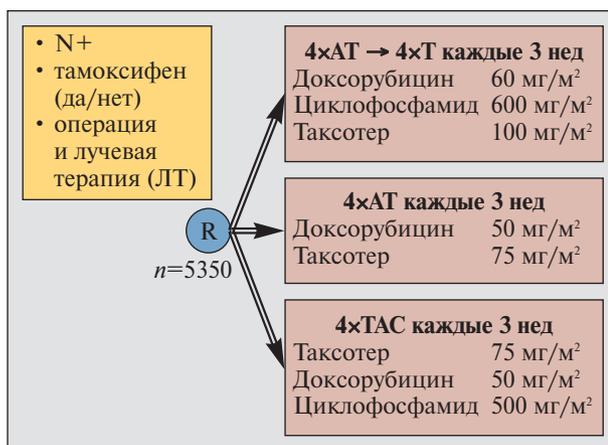


Рис. 1. Дизайн исследования NSABP B-30

рецидивной выживаемости (БРВ), то ее показатель в группе АС→Т был на 17% выше по сравнению с группой ТАС ( $p=0,006$ ) и на 20% выше по сравнению с группой АТ ( $p=0,001$ ). Рецидивы болезни были в основном представлены отдаленными метастазами, которые в группе АС→Т ( $n=218$ ) наблюдались значительно реже, чем в группах АТ ( $n=280$ ) и ТАС ( $n=257$ ).

Преимущества последовательного режима АС→Т сохранялись независимо от возраста, рецепторного статуса опухоли, состояния подмышечных ЛУ, назначения адъювантной ГТ и менструального статуса.

Основными видами токсичности, достигавшими III—IV степени выраженности, в сравниваемых группах были рвота, стоматит, фебрильная нейтропения, инфекционные осложнения и диарея. При этом такие осложнения, как рвота и диарея, значительно реже возникали при использовании режима АТ, в то время как стоматит, фебриль-

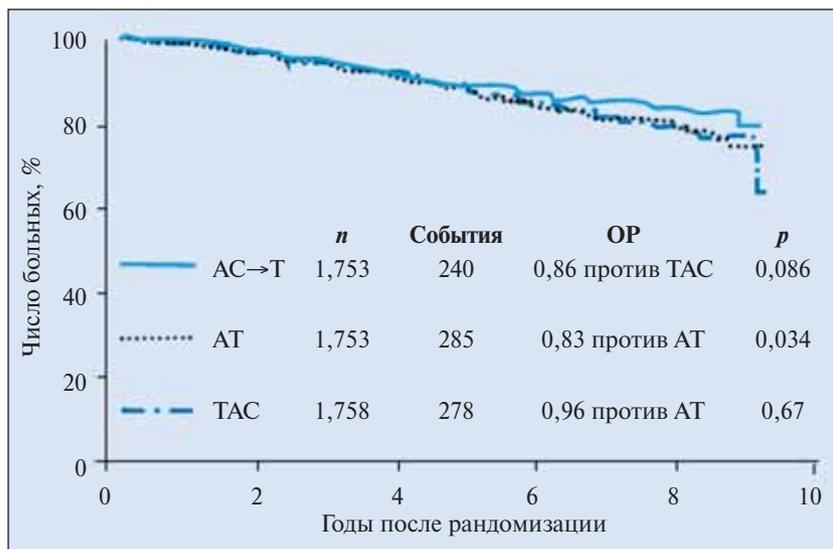


Рис. 2. Исследование NSABP B-30.

ОВ при медиане времени наблюдения 73 мес (ITT-популяция).

А — доксорубин, С — циклофосфамид, Т — Таксотер. ОР — отношение рисков

ная нейтропения и инфекции чаще развивались в группе АС→Т. Наибольшее число летальных исходов, связанных с лечением, зафиксировано в группе ТАС (0,7%).

При анализе менструального статуса оказалось, что ОВ и БРВ были значительно выше у тех больных, у которых длительность индуцированной аменореи составляла ≥6 мес, при этом отмечено, что частота и длительность аменореи варьировали в зависимости от лечебной группы, возраста и приема тамоксифена и были минимальными в группе АТ (69% в сравнении с 86% при АС→Т и 82% — при ТАС). Этот режим может рассматриваться как оптимальный при назначении адъювантной ХТ молодым пациенткам, желающим сохранить фертильную функцию [2].

В исследовании **BCIRG 005**, также посвященном адъювантной ХТ, сравнивали эффективность 6 курсов ТАС (75/50/500 мг/м<sup>2</sup>) и последовательного режима 4АС (60/600 мг/м<sup>2</sup>) → 4Т (100 мг/м<sup>2</sup>), т.е. фактически, если проводить параллели с исследованием NSABP В-30, оценивалась целесообразность назначения 2 дополнительных курсов ТАС. Популяцию больных составили 3298 пациенток, оперированных по поводу Her-2-негативного N(+) РМЖ. Все больные гормонозависимым раком, как и в исследовании NSABP В-30, получали адъювантную ГТ тамоксифеном в течение 5 лет (допускалось прекращение на ингибиторы ароматазы). Кроме того, всем пациенткам при наличии показаний проводили адъювантную ЛТ (рис. 3).

Первый запланированный анализ был выполнен в 2005 г. при медиане времени наблюдения 30 мес. Данные о безопасности были доложены на 28-м симпозиуме по РМЖ в Сан-Антонио в декабре 2005 г., однако сведения об эффективности на тот момент времени были недоступны. В декабре 2008 г. был представлен отчет об эффективности при медиане времени наблюдения 65 мес [3]. В отличие от исследования NSABP В-30 различий в показателях ОВ и БРВ при использовании последовательного и конку-

рентного режимов не получено: 5-летняя БРВ составила 78,9% в группе ТАС и 78,6% — в группе АС→Т (ОР 1,002,  $p=0,98$ ); 5-летняя ОВ — 88,1 и 88,9% соответственно (ОР 0,91,  $p=0,37$ ), что отражено на рис. 4.

Проявления токсичности в целом были типичными для использованных режимов. В группе ТАС чаще регистрировались случаи фебрильной нейтропении (17,9 и 8,3%,  $p<0,0001$ ), хотя это не сопровождалось повышением риска инфекционных осложнений, тромбоцитопении III—IV степени (2,5 и 1,3%,  $p=0,01$ ), в то время как в группе АС→Т преимущественно наблюдались такие осложнения, как сенсорная нейропатия (42,8 и 27,5%), изменения со стороны ногтей (44,5 и 22,1%) и миалгии (50,95 и 35,8%),  $p<0,0001$  для 3 последних видов токсичности.

Таким образом, несмотря на то что при использовании режима АС→Т дозовая интенсивность для всех 3 препаратов была выше и требовалось 8, а не 6 курсов ХТ, этот режим продемонстрировал равную эффективность в сравнении со схемой ТАС. Последняя сопровождалась большей частотой фебрильных нейтропений (и, соответственно, большей потребностью в назначении гемопоэтинов), но меньшей — таких осложнений, снижающих качество жизни, как полинейропатия, патология ногтей, миалгии и, что немаловажно, меньшей продолжительностью терапии.

Последовательному использованию антрациклинового (с включением эпирубицина) режима и Таксотера в адъювантной ХТ РМЖ посвящено еще одно рандомизированное исследование III фазы — **EC-DOC**, в котором приняли участие больные, оперированные по поводу T1—3N1—3M0 РМЖ. Около 80% больных в каждой группе имели гормонозависимые опухоли, 1010 больных были рандомизированы в группу EC-DOC (4 курса эпирубицин/циклофосфамид

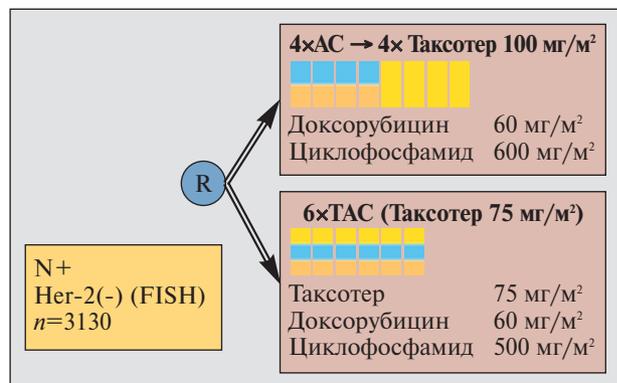


Рис. 3. Дизайн исследования BCIRG 005

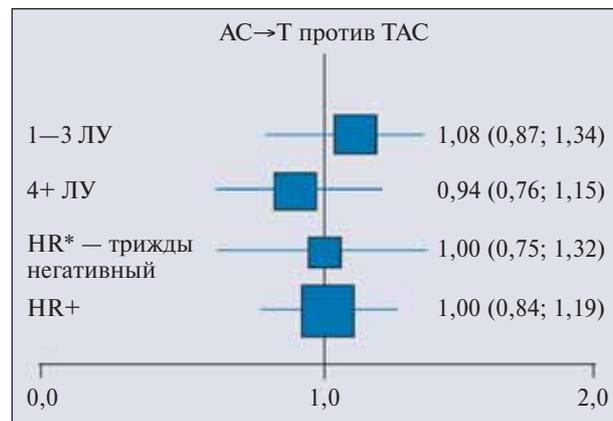


Рис. 4. Исследование BCIRG 005. БРВ при медиане времени наблюдения 65 мес в различных подгруппах больных.

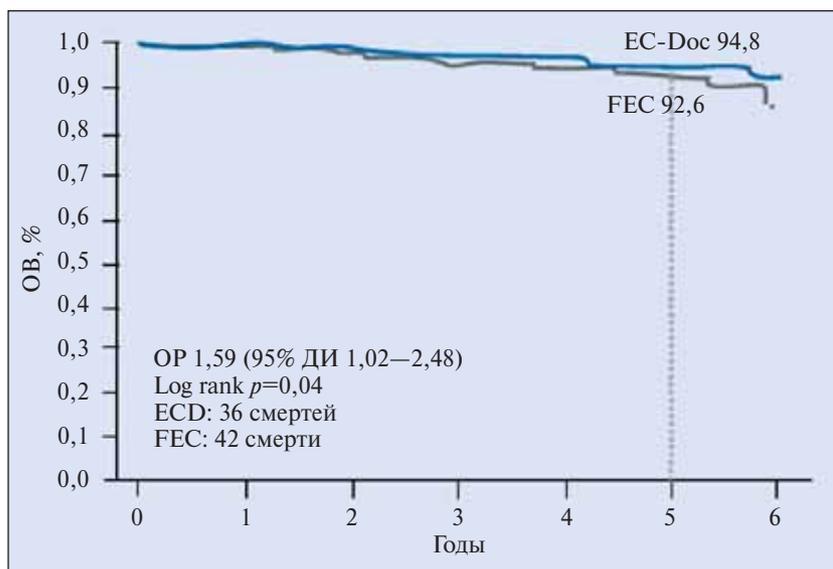
\*HR — рецепторный статус

в дозе 90/600 мг/м<sup>2</sup> → 4 курса доцетаксел — Таксотер 100 мг/м<sup>2</sup>) и 827 больных — в группу 6 курсов стандартного режима FE<sub>100</sub>C (500/100/500 мг/м<sup>2</sup>). Запланированный объем лечения получили 81,2 и 95,2% больных в группах EC-DOC и FE<sub>100</sub>C соответственно. Причинами досрочного прекращения лечения в рамках протокола были токсичность, решение пациента и рецидив болезни. При анализе результатов оказалось, что последовательный режим с Таксотером EC-DOC в сравнении со стандартным FE<sub>100</sub>C обеспечивал более высокие показатели 5-летней бессобытийной выживаемости — 90,2 и 85,8% соответственно ( $p=0,009$ ). Преимущества сохранялись независимо от возраста пациента, степени дифференцировки опухоли, рецепторного статуса и экспрессии Her-2/neu, в том числе в подгруппе с тройным негативным фенотипом. Показатели ОВ также были статистически значимо выше в группе с Таксотером и составили 94,8 и 92,6% соответственно,  $p=0,04$  (рис. 5). Данные о токсичности сравниваемых режимов были обнародованы ранее на 44-й ежегодной конференции ASCO в июне 2008 г. В целом симптомы токсичности III–IV степени были представлены типичными для каждого препарата побочными реакциями. Степень выраженности свойственных Таксотеру артралгий, мукозитов и болей была максимальной после 1-го курса лечения и в последующем уменьшалась [4, 5].

С учетом выигрыша в ОВ и БРВ при последовательном назначении антрациклинсодержащего режима и Таксотера такой вариант ХТ может рассматриваться при планировании адъювантной терапии у больных с N(+) независимо от рецепторного статуса опухоли.

Интересные данные получены в результате первого промежуточного анализа в исследовании N-SAS BC02, которое включало 4 (2×2) группы сравнения и преследовало следующие цели:

- доказать, что 8 курсов таксанов (паклитаксел в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> или доцетаксел — 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед) не менее эффективны, чем 4 курса АС (60/600 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед) с последующими 4 курсами таксанов (паклитаксел — 175 мг/м<sup>2</sup> или доцетаксел — 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед);



**Рис. 5.** Исследование EC-DOC. 5-летняя ОВ.  
*Е* — эпирубицин, *Дос* (*D*) — доцетаксел,  
*F* — фторурацил. *ДИ* — доверительный интервал

- сравнить показатели БРВ при использовании паклитаксела (175 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед) и доцетаксела (75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед);
- оценить токсичность и стоимость проводимого лечения;
- изучить пользу от добавления АС при гиперэкспрессии Her-2/neu.

В исследовании приняли участие 1044 больные, оперированные по поводу I–IIIА стадий РМЖ с N(+) [6]. Все пациентки, которым была выполнена органосохраняющая операция, получали адъювантную ЛТ, а больные с гормонозависимыми опухолями — адъювантную ГТ тамоксифеном или ингибиторами ароматазы в течение 5 лет. В зависимости от варианта адъювантной ХТ больные были разделены на группы:

- 1) 4АС (600/60 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед) → 4 курса паклитаксела в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед;
- 2) 4АС (600/60 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед) → 4 курса доцетаксела — 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед;
- 3) 8 курсов паклитаксела в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед;
- 4) 8 курсов доцетаксела — 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед.

Предварительный анализ показал, что:

- 8 курсов монотерапии таксанами обеспечивают сопоставимые ( $p=0,67$ ) показатели БРВ, так же как и 4 курса АС с последующими 4 курсами таксанов;
- доцетаксел более эффективен ( $p=0,08$ ), чем паклитаксел в отношении БРВ;
- использованные режимы имеют различный спектр токсичности:

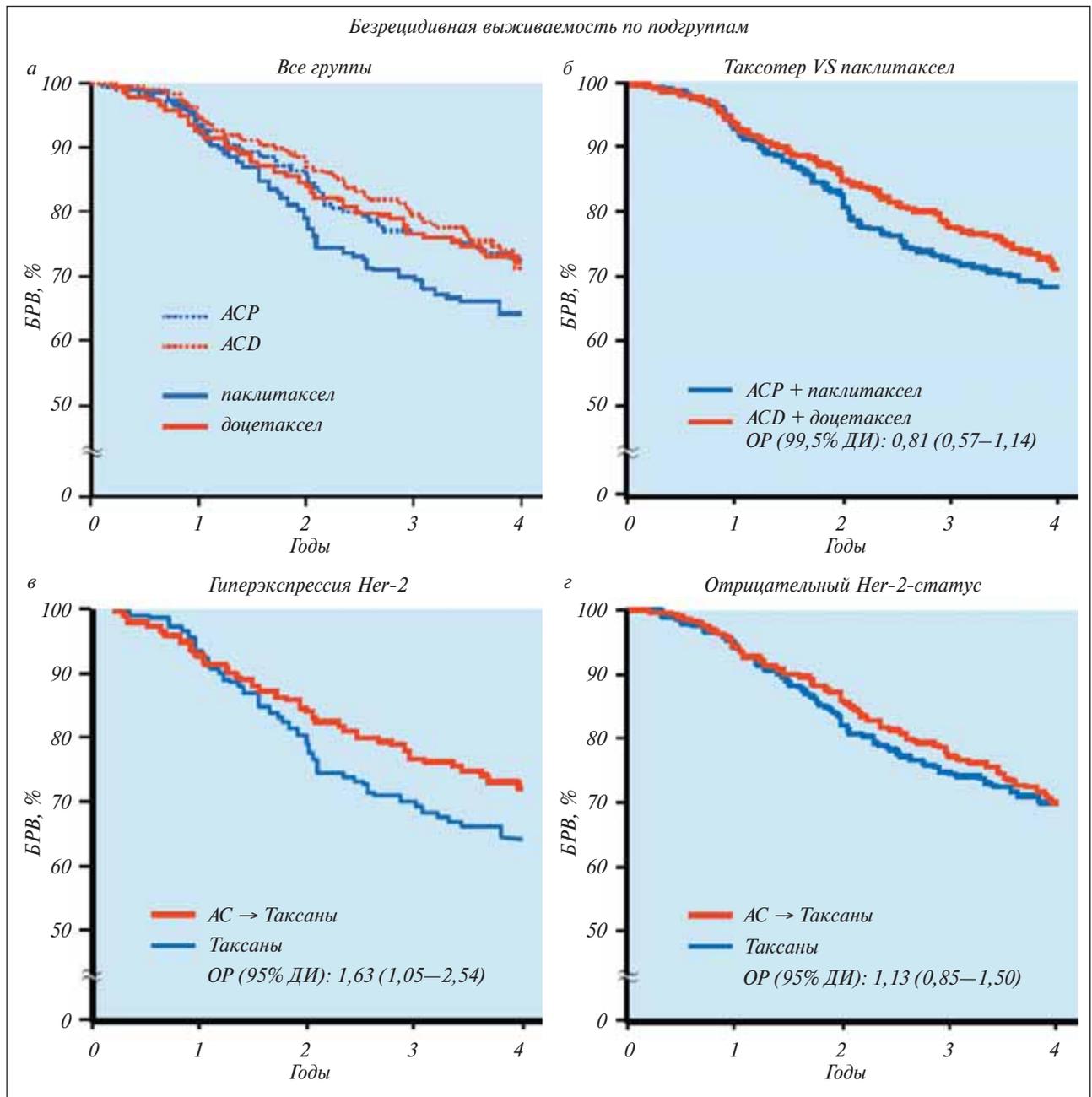
- тошнота и рвота чаще встречались при чередовании 4 курсов АС и 4 курсов таксанов по сравнению с 8 курсами таксанов;
- частота отеков и фебрильной нейтропении была выше при лечении доцетакселом по сравнению с паклитакселом;
- частота сенсорной полинейропатии была выше при использовании паклитаксела по сравнению с доцетакселом;
- при добавлении 4 курсов АС выигрыш по сравнению с 8 курсами таксанов наблюдался

только в подгруппе больных с гиперэкспрессией Her-2/neu.

Таким образом, у части пациенток, по-видимому, можно безболезненно отказаться от антрациклинов в адъювантной ХТ, однако при гиперэкспрессии Her-2/neu больные могут получить пользу от назначения антрациклинсо-держажших режимов.

Доцетаксел (Таксотер) в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед увеличивает БРВ по сравнению с паклитакселом — 175 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед (рис. 6).

Большое внимание в последние годы уделяется неоадъювантной (предоперационной)



**Рис. 6.** БРВ в исследовании N-SAS BC02: а — все группы; б — доцетаксел против паклитаксела; в — Her-2/neu(+) против, з — Her-2/neu(-). Р (РТХ) — паклитаксел, D (ДТХ) — доцетаксел

ХТ, направленной на максимальную редукцию опухоли и достижение наилучших хирургических результатов. Основными направлениями исследований являются уточнение механизмов действия новых препаратов и поиск возможных маркеров достижения полной морфологической регрессии. G. von Minckwitz и соавт. [7] представили данные метаанализа, объединившего 6402 больных, получавших предоперационное лечение в период с 1998 по 2006 г. в рамках 7 исследований (GeparDo, GeparDuo, GeparTrio, GeparQuattro, AGO1, TECHNO, Prepare). Лечебные схемы включали антрациклины (доксорубицин или эпирубицин) в сочетании с таксанами (Таксотером или паклитакселом) с добавлением трастузумаба или без него. Общая частота полных морфологических эффектов (pCR) составила 19,3%, при этом в 14,7% случаев опухолевых клеток не найдено при исследовании всех удаленных тканей, а в 4,6% — имелась резидуальная опухоль *in situ*. Частота pCR была существенно выше среди больных, получавших лечение в более поздние (2003—2006) годы по сравнению с ранним периодом (1998—2002 гг.) — 22,5 и 12,7% соответственно ( $p < 0,001$ ), что скорее всего связано с включением в режимы ХТ трастузумаба при Her-2/neu-положительных опухолях, а также с увеличением продолжительности лечения.

Было проанализировано значение для достижения pCR дозой интенсивности и продолжительности лечения, а также варианта назначения таксанов (последовательно или конкурентно с антрациклинами). В этот анализ не вошли больные, получавшие трастузумаб, ввиду его влияния на эффективность. Частота pCR при использовании дозоинтенсивных режимов доксорубицин/Таксотер, эпирубицин/паклитаксел и традиционных схем составила 9,2, 16,9 и 18,1% соответственно ( $p < 0,001$ ). Более продолжительный период лечения ассоциировался с увеличением частоты достижения pCR: 9,5% — для 8—12 нед, 18,7% — для 18 нед, 19,3% — для 24—36 нед. Вариант использования таксанов — последовательно или конкурентно — не влиял на частоту pCR (16,5 и 17,5%;  $p = 0,329$ ).

В результате поиска факторов, способных предсказать достижение pCR, были выделены следующие 6:

- молодой возраст;
- небольшие размеры опухоли;
- отсутствие метастазов в подмышечных ЛУ;
- отрицательные гормональные рецепторы;
- гиперэкспрессия или амплификация Her-2/neu;
- высокая (III) степень злокачественности.

При лечении распространенной болезни крайне интересны результаты нескольких дополнительных анализов в исследовании AVADO, представляющем собой двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы по изучению антиангиогенного препарата — бевацизумаба [8]. В исследовании приняли участие 736 больных местно-распространенным или метастатическим Her-2/neu-негативным РМЖ, которые получали Таксотер (100 мг/м<sup>2</sup>) в сочетании с бевацизумабом (7,5 или 15 мг/кг) или Таксотер (100 мг/м<sup>2</sup>) в монотерапии. Основные данные об эффективности были доложены на 44-й ежегодной конференции ASCO в июне 2008 г. и свидетельствовали о более высоких результатах лечения при комбинированном использовании Таксотера с бевацизумабом. Сообщения, представленные в Сан-Антонио, касались главным образом углубленного анализа различных аспектов безопасности этой комбинации (в основном бевацизумаба). В частности, были отражены данные о безопасности такого варианта лечения при метастатическом поражении головного мозга и совместном использовании с антикоагулянтами; продемонстрировано отсутствие корреляции между лечебным эффектом и выраженностью гипертензии или применением колониестимулирующих факторов, а также возможность безопасного последующего хирургического лечения. Кроме того, были представлены сведения об эффективности так называемого поддерживающего (т.е. после прекращения ХТ Таксотером) лечения бевацизумабом: медиана времени до прогрессирования от момента прекращения введения Таксотера составила 2,6 мес в группе плацебо и 4,2 и 4,4 мес для доз бевацизумаба 7,5 и 15 мг/кг соответственно ( $p < 0,01$  для обоих сравнений). Бевацизумаб не усугублял типичного профиля токсичности Таксотера [9—13].

В исследовании IV фазы, главной целью которого была оценка кардиологической токсичности, бевацизумаб был включен в режимы адъювантной таксотерсодержащей ХТ (4AC→4T, TAC, TCH). Группу TCH (Таксотер + карбоплатин + трастузумаб) составили больные с гиперэкспрессией Her-2/neu, которые вместе с ХТ получали 2 таргетных препарата — трастузумаб и бевацизумаб. В исследовании приняли участие 138 пациенток, оперированных по поводу РМЖ с N(+) или N(-) и признаками высокого риска рецидива болезни. Авторы сообщают о 7 случаях осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, причем 5 из них были выражены снижением фракции выброса левого желудочка, 4 из которых наблюдались в группах больных, получавших антрациклинсодержащие

режимы. Не отмечено каких-либо новых, не свойственных этим режимам без бевацизумаба или неконтролируемых побочных эффектов [14].

Таким образом, мы располагаем все большим количеством данных о важности Таксотера в лечении не только диссеминированной болезни, но и в адъювантной терапии РМЖ. Таксотер хорошо сочетается с таргетными препаратами, используемыми при лечении этой патологии, во всяком случае в отличие от традиционных антрациклинов он может использоваться одновременно с трастузумабом без серьезного риска повышения кардиотоксичности; препарат одинаково эффективен у больных как с ги-

перэкспрессией Her-2/neu, так и без нее. При сравнении с другим таксановым производным — паклитакселом — Таксотер выигрывает по показателю БРВ и спектру токсичности (практически не обладает нейротоксичностью, которая является серьезной проблемой при использовании паклитаксела).

С учетом этих данных сегодня все большее распространение получает идея о возможности отказа от антрациклинов при лечении раннего РМЖ по крайней мере у тех пациенток, которым не может проводиться кардиотоксичное лечение, особенно если наряду с ХТ им показано назначение других кардиотоксичных препаратов, в частности трастузумаба.

## ЛИТЕРАТУРА

- Swain S.M., Jeong J.-H., Geyer C.E. et al. NSABP B-30: definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. Oral presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 75.
- Ganz P., Land S.R., Geyer C.E. et al. NSABP B-30: definitive analysis of quality of life (QOL) and menstrual history (MH) outcomes from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. Oral presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 76.
- Eiermann W., Pienkowski T., Crown J. et al. BCIRG 005 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 women with Her-2/neu negative axillary lymph node positive early breast cancer. Oral presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 77.
- Nitz U., Huober J., Lisboa B. et al. Superiority of sequential docetaxel over standard FE100C in patients with intermediate risk breast cancer: survival results of the randomized intergroup phase III trial EC-Doc. *Cancer Res* 2008;69(2):82. Abstr 78.
- Nitz U., Huober J.B., Lisboa A. et al. Interim results of Intergroup EC-Doc Trial: A randomized multicenter phase III trial comparing adjuvant CEF/CMF to ECdocetaxel in patients with 1–3 positive lymph nodes. *J Clin Oncol* 2008;26(15):10. Abstr 515.
- Watanabe T. et al. Phase III two by two factorial comparisons of doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane vs a taxane alone and paclitaxel vs. docetaxel in operable node positive breast cancer — results of the first interim analysis of NSASBC02 trial. Poster presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 4103.
- Von Minckwitz G., Kaufmann M., Kummel S. et al. Integrated meta-analysis on 6402 patients with early breast cancer receiving neoadjuvant anthracycline-taxane +/- trastuzumab containing chemotherapy. *Cancer Res* 2008;69(2):82. Abstr 79.
- Miles D., Chan A., Romieu G. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of Bevacizumab (BV) with docetaxel (D) or docetaxel with placebo (PL) as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* 2008;26(18):1008. Abstr LBA011.
- Fumoleau P., Greil R., Rayson D. et al. Bevacizumab (BV) maintenance therapy significantly delays disease progression (PD) or death compared with placebo (PL) in the AVADO trial (BV + docetaxel [D] vs D + PL in 1st-line HER2-negative locally recurrent [LR] or metastatic breast cancer [mBC]). Poster presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 903.
- Chan A., Vanlemmens L., Conte P.F. et al. Efficacy of bevacizumab (BV) plus docetaxel (D) does not correlate with hypertension (HTN) or G-CSF use in patients (pts) with locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC) in the AVADO phase III study. Poster presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 1027.
- Wardley A., Lohrisch C., Joy A.A. et al. Effect of anticoagulation therapy on bleeding and thromboembolic events (TEs) in the AVADO phase III study of docetaxel (D) bevacizumab (BV) in inoperable locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC). Poster presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 1035.
- Cortes J., Pivot X., Schneeweiss A. et al. Safety of surgery in patients (pts) with locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC) treated with docetaxel (D) plus bevacizumab (BV) or placebo (PL) in the AVADO phase III study. Poster presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 1030.
- Dirix L.Y., Romieu G., Provencher L. et al. Safety of bevacizumab (BV) plus docetaxel (D) in patients (pts) with locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (mBC) who developed brain metastases during the AVADO phase III study. Poster presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 4116.
- Yardley D.A. et al. Preliminary safety results: addition of bevacizumab to 3 docetaxel regimens as adjuvant therapy for early stage breast cancer. Poster presentation at the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA; 10–14 December, 2008. Abstr 4107.

## УЛУЧШЕНИЕ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МИКРОМЕТАСТАЗАМИ В КОСТНЫЙ МОЗГ БЛАГОДАРЯ ПРИМЕНЕНИЮ КЛОДРОНАТА В АДЪЮВАНТНОМ РЕЖИМЕ

И.Ж. Диель<sup>1,2</sup>, А. Джашке<sup>1</sup>, Е.Ф. Соломайер<sup>3</sup>, С. Голан<sup>1</sup>, Г. Бастерт<sup>1</sup>, С. Сон<sup>1</sup>, Ф. Шуетц<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Отделение акушерства и гинекологии Университета Гейдельберга; <sup>2</sup>Институт онкогинекологии, Манхейм;

<sup>3</sup>Отделение акушерства и гинекологии Университета Тубингена, Германия

### IMPROVEMENT OF OVERALL SURVIVAL WITH PRIMARY BREAST CANCER WITH MICROMETASTASES TO THE BONE MARROW BY ADJUVANT CLODRONATE THERAPY

I.J. Diel<sup>1,2</sup>, A.Jaschke<sup>1</sup>, E.F. Solomayer<sup>3</sup>, S. Golan<sup>1</sup>, G. Bastert<sup>1</sup>, S. Sohn<sup>1</sup>, F. Schuetz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Heidelberg, <sup>2</sup>Institute of Oncogynecology, Mannheim,

<sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tuebingen, Germany

*Supplementation of oral clodronate to postoperative adjuvant treatment for breast cancer (BC) considerably improves overall and relapse-free survival rates. The paper gives the results of a long-term follow-up of patients during a prospective randomized controlled study.*

**Subjects and methods.** The study included patients with primary BC receiving clodronate in a dose of 1600 mg/day in combination with the conventional adjuvant therapy for BC.

**Results.** An analysis of 290 of 302 patients indicated a significant increase in overall survival in the clodronate group at a median follow-up of 103±12 months; during 8.5 years after primary surgical treatment, 20.4% and 40.7% of patients died in the clodronate and control groups, respectively ( $p = 0.04$ ). The clodronate group did not show a considerable reduction in the rate of metastatic lesions in the bone and visceral organs or an increase in the relapse-free period following 36- and 55-month follow-ups.

**Conclusions.** The findings of better late overall survival rates confirm the results of earlier studies of oral clodronate in combination with the conventional adjuvant therapy for BC.

**Key words:** adjuvant therapy, bisphosphonate, breast tumor, clodronate

### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 2-е место в мире по частоте заболевания: в западных странах патологию выявляют у каждой 8-й женщины (всего приблизительно 400 тыс.) [1, 2]. У этих пациенток показатели выживаемости прямо пропорциональны стадии РМЖ. Например, 5-летняя выживаемость у больных с локализованными формами РМЖ (стадии I и II) значительно лучше, чем у пациенток с регионарным поражением лимфатических узлов (ЛУ) или метастатическим распространением (стадия III — 79%, стадия IV — 23% соответственно) [1]. Приблизительно у 70% больных с прогрессирующими формами заболевания развиваются костные метастазы, причем у 30% кости являются первой локализацией метастатического поражения [3, 4]. Таким образом, профилактика метастатического поражения костной ткани потенциально может привести к уменьшению объема опухолевой массы и, в конечном итоге, улучшить выживаемость у больных РМЖ.

Принимая во внимание благоприятное влияние бисфосфонатов на процессы обмена в костной ткани, их эффективность в лечении и профилактике развития костного метастатического по-

ражения была изучена в ряде клинических исследований [5]. Клодронат является представителем бисфосфонатов и используется для перорального применения. После внутривенного или перорального введения препарат аккумулируется на поверхности костной ткани, где ингибирует активность остеокластов, оказывает прямой апоптотический эффект в отношении опухолевых клеток, подавляет адгезию опухолевых клеток к костной ткани. Все перечисленные свойства клодроната позволяют снизить развитие новых метастатических очагов в костной ткани и подавить опухолевый рост уже существующих метастазов в кости, при этом не нарушаются процессы метаболизма и сохраняется структура костной ткани [6, 7].

Следует отметить, что клодронат является первым и единственным препаратом для перорального применения среди бисфосфонатов, позволяющим значительно улучшить показатели общей выживаемости, снизить частоту развития костных метастазов при использовании его в качестве дополнительного лечения у больных РМЖ I—III стадии [8]. В крупном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 1069 пациентов с РМЖ I—III стадии, принимав-

ших клодронат в дозе 1600 мг или плацебо ежедневно на протяжении 2 лет, в группе с применением клодроната в адьювантном режиме зафиксировано снижение риска летального исхода на 23% ( $p=0,048$ ) и развития костного метастатического поражения на 31% ( $p=0,043$ ) в течение 5 лет. Выявленные различия носили более выраженный характер в подгруппах больных II и III стадий высокого риска: снижение риска летального исхода составило 26% ( $p=0,041$ ), а развития костных метастазов — 41% ( $p=0,009$ ).

Так же как Т. J. Powles и соавт., мы сообщили о значительном улучшении показателей безрецидивной (БРВ) и общей (ОВ) выживаемости пациентов при пероральном применении клодроната в сочетании со стандартным адьювантным лечением в послеоперационном периоде по сравнению с аналогичными показателями среди пациентов, получивших только адьювантное системное лечение РМЖ [9, 10]. В настоящей работе нами приведены данные, полученные в результате длительного наблюдения пациентов, участвовавших в том же рандомизированном проспективном контролируемом исследовании. Медиана длительности наблюдения составила 8,5 лет.

#### **Материалы и методы** **Пациенты**

Популяция больных, включенных в исследование, была описана в ранее опубликованных работах. У всех пациентов ( $n=302$ ) выявлен первичный РМЖ в стадиях T1, T2, T3 или T4 и статусом регионарных ЛУ N0, N1 или N2 (т.е. размеры опухолевого узла колебались от  $<2$  до  $>5$  см с/без ипсилатерального поражения регионарных ЛУ). У всех больных отмечены иммуноцитохимические признаки наличия, по меньшей мере, одной опухолевой клетки на 1 млн клеток костного мозга. Пациенты с подтвержденными отдаленными метастазами, наличием вторичной злокачественной опухоли или опухоли в анамнезе, костной патологией, нарушением функции печени и почек, беременностью и ранее получившие химио- (ХТ) или гормоно- (ГТ) терапию были исключены из исследования. В соответствии с декларацией, достигнутой в Хельсинки, все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

#### **Дизайн исследования**

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование проводилось на базе Университета города Гейдельберга в период с 1990 по 1995 г. Первичное хирургическое лечение включало мастэктомию или органосохраняющую операцию на молочной железе (лампэктомию или сегментарная резекция в сочетании с лучевой терапией

ей — ЛТ на молочную железу в суммарной очаговой дозе 50 Гр). Всем пациентам выполнена аспирационная биопсия костного мозга в области гребня подвздошной кости для иммуноцитохимического исследования на наличие опухолевых клеток в костном мозге.

Больные были рандомизированы в группу с применением клодроната в суточной дозе 1600 мг ежедневно в течение 2 лет (группа лечения) и контрольную группу. Пациенты обеих групп получали стандартное хирургическое лечение в сочетании эндокринной терапией или ХТ ± ЛТ в адьювантном режиме. Больные, у которых в период проведения исследования развивались подтвержденные метастазы, получали эндокринную терапию с дополнительным применением ХТ в случае быстро прогрессирующего заболевания или распространенного метастазирования. В случае образования костных метастазов в период проведения клинического исследования, у пациентов в группе испытания продолжали применение клодроната, в то время как в контрольной группе начинали использование этого препарата. При возникновении боли в костях или угрозе патологических переломов назначали ЛТ на остеолитические очаги в костях. Пациентам с гиперкальциемией проводили двухчасовую внутривенную инфузию клодроната в дозе 1500 мг.

Контрольные обследования в течение 2 лет лечения осуществляли с интервалом в 3—4 мес. При каждом визите выполняли сбор анамнеза и физикальное обследование. Рентгенографию грудной клетки, сканирование костей, ультразвуковое исследование печени и маммографию проводили ежегодно. При наличии признаков метастатического поражения костной ткани осуществлялось дополнительное рентгенологическое исследование пораженных участков с интерпретацией полученных данных двумя независимыми рентгенологами. Несмотря на то что костные осложнения были зафиксированы как отдельные случаи, их не принимали во внимание при проведении статистического анализа.

#### **Цели исследования**

Первичной целью исследования являлось определение частоты и числа вновь возникших костных и висцеральных метастазов, а также длительности промежутка времени до их возникновения и ОВ. Эти цели ранее были анализированы при сроках наблюдения 36 и 55 мес после первичного хирургического лечения. В настоящее время период наблюдения составляет 103 мес (8,5 лет).

#### **Статистические методы**

Согласно первоначальному прогнозу, после 36 мес наблюдения разница в частоте развития костных метастазов должна была составить 10%.

Такое предположение было основано на ранних исследованиях по выявлению опухолевых клеток. Планируемое число пациентов составляло 300 человек, и данные в последний раз были обновлены в феврале 2004 г.

Для оценки межгрупповых различий основных исходных характеристик и прогностических факторов применяли критерий  $\chi^2$ -квадрат. Для оценки различий БРВ и ОВ использовали анализ по Каплану — Майеру. Все значения *p* были двусторонними. Статистический анализ проведен с помощью программного обеспечения SAS (SAS Institute Inc, Cary, NC) и Systat (Systat, Evanston, IL).

### Результаты

В исследование включены 302 пациента, которые были рандомизированы в группу с пероральным применением клодроната (*n*=157) и контрольную группу (*n*=145). Медиана возраста больных составила 51 год (интервал от 24 до 78 лет), группы исследования были идентичны по основным характеристикам заболевания и прогностическим факторам (табл. 1). В группе с пероральным применением клодроната, так же как и в контрольной группе, у большинства пациентов опухоль характеризовалась экспрессией рецепторов эстрогена (75 и 71% соответственно), прогестерона (62 и 63%), кроме того, большинство больных находилось в состоянии постменопаузы (63 и 61% соответственно) и РМЖ был диагностирован в стадии T1 или T2 (83% в обеих группах). Из 302 пациентов, включенных в исследование, 246 получили системную ХТ или ГТ или их сочетание в адъювантном режиме. Как видно из табл. 2, не отмечено значительных различий между пациентами различных групп адъювантного лечения [9]. Приблизительно 1/3 больных

Таблица 1. *Исходные клинические характеристики рака молочной железы*

Характеристика	Группа с применением клодроната <i>per os</i> ( <i>n</i> =157)	Группа контроля ( <i>n</i> =145)
Стадия опухоли:		
T1	59 (38)	54 (37)
T2	71 (45)	67 (46)
T3—4	27 (17)	24 (16)
Гистологическая степень дифференцировки I и II	93 (68)	92 (73)
Поражение регионарных ЛУ	80 (51)	79 (54)
Постменопауза	101 (64)	88 (61)
Статус гормональных рецепторов:		
ER-позитивные	104 (75)	84 (71)
PR-позитивные	85 (62)	72 (63)
S-фаза <5%	59 (50)	52 (51)

*Примечание.* Здесь и далее представлено число больных (в скобках — процент). ER — рецепторы эстрогена, PR — рецепторы прогестерона.

Таблица 2. *Адъювантная системная терапия*

Терапия	Группа с применением клодроната <i>per os</i> ( <i>n</i> =157)	Группа контроля ( <i>n</i> =145)
CMF	31 (20)	32 (22)
ЕС или FEC	8 (5)	9 (6)
Гозерелин	16 (10)	11 (8)
Тамоксифен	49 (31)	43 (30)
Комбинированная (тамоксифен + CMF)	25 (16)	22 (15)
Отсутствие лечения	28 (18)	28 (19)

*Примечание.* CMF — циклофосфамид, метотрексат, фторурацил; ЕС — эпирубицин, циклофосфамид; FEC — фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид.

Таблица 3. *Частота развития метастазов и летальность*

Терапия	Группа с применением клодроната <i>per os</i> ( <i>n</i> =157)	Группа контроля ( <i>n</i> =145)	<i>p</i>
Медиана наблюдения 36 мес [9]			
отдаленные метастазы	21 (13,4)	42 (29,0)	<0,001
костные метастазы	12 (7,6)	25 (17,2)	0,003
висцеральные метастазы	13 (8,3)	27 (18,6)	0,003
летальность	6 (3,8)	22 (15,2)	0,001
Медиана наблюдения 55 мес [10]			
отдаленные метастазы	32 (20,4)	51 (35,2)	0,022
костные метастазы	20 (12,7)	34 (23,4)	0,044
висцеральные метастазы	24 (15,3)	37 (25,5)	0,091
летальность	13 (8,3)	32 (22,1)	0,002
Медиана наблюдения 103 мес (8,5 лет)			
отдаленные метастазы	61 (38,9)	57 (39,3)	0,816
костные метастазы	37 (23,6)	38 (26,2)	0,770
висцеральные метастазы	33 (21,0)	32 (22,1)	0,222
летальность	32 (20,4)	59 (40,7)	0,049

обеих групп получали тамоксифен в адьювантном режиме, что являлось наиболее часто применяемым методом лечения.

В проведенных ранее анализах данной популяции пациентов, больные, получавшие клодронат в суточной дозе 1600 мг ежедневно в течение 2 лет, характеризовались более благоприятными

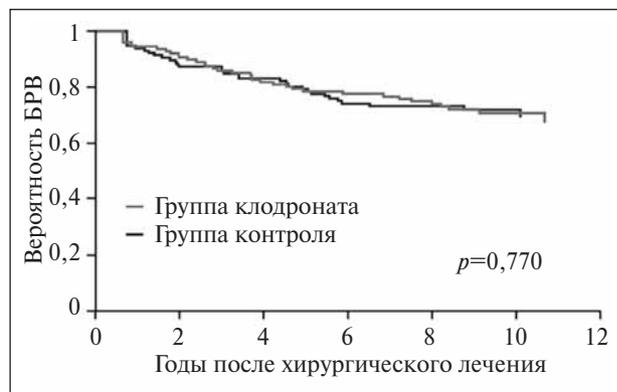
исходами лечения, чем в контрольной группе [9, 10]. После 36 и 55 мес наблюдения частота развития костных метастазов была значительно ниже в группе с применением клодроната ( $p=0,003$  и  $p=0,044$  соответственно; табл. 3). Более того, у пациентов группы с применением клодроната отмечено значительное улучшение показателей БРВ и ОВ ( $p<0,001$ ) [9, 10].

В текущий анализ включены 290 из первоначально участвовавших в исследовании 302 пациентов с медианой наблюдения  $103\pm 12$  мес: исходы их лечения (отдаленные метастазы, метастазы в кости, висцеральные метастазы и летальный исход) приведены в табл. 3. Несмотря на то что различия в частоте развития костных и висцеральных метастазов и продолжительность безрецидивного периода не являлись значительными при такой длительности медианы наблюдения (рис. 1, 2), значительное улучшение показателей ОВ сохранилось: частота летальных исходов в группе с применением клодроната составила 20,4%, в контрольной группе — 40,7% ( $p=0,049$ , рис. 3).

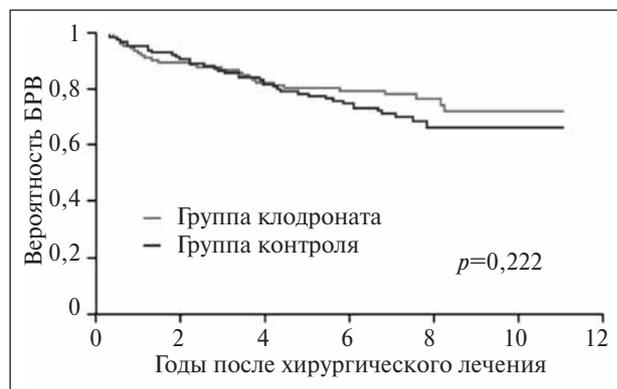
### Обсуждение

В данном исследовании эффективности применения клодроната в суточной дозе 1600 мг для профилактики развития костных метастазов у больных первичным РМЖ было продемонстрировано значительное снижение показателей летальности при медиане наблюдения 109 мес. Частота развития метастазов в кости и висцеральных метастазов были значительно ниже в группе с применением клодроната при более коротких медианах длительности наблюдения ( $p=0,003$  при медиане наблюдения 36 и 55 мес); однако эти различия не наблюдались при проведении анализа при медиане наблюдения 109 мес.

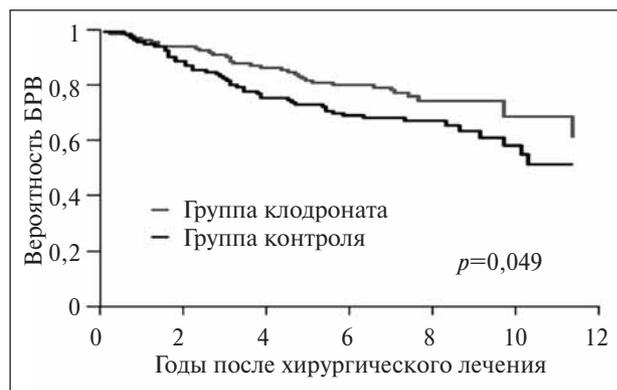
Аналогичные результаты показаны в более крупном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, хотя критерии включения пациентов в него были несколько иными [8, 11]. В исследовании, проведенном Т.Т. Powles и соавт., в котором больные РМЖ I—III стадии получали клодронат перорально или плацебо в течение 2 лет, продемонстрировано улучшение ОВ в группе лечения при сроках наблюдения 5 лет. Так же как и при применении эндокринной терапии, увеличение длительности лечения может способствовать к достижению более благоприятных результатов, однако для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение дальнейших исследований. В работе, выполненной Т.Т. Powles и соавт. [8, 11], наличие опухолевых клеток в костном мозге не являлось критерием включения в исследование; тем не менее было показано, что в группе больных высокого риска развития рецидива заболевания применение бисфосфонатов в адьювантном режиме



**Рис. 1.** Кривая Каплана — Майера — выживаемость без метастазов в кости у пациентов с применением клодроната по сравнению с больными, получавшими стандартное лечение ( $n=209$ )



**Рис. 2.** Кривая Каплана — Майера — выживаемость без метастазов в висцеральные органы у пациентов с использованием клодроната по сравнению с больными, получавшими стандартное лечение ( $n=209$ )



**Рис. 3.** Кривая Каплана — Майера — ОВ у пациентов с применением клодроната по сравнению с больными, получавшими стандартное лечение ( $n=209$ )

позволяет достичь наиболее благоприятных результатов. Авторы выявили, что при условии исключения из анализа больных РМЖ I стадии, характеризующихся низким риском развития рецидива, применение клодроната перорально у больных со II и III стадией РМЖ приводит к улучшению показателей БРВ и ОВ в течение 2 и 5 лет. Напротив, настоящее исследование включало только пациентов с доказанным иммуногистохимическим методом наличием в костном мозге опухолевых клеток, что является фактором риска развития отдаленных метастазов [10, 12–14]. Большие показатели летальности в контрольной группе по сравнению с группой лечения клодронатом (40 и 20% соответственно) свидетельствуют о том, что профилактическое применение пероральной формы клодроната способствует снижению риска развития костных метастазов среди пациентов с РМЖ группы высокого риска [15].

Результаты противоположного характера получены в другом рандомизированном исследовании по изучению эффективности перорального применения клодроната у больных РМЖ с метастатическим поражением регионарных ЛУ ( $n=229$ ): частота развития метастазов в кости и показатели ОВ оказались менее благоприятными в группе лечения [16]. По результатам последующего наблюдения в течение 10 лет больных, участвовавших в исследовании, Т. Saarto и соавт. [17] доложили об отсутствии различий в частоте развития костных метастазов в группах сравнения, однако частота развития висцеральных метастазов и летальных исходов оказалась выше в группе с применением клодроната. Отрицательный эффект, наблюдаемый среди больных с применением клодроната в этих исследованиях, может быть обусловлен значительным дисбалансом в статусе гормональных рецепторов в опухоли пациентов в группах сравнения. В группе больных с применением клодроната было больше пациентов с негативным статусом гормональных рецепторов, чем в контрольной группе (25 и 10 соответственно;  $p=0,03$ ); следовательно, распределение пациентов в группах сравнения было неравномерным. Кроме того, нарушение правил проведения протокола привело к исключению из исследования 15 (5%) больных, ошибочно интерпретированных как не имеющих отдаленные метастазы. Таким образом, число пациентов, анализ результатов которых является достоверным, составило 282. Также следует отметить, что работа, проведенная Т. Saarto и соавт. [16, 17], является единственным плацебоконтролируемым исследованием по изучению эффективности бисфосфонатов у пациентов с метастатическими формами РМЖ, в котором показано увеличение показателей летальности.

Эффективность бисфосфонатов в профилактике развития костных метастазов может объясняться двумя основными гипотезами.

Во-первых, бисфосфонаты нормализуют процессы костного метаболизма и подавляют образование факторов роста, образующихся в костной ткани, в результате чего снижается стимуляция опухолевых клеток к росту [18]. Вторая, возможно, более важная гипотеза заключается в том, что бисфосфонаты оказывают прямой апоптотический и антиадгезивный эффект на опухолевые клетки [19], что впервые было доказано в отношении пероральной формы клодроната [6, 7, 20–22], а относительно недавно и в отношении других бисфосфонатов [23].

Поскольку бисфосфонаты аккумулируются на поверхности костной ткани, логично предположить, что профилактический эффект их применения ограничивается влиянием только на костную ткань, т.е. препарат способствует снижению частоты развития метастатического поражения костей. Однако данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют также о снижении частоты развития и висцеральных метастазов в группе больных с применением клодроната, что позволяет предположить протективное действие снижения частоты костных метастазов на прогрессирование заболевания в висцеральных органах, возможно, путем устранения источника вторичного метастазирования. Для подтверждения данного феномена необходимы дальнейшие исследования.

Клодронат в пероральной форме является первым и единственным среди пероральных форм бисфосфонатов препаратом, значительно снижающим частоту развития костных метастазов и увеличивающим показатели выживаемости у больных первичным РМЖ [8, 9, 24], хотя оптимальная продолжительность лечения окончательно не установлена. Несмотря на то что в исследованиях, проведенных до настоящего времени, лечение клодронатом продолжали в течение 2 лет, более продолжительные схемы терапии данным препаратом, вероятно, привели к более стойкой и выраженной эффективности в отношении профилактики развития костных метастазов и улучшению показателей выживаемости. Клодронат в пероральной форме — безопасный и удовлетворительно переносимый препарат, характеризующийся низкой частотой серьезных побочных эффектов, отмеченных в исследованиях с применением аминобисфосфонатов (например, почечная недостаточность, остеонекроз нижней челюсти). Следовательно, более длительное применение клодроната не окажется проблематичным и в то же время увеличит протективный эффект в отношении пациентов по-

лучающих противоопухолевое лечение, сопряженное с потерей костной ткани.

К настоящему времени многочисленные исследования по изучению эффективности использования бисфосфонатов в адъювантном режиме у пациентов с РМЖ находятся на стадии набора пациентов либо этот этап уже завершен и осуществляется анализ собранных данных. В исследование, проводимое Национальным хирургическим адъювантным проектом по опухолям молочной железы и кишечника (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project — NSABP B34), включены 3200 североамериканских пациентов с первичным РМЖ I и II стадии. Целью этого исследования является сравнение эффективности в отношении профилактики развития метастатического поражения костной ткани посредством перорального применения клодроната в сочетании (или в самостоятельном режиме) с ХТ и/или ГТ. Юго-Западная онкологическая группа (The Southwest Oncology Group — SWOG SO 307) в настоящее время набирает па-

циентов (общее ожидаемое их число составит около 6000) для сравнительного изучения эффективности пероральной формы клодроната, ибандроната и золедроновой кислоты для профилактики развития метастазов в кости у пациентов, получивших хирургическое лечение по поводу РМЖ I—III стадии. В исследовании AZURE, в которое вошли 3356 пациентов, авторы попытаются ответить на вопрос, имеет ли преимущество адъювантное лечение золедроновой кислотой + (нео)адъювантная ХТ и/или (нео)адъювантная ГТ перед (нео)адъювантной ХТ и/или (нео)адъювантной ГТ в самостоятельном виде в отношении влияния на показатели БРВ у пациентов с РМЖ II и III стадии. Кроме того, более длительные интервалы терапии в исследовании AZURE могут пролить свет на вопрос, приводит ли нормализация метаболизма в костной ткани к снижению частоты развития костных метастазов и является ли внутривенное введение препарата столь же эффективным, как и применение его перорально.

### ЛИТЕРАТУРА

1. American Cancer Society. Breast cancer facts and figures, 2003—2004. Atlanta, GA: American Cancer Society Inc., 2003.
2. Ferlay J., Bray P., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No. 5. Version 2.0. IARC Press 2004.
3. Coleman R.E., Rubens R.D. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987;55:61—6.
4. McCloskey E.V., Guest J.F., Kanis J.A. The clinical and cost considerations of bisphosphonates in preventing bone complications in patients with metastatic breast cancer or multiple myeloma. *Drugs* 2001;61:1253—74.
5. Paterson A.H. The role of adjuvant therapy with bisphosphonates in cancer. *Am J Cancer* 2004;3:25—39.
6. Mundy G. Preclinical models of bone metastases. *Semin Oncol* 2001;28:2—8.
7. Yoneda T., Michigami T., Yi B. et al. Actions of bisphosphonate on bone metastasis in animal models of breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:2979—88.
8. Powles T.J., Paterson A.H.G., Kanis J.A. et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3219—24.
9. Diel I.J., Solomayer E.F., Costa S.D. et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998;339:357—63.
10. Diel I.J. Bisphosphonates in the prevention of bone metastases: current evidence. *Semin Oncol* 2001;28:75—80.
11. Powles T.J., Paterson A.H.G., McCloskey E. et al. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer [ISRCTN83688026]. *Breast Cancer Res* 2006; 8: R13.
12. Diel I.J., Kaufmann M., Goerner R. et al. Detection of tumor cells in bone marrow of patients with primary breast cancer: a prognostic factor for distant metastasis. *J Clin Oncol* 1992;10:1534—9.
13. Diel I.J., Kaufmann M., Costa S.D. et al. Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1652—8.
14. Janni W., Rack B., Sommer H. et al. Intra-mammary tumor location does not influence prognosis but influences the prevalence of axillary lymph-node metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:503—10.
15. American Cancer Society. Breast cancer facts and figures, 2005—2006. Atlanta, GA: American Cancer Society Inc., 2005.
16. Saarto T., Blomqvist C., Virkkunen P., Elomaa I. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:10—7.
17. Saarto T., Vehmanen L., Virkkunen P., Blomqvist C. Ten-year follow-up of a randomized controlled trial of adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients. *Acta Oncol* 2004;43:650—6.
18. Mundy G.R. Realising the potential of anti-host cell therapy. *Cancer Today* 2004;(Suppl 1):6—8.
19. Mundy G.R. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2:584—93.
20. Boissier S., Ferreras M., Peyruchaud O. et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 2000;60:2949—54.
21. Fromiguet O., Lagneaux L., Body J.J. Bisphosphonates induce breast cancer cell death in vitro. *J Bone Miner Res* 2000;15:2211—21.
22. Fromiguet O., Kheddoumi N., Body J.J. Bisphosphonates antagonise bone growth factors' effects on human breast cancer cells survival. *Br J Cancer* 2003;89:178—84.
23. Rack B.K., Janni W., Schindlbeck C. et al. Effect of zoledronate on persisting isolated tumor cells (ITC) in the bone marrow (BM) of patients without recurrence of early breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:abstr 9515.
24. Kanis J.A., Powles T.J., Paterson A.H.G. et al. Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer. *Bone* 1996;19:663—7.

## РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И/ИЛИ ЯИЧНИКОВ В СОСТАВЕ НАСЛЕДСТВЕННОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Л.Н. Любченко, Н.И. Поспехова, А.А. Пароконная, А.А. Лушников, Е.М. Чевкина  
 ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; МГНЦ РАМН, Москва

### BREAST AND/OR OVARIAN CANCER AS PART OF FAMILY CANCER SYNDROME

L.N. Lyubchenko, N.I. Pospelova, A.A. Parokonnaya, A.A. Luzhnikova, E.M. Chevkina  
 N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;  
 Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The problems in the early diagnosis, primary and secondary prevention of family cancer of the breast and/or ovaries are successfully solved within medical genetic counseling at a cancer clinic. Its genetic diagnosis is confirmed, individual risks for breast and/or ovarian cancer are calculated, risk-modifying factors are studied, and treatment, family planning, and childbirth are discussed during clinicogenetic studies.*

**Key words:** breast cancer, ovaries, DNA diagnosis, genetic counseling

Ежегодно рак молочной железы (РМЖ) диагностируют более чем у 1 млн женщин во всем мире. Семейную историю накопления случаев РМЖ и опухолей женской репродуктивной системы (ОЖРС) отмечают 25% заболевших женщин; в 10% случаев этиопатологическим фактором являются структурные и функциональные перестройки высокопенетрантных генов *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *P TEN* и генов со средней и низкой вероятностью проявления — *CHEK2*, *STK11/LKB1*, *BRIP1* и др. В настоящее время уделяется большое внимание поиску и изучению средовых и внутригенных модификаторов и вирусных агентов, комбинированное действие которых способствует реализации наследственной предрасположенности [1].

Наследственный РМЖ (НРМЖ) характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, ранним возрастом возникновения, вертикальной передачей как с материнской, так и с отцовской стороны и выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью. Значительная часть (около 30% случаев) НРМЖ является составляющей так называемого синдрома РМЖ и/или рака яичников (РЯ), в 70% наблюдений ассоциированного с мутациями гена *BRCA1* [2]. На фоне синдрома Ли — Фраумени, кроме костных и мягкотканых сарком, опухолей головного мозга и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), риск развития РМЖ в возрасте 50 лет составляет 50%. В 70% семей наследуются герминальные мутации гена *TP53*, в 10—15% — синдром Ли — Фраумени и его варианты ассоциированы с мутациями гена *CHEK2*, при изменении которого риск развития двустороннего РМЖ повышен до 26% [3].

РМЖ в составе синдрома Коудена (синдром множественных гамартом) выявляют в 50% семей. Более чем в половине случаев РМЖ сочетается с раком щитовидной железы, а герминальные мутации гена *P TEN* являются причинными у 80% женщин [4].

Другие менее распространенные аутосомно-рецессивные синдромы, в составе которых развивается РМЖ, — атаксия-телеангиэктазия, анемия Фанкони, синдром Блюма. Гетерозиготное носительство мутаций одноименных генов *ATM*, *FAN K* и *BLM* выявлено у 50% пациентов. Критериями для постановки генетического диагноза НРМЖ служат наличие в семье  $\geq 2$  родственников I—II степени родства, страдающих РМЖ, и/или ранний возраст манифестации заболевания, двустороннее поражение, первично-множественные опухоли у пациента или его родственников, синдромальная патология.

Для подтверждения генетического диагноза используют различные методы ДНК-диагностики и их комбинации: полимеразная цепная реакция (ПЦР) с последующим электрофорезом при мутационном скрининге всего гена с целью выявления структурных перестроек; ПЦР в реальном времени (Real-time PCR), позволяющая производить количественную оценку копияности гена, — для определения протяженных делеций или дупликаций; мультиплексная ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидными биочипами — для тестирования известных частых мутаций. На заключительном этапе проводят секвенирование (считывание нуклеотидной последовательности) измененного участка ДНК.

Наиболее востребованной и значимой на сегодняшний день является ДНК-диагностика генов *BRCA1/2*, *CHEK2*, *TP53*, проводящаяся в целях выявления наследственной предрасположенности к РМЖ. Частота мутаций этих генов в общей популяции колеблется между 3—5% для женщин моложе 40 лет и 1,1% — в возрасте 50—70 лет [5]. Пенетрантность мутаций не является полной и зависит как от внутригенных (тип мутации, местоположение, сочетание с однонуклеотидными полиморфизмами), так и от экзогенных — популяционных, внешнесредовых факторов. Стиль жизни, репродук-

ктивное поведение определяют временные рамки реализации наследственной предрасположенности.

**Гены *BRCA*.** Общеизвестно, что риск развития РМЖ составляет около 90% в возрасте 80 лет у носителей мутаций гена *BRCA1* и 40% — у носителей мутаций *BRCA2*. Риск возникновения РЯ в течение жизни колеблется от 27% у носителей *BRCA2* до 64% у носителей *BRCA1*. Этот процент несколько ниже в итальянской и японской популяциях. Риск развития *BRCA*-ассоциированного РМЖ у мужчин составляет 7%. Первично-множественные опухоли значительно чаще имеют место у носителей патологического *BRCA*-генотипа по сравнению с пациентами из общей популяции: контралатеральный РМЖ — в 58–64% случаев, РЯ — у 16% больных РМЖ [6].

На сегодняшний день в Breast Cancer Mutation Date Cancer Information Core (BIC) зарегистрировано около 2000 различных генотипических последовательностей генов *BRCA*. Все эти варианты высокогетерогенны и распределены в кодирующей части генов (экзонах), интронной области и точках (сайтах) сплайсинга. Около 75% всех структурных перестроек генов *BRCA* изменяют структуру и функциональность белка и связаны с развитием болезни. Миссенс-мутации (30%), возникающие вне области функционального домена, не имеют явного патогенетического значения, однако могут быть задействованы в изменении белковой последовательности. Описано 450 миссенс-вариантов, 200 из которых выявлены однократно, что затрудняет классификацию и определение клинического значения [7, 8].

В определенных географических регионах и популяциях типы мутаций встречаются с различной частотой. Частые мутации определенных популяций известны как основополагающие. У пациенток-россиянок в спектре мутаций преобладает мутация 20-го экзона гена *BRCA1* 5382insC (70–80%) [9]. Ген *BRCA2* более гетерогенен и не имеет «горячих» точек.

Доказано, что *BRCA*-мутации имеют различную экспрессивность в отношении развития РМЖ, РЯ и других злокачественных новообразований. При изучении выборки среди российских пациентов показано, что 61% семей с накоплением РМЖ и РЯ наследуют мутации гена *BRCA1* и только 16% — гена *BRCA2*. Соотношение *BRCA*-ассоциированного РЯ и РМЖ составило 1:2,5 [2]. Доказательства корреляции генотип — фенотип наиболее убедительны для гена *BRCA2*: группа мутаций в области кодонов 4076–6503 в 11-м экзоне (ovarian cancer cluster region) ассоциирована с повышенным риском развития РЯ и более низким — РМЖ.

Для реализации наследственной предрасположенности важно и сцепленное наследование аллельных вариантов других генов. У женщин, наследующих мутацию *BRCA1* и короткий, фенотипически более активный вариант аллеля гена андрогенового рецептора (АР), РЯ возникает в более

раннем возрасте, тогда как при сочетании *BRCA1* и длинного АР-аллеля чаще диагностируется РМЖ [10]. Расчет и возможная модификация рисков уточняются в процессе медико-генетического консультирования (МГК).

**МГК.** Генетическое консультирование сегодня является обязательной составляющей онкологической диагностической и профилактической помощи. При клинико-генетическом обследовании устанавливается и подтверждается генетический диагноз, рассчитываются риски, изучаются и определяются этиология и патогенез НРМЖ, обсуждаются некоторые вопросы лечения и профилактики.

По результатам работы, проводимой в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН по изучению НРМЖ, отмечен более молодой возраст возникновения *BRCA1*-ассоциированного РМЖ. В группе больных — носителей мутаций гена *BRCA2* повышение заболеваемости наблюдалось в 43 и 54 года. Преобладание инфильтративного протокового рака (92,8%) по сравнению с другими гистологическими типами опухоли статистически достоверно у больных, страдающих *BRCA1*-ассоциированным РМЖ. Тубулодольковая подгруппа инвазивного рака связана с *BRCA2*-мутациями (51,9%). РМЖ у носителей герминальных мутаций *BRCA1* и *BRCA2* чаще представлен низкодифференцированными опухолями по сравнению с контрольной группой спорадического РМЖ: 57,2, 33,3 и 8,8% соответственно. Выраженный лимфоцитарный инфильтрат, отражающий иммунологические характеристики опухоли, отмечен в 78,6% случаев *BRCA*-ассоциированного РМЖ, что позволяет поднимать вопросы, касающиеся иммунотерапии и иммунопрофилактики НРМЖ. При проведении предоперационного лечения с антрациклинами у пациентов — носителей герминальных мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* в 100 и 83,3% случаев соответственно наблюдали полную регрессию опухоли и резко выраженный лечебный патоморфоз по сравнению с контрольной группой спорадического рака — 8% ( $p < 0,05$ ) [11].

Экспрессионный анализ продемонстрировал, что 80% *BRCA1*-ассоциированного РМЖ имеет так называемый базально-клеточный или миоэпителиальный фенотип, характеризующийся высокой степенью пролиферации, отсутствием рецепторов эстрогена и прогестерона, экспрессии Her-2/neu. В 60% опухолей выявлена гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), который также является маркером базально-клеточного фенотипа [12]. Большая часть *BRCA2*-опухолей имеет люминальный подтип — высокие показатели рецепторов эстрогена и прогестерона, отсутствие экспрессии Her-2, I–II степень злокачественности и хорошие прогностические показатели [13].

**Беременность и роды.** Женщины, унаследовавшие генетический дефект, связанный с разви-

тием ОЖРС, сталкиваются с определенными трудностями при принятии решений, касающихся беременности и родов, выбора методов контрацепции и профилактики.

На сегодняшний день не существует единого мнения относительно числа и возраста беременностей, родов и аборт, а также продолжительности кормления и риска развития РМЖ у носителей мутаций генов *BRCA1/2*. Связано это как с небольшими выборками, так и с методологическими подходами.

Ранние роды, которые являются общепризнанным фактором защиты от возникновения РМЖ, не оказывают защитного действия у носителей *BRCA*-мутаций. Н. Jernstrom и соавт. [14] при анализе связи доношенной беременности с числом родов и риском развития РМЖ в молодом возрасте показал, что рожавшие женщины — носительницы *BRCA*-мутаций существенно чаще (в 1,7 раза) заболевают РМЖ в возрасте до 40 лет по сравнению с нерожавшими. Каждая последующая беременность у них связана с возрастанием риска развития РМЖ независимо от временного промежутка между родами Т. Rebbeck и соавт. [15] без ограничения выборки по возрасту отметили более высокий риск развития РМЖ у носителей *BRCA*-мутаций, не имевших детей или родивших первого ребенка после 30 лет, по сравнению с пациентками, родившими в более молодом возрасте. В этой выборке 82,6% составили носители мутаций гена *BRCA1*. В исландском исследовании, объединившем только рожавших женщин — носительниц основополагающей мутации 999del5 гена *BRCA2*, подтверждено, что каждая последующая беременность и роды повышали риск развития РМЖ [16]. Аналогичное популяционное исследование у носителей «founder mutation» *BRCA1* 185delAG, 5382 insC и *BRCA2* 6174delT выявило, что беременность по сравнению с бездетностью ассоциирована с отсрочкой начала болезни, а грудное вскармливание в течение года и более снижает риск развития РМЖ у носителей мутаций на 40% [17, 18].

Интересные результаты получены в международном многоцентровом исследовании, включившем 1260 женщин — носительниц *BRCA*-мутаций, где показано, что риск развития РМЖ снижается на 38% у женщин с патологическим *BRCA1*-генотипом, родивших 4 детей и более, по сравнению с женщинами, не имевшими беременности и родов. В то же время у носительниц мутаций гена *BRCA2* и родивших 2 детей и более риск возникновения РМЖ повышен на 50% по сравнению с бездетными. При этом риск развития заболевания возрастает на 17% с каждой последующей беременностью и сохраняется на протяжении 2 лет после родов на уровне 70% [19, 20].

В отношении спонтанных и терапевтических абортов получено подтверждение, что носительство мутаций *BRCA1/2* не влияет на частоту спонтанных

абортов, а спонтанные аборты в свою очередь не повышают риск развития РМЖ в этой группе пациенток. Однако наличие 2 терапевтических абортов и более у носителей делеторных мутаций гена *BRCA2* снижало риск развития РМЖ на 64% [21].

Исследования последних лет показали, что частота РМЖ, развившегося на фоне беременности и лактации, выше среди пациенток с наследственной предрасположенностью. В многоцентровом японском исследовании, включившем 383 женщины, семейное накопление РМЖ встречалось в 3 раза чаще, чем в группе небеременных больных, — 12,4 и 4,2% соответственно [22].

В швейцарском исследовании среди 292 молодых пациенток носители мутаций генов *BRCA* чаще заболели РМЖ на фоне беременности [23]. В нашем пилотном исследовании частота мутаций гена *BRCA1* у больных РМЖ, развившемся на фоне беременности и лактации, составила 19%, что значительно превышает популяционную частоту и обосновывает необходимость наблюдения в течение всего периода беременности пациенток из групп риска. Актуален и вопрос планирования беременности больных, ранее лечившихся по поводу РМЖ. Вероятность носительства *BRCA*-мутаций при МГК должна быть исключена.

**Профилактика.** Первичная профилактика с применением тамоксифена в пре- и постменопаузе снижает риск развития РМЖ у носителей мутаций *BRCA* на 43% [24]. Возникновение побочных эффектов в виде высокого риска развития рака эндометрия и тромбозов останавливает докторов и пациентов при назначении и приеме этого препарата. Аналогичный профилактический эффект дает применение релоксифена [25]. Ингибиторы ароматазы (аромазин) используются в настоящее время в качестве эффективной и малотоксичной профилактики здоровых женщин из групп риска в постменопаузе [26].

У пациентов, страдающих *BRCA*-ассоциированным РМЖ, адьювантное применение тамоксифена снижает риск развития контралатерального РМЖ. Наиболее выраженный эффект (62%) показан для носителей мутаций *BRCA2*.

Назначение этих препаратов как здоровым, так и больным носителям мутаций гена *CHEK2* также обосновано [27].

Двусторонняя профилактическая мастэктомия (ДПМ) является альтернативным методом профилактики у женщин с высоким риском развития РМЖ. Минимальный риск, при котором может быть рекомендована эта процедура, составляет 25%, хотя некоторые европейские центры, использующие этот вид операций, учитывают только носительство герминальных мутаций в генах *BRCA1/2*. ДПМ в сочетании с удалением яичников снижает риск развития РМЖ на 95%, а в случаях с интактными яичниками — на 90% [28].

Требования EUSOMA (Европейское общество мастологов) по контролю качества при выполнении профилактической мастэктомии направлены на исключение необоснованно предлагаемых операций и минимизацию психологической травмы, связанной с ее выполнением. Пациентке необходимо пройти обследование у клинического генетика, генетический диагноз должен быть подтвержден ДНК-диагностикой. Врачи-хирурги (маммолог и пластический хирург) разъясняют варианты дальнейшей тактики.

Профилактическая сальпингоооариэктомия (ПСО) снижает риск развития *BRCA*-ассоциированного РЯ на 96%, РМЖ — на 50%, а также общую и онкогинекологическую смертность. Защитный эффект сохраняется на протяжении 15 лет. Риск развития остаточной резидуальной болезни в виде канцероматоза брюшины не превышает 0,2% случаев в год [29]. У большинства женщин после выполнения ПСО отмечено удовлетворительное качество жизни. Около 30% пациенток высказывают жалобы, связанные с наличием посткастрационного синдрома. Низкодозная эстрогенная заместительная терапия короткими курсами может быть назначена для купирования симптомов до возраста наступления естественной менопаузы. Теоретически гормональная заместительная терапия может снижать защитный эффект ПСО в отношении риска развития РМЖ. При рассмотрении этого вопроса показана относительно небольшая вероятность развития РМЖ при индивидуальном подходе к пациенткам — носительницам *BRCA*-мутаций [30].

По данным исследования Клиники семейного рака в Роттердаме, у 51% здоровых женщин выполнена ДПМ и у 64% — ПСО [31], тогда как в исследовании J. Votkin и соавт. [32] никто из пациенток — носительниц мутаций спустя 2 года после тестирования не решился на проведение ДПМ, а 46% — согласились на ПСО [32]. По данным Северно-Американского консорциума, у 60% пациенток с положительным результатом *BRCA*-теста выполнена ПСО, у 25% — ДПМ и только 12% получали тамоксифен [33].

Выбор безопасного метода контрацепции очень актуален для молодых женщин — носительниц мутаций *BRCA*, так как они реже хотят иметь более 1 ребенка. Длительное применение оральных контрацептивов, кроме своей основной функции, снижает риск развития *BRCA*-ассоциированного РЯ, повышая при этом риск возникновения РМЖ у носителей мутаций гена *BRCA1* [34]. Перевязка маточных труб снижает риск развития РЯ в основной популяции и может быть рекомендована в качестве протективного метода в группах пациенток высокого риска.

**Пренатальная диагностика.** При планировании беременности женщины — носительницы мутаций озадачены возможностью передачи генетического дефекта своим детям. На сегодняшний день такие технологии, как пренатальная диагностика и преимплантационный генетический скрининг, могут идентифицировать известные мутации у плода и эмбриона с последующим выбором между доншиванием и прерыванием беременности. При решении этого вопроса необходимо помнить о неполной пенетрантности генетической предрасположенности, относительности и достаточно поздней реализации рисков развития злокачественных новообразований, успехах в лечении и профилактике. Спорные вопросы возникают в отношении плодов мужского пола — обсуждаются риски развития других злокачественных опухолей и передача мутации следующим поколениям. Среди женщин — носительниц мутаций преимплантационная диагностика проведена 13%, 16% пациенток-носительниц выбрали пренатальную диагностику; 8% — не делали диагностических процедур; 3% — хотели бы воспользоваться суррогатной беременностью [35]. В связи с появлением новых методов диагностики наследственного РМЖ возникают вопросы, решить которые можно только в сотрудничестве с клиническими генетиками, молекулярными биологами, хирургами-онкологами, химиотерапевтами, акушерами-гинекологами и психологами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Tiwari R., Murray T. et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8—29.
2. Поспехова Н.И., Логинова А.Н., Любченко Л.Н. и др. Молекулярно-генетические аспекты наследственной предрасположенности к раку молочной железы и/или яичников. С чем связана различная локализация рака при мутациях в генах *BRCA*. *Мед генет* 2005;1:23—7.
3. Weischer M., Allin K.H., Bojesen S.E. et al. Increased risk of breast cancer associated with *CHEK2* 1100del. *J Clin Oncol* 2007;25:57—63.
4. Eng C. One gene, many syndromes. *Hum Mutat* 2003;22:183—98.
5. Wähl T., Casadei S., Coats K. et al. Spectrum of mutations in *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* and *TP53* in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006;295:1379—88.
6. Offit K. *BRCA* mutation frequency and penetrance: new data, old debate. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1675—7.
7. Szabo C., Worley T., Monteiro A. Understanding germ-line mutations in *BRCA1*. *Cancer Biol and Ther* 2004;3:515—20.
8. Cipollini G., Tommasi S., Paradiso A. et al. Genetic alterations in hereditary breast cancer. *Ann Oncol* 2004;1:7—13.
9. Карпухин А.В., Поспехова Н.И., Любченко Л.Н. и др. Частоты однонуклеотидных полиморфизмов и мутаций в гене *BRCA1* при наследственно обусловленном раке молочной железы и яичников. *ДАН* 2002;383:1—4.
10. Levine D., Boyd J. The androgen receptor and genetic susceptibility to ovarian cancer. *Cancer Res* 2006;66:908—11.
11. Любченко Л.Н. Генодиагностика наследственной предрасположенности к раку молочной железы и разработка системы индивидуального прогнозирования развития, течения и профилактики заболевания. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
12. Honrado E., Btñitez J., Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast

- cancer. *Mod Pathol* 2005;18:1305—20.
13. Bane A.L., Beck J.C., Daly M.B. et al. *BRCA2* mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. *Am J Surg Pathol* 2007;31:121—8.
  14. Jernstrom H., Lerman C., Ghadirian P. et al. Pregnancy and risk of early onset breast cancer in carriers of *BRCA1* and *BRCA2*. *Lancet* 1999;354:1846—50.
  15. Rebbeck T., Wang Y., Kantoff P. et al. Modification of *BRCA1* and *BRCA2*-associated breast cancer risk and reproductive history. *Cancer Res* 2001;61:5420—4.
  16. Tryggvadottir L., Olafsdottir E., Gudlaugsdottir S. et al. *BRCA2* mutation carriers, reproductive factors and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2003;5:121—8.
  17. King M., Marks J., Mandell J. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Science* 2003;302:643—6.
  18. Jernstrom H., Lynch H., Ghadirian P. et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in *BRCA* carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1094—8.
  19. Culliance C., Lubinski J., Neuhausen S. et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in *BRCA1/BRCA2* mutation carriers. *Int J Cancer* 2005;117:988—91.
  20. McLaughlin J., Risch H., Lubinski et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations: a case-control study. *Lanc Oncol* 2007;8:26—34.
  21. Friedman E., Kotsopoulos J., Lubinski J. et al. Spontaneous and therapeutic abortions and risk of breast cancer among *BRCA* mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2006;8:1—7.
  22. Ishida T., Yokoe T., Kasumi F. et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:1143—9.
  23. Johannsson O., Borg A., Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* germline mutation carriers. *Lancet* 1998;352:1359—60.
  24. Fisher B., Constantino J., Wickerham D. et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652—62.
  25. Vogel V., Costantino J., Wickerham D. et al. Effects of tamoxifen as raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727—41.
  26. Chien A., Goss P. Aromatase inhibitors and bone health in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5305—12.
  27. Grondwald J., Tung N., Foulkes W. et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* carriers. *Int J Cancer* 2006;118:2281—4.
  28. Rebbeck T., Friebel T., Lynch H. et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:1055—62.
  29. Finch A., Beiner M., Lubinski J. et al. Salpingo-oophorectomy and risk of ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers in women with *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *JAMA* 2006;296:185—92.
  30. Rebbeck T., Friebel T., Wagner T. et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2005;23:7804—10.
  31. Meijers-Heijboer E., Verhoog L., Brekelmans C. et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a *BRCA* mutations. *Lancet* 2000;355:2015—20.
  32. Botkin J., Smith K., Croyle R. et al. Genetic testing for *BRCA1* mutation: prophylactic surgery and screening behavior in women two years post testing. *Am J Hum Genet* 2003;11:201—9.
  33. Narod S., Foulkes W. *BRCA1* and *BRCA2*: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004;4:665—76.
  34. Whittemore A. et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *Br J Cancer* 2004;91:1911—5.
  35. Liede A., Aurell R., Turner C. et al. Preimplantation genetic diagnosis: patients experiences and attitudes. *Hum Reprod* 2002;17:2464—7.

## ИММУННЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОК С ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

**Б.О. Толокнов, Е.Г. Славина, З.Г. Кадагидзе, К.П. Лактионов, Е.Е. Махова, А.И. Черткова, И.В. Маркина**

*ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

### IMMUNITY IN PATIENTS WITH TROPHOBLASTIC DISEASE

*B.O. Toloknov, E.G. Slavina, Z.G. Kadagidze, K.P. Laktionov, E.E. Makhova, A.I. Chertkova, I.V. Markina  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*The investigation included 39 female patients with different forms of trophoblastic disease whose immunity was studied by the currently available procedures. The patients were divided into 2 groups. Group 1 comprised 29 patients with a history of hydatidiform mole, who received no chemotherapy (CT) since an analysis of the data did not show the presence of a trophoblastic tumor. Group 2 consisted of 10 patients with a verified trophoblastic tumor who received CT with various drugs. The patients with trophoblastic disease were found to have some abnormal immunological parameters; however, they differ little in patients with the malignant and benign course of the disease and cannot serve as a prognostic factor. Activated lymphocytes were substantially increased in both groups, suggesting an active immune response to antigen-foreign cells expressing along with parenteral antigens. The patients with hydatidiform mole have the sign to be further studied, that is a reduction in the count of CD25-positive T lymphocytes, possibly, suppressor cells.*

**Key words:** *suppressor cells, trophoblastic disease, hydatidiform mole, chemotherapy, immunity*

В исследование включены 39 пациенток с различными формами трофобластической болезни, у которых с помощью современных методик изучалось состояние иммунной системы. Больные были условно разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 29 больных, перенесших пузырный занос, которым химиотерапия (ХТ) не проводилась, так как в процессе обследования данных о наличии трофобластической опухоли получено не было. 2-ю группу составили 10 больных с установленной трофобластической опухолью, которым проводилась ХТ различными препаратами. В результате проведенного исследования установлено, что у пациенток с трофобластической болезнью имеются некоторые повреждения количественных показателей иммунитета, однако они мало различаются среди больных со злокачественным и доброкачественным течением заболевания и не могут служить прогностическим фактором. В обеих группах существенно повышено число активированных лимфоцитов, что свидетельствует об активном иммунном ответе на присутствие антигенно-чужеродных клеток, экспрессирующих наряду с отцовскими антигенами. У больных с пузырным заносом имеется признак, требующий его дальнейшего изучения, — снижение количества CD25-позитивных Т-лимфоцитов, возможно клеток-супрессоров.

В понятие трофобластической болезни входят: доброкачественная форма — пузырный занос (полный и неполный), переходная — инвазивный пузырный занос и сугубо злокачественное заболевание — хориокарцинома матки.

Одним из основных клинических симптомов у пациенток с трофобластической болезнью является наличие ациклических кровянистых выделений из половых путей по типу мено- и метроррагии. Кроме того, у этой категории больных часто возникает токсикоз, выраженный в той или иной степени. На фоне этих проявлений заболевания пациентки, как правило, внешне выглядят анемичными, зачастую истощенными, с выраженным депрессивным состоянием, обусловленным опасениями перед возможным наличием у них злокачественного новообразования и предстоящими химиотерапией (ХТ) и операцией.

В связи с этим определенным интерес представляет исследование иммунологического статуса пациенток с различными формами трофобластической болезни до, в процессе и после ХТ. Еще в работах 1970—1980-х годов исследователи отмечали те или иные нарушения в иммунной системе у больных различными формами трофобластической болезни, однако эти исследования не были систематическими и проводились с применением устаревших и, по современному представлению, малоинформативных методик [1]. В более поздних работах при использовании современных методов исследований также были выявлены определенные закономерности,

определяющие связь течения трофобластической болезни и состояние иммунитета больных. Так, Z. Nagymanyoki и соавт. [2] показали, что при полном пузырном заносе клеточный иммунный ответ в опухоли был значительно более сильным, чем в нормальной плаценте. В ткани пузырного заноса число эффекторных цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток значительно выше и имеются Т-регуляторные клетки-супрессоры, способные оказывать негативную регуляцию Т-клеточных реакций. X. Wang и соавт. [3] продемонстрировали, что интенсивность иммунного ответа на отцовские антигены, экспрессированные на клетках трофобласта, определяет хороший прогноз трофобластической болезни. В то же время в работе L. Krishnan и соавт. [4, 5] сообщается о продукции клетками хориокарциномы супрессорных факторов, угнетающих пролиферацию лимфоцитов. Однако все эти наблюдения касаются изменений состава и активности иммунокомпетентных клеток в пузырном заносе, и практически нет данных о каких-либо характерных различиях в периферической крови, по которым можно было бы составить представление о возможных признаках той или иной степени болезни.

В исследовании иммунологический статус был изучен у 39 больных. Из них 38 пациенток обратились в ГУ РОНЦ РАМН после операции — эвакуации пузырного заноса и 1 больная — после экстирпации матки (диагноз гистологически верифицирован во всех случаях — препараты пересмотрены в отделе патологической анатомии опухолей человека ГУ РОНЦ РАМН). При этом у 21 пациентки выявлен частичный, у 17 — полный пузырный занос, а у 1 больной на основании гистологического исследования удаленной матки поставлен диагноз «инвазивный пузырный занос». Всем больным амбулаторно проводили тщательное обследование, которое включало: определение субъединицы хорионического гонадотропина (ХГ) в сыворотке крови, ультразвуковую томографию (УЗТ) малого таза, рентгенографию или компьютерную томографию легких. Возраст пациенток колебался в пределах от 16 до 39 лет (средний возраст — 24 года).

В результате проведенного обследования у 29 больных признаков наличия трофобластической опухоли обнаружено не было и по прошествии 1—2 мес после выскабливания матки в связи с пузырным заносом менструальный цикл восстановился, нормализовались показатели ХГ (<5 МЕ/л), при УЗТ малого таза патологических образований в матке не выявлено. Этим пациенткам ХТ показана не была, а требовалось только динамическое наблюдение — ежемесячные определения содержания ХГ в сыворотке крови в течение года.

У 10 больных выявлена трофобластическая опухоль, о чем свидетельствовали данные УЗТ (наличие сосудистой опухоли в матке с патологиче-

ской васкуляризацией), при этом опухоль в матке у 1 пациентки достигала размеров 8 см в диаметре, у 3 — 5 см и у 2 — 2 см. Кроме того, у 1 больной обнаружен метастаз во влагалище размером до 3 см. В эту группу входили пациентки с повышенными показателями ХГ в течение более 1,5 мес или отсутствием нормального менструального цикла. При рентгенологическом исследовании легких у 5 женщин обнаружены метастазы размерами от мелких теней до 3 см в диаметре.

Таким образом, все обследованные больные были разделены на 2 группы: 1-я группа — 29 пациенток, не получавших ХТ, 2-я — 10 больных, у которых развилась трофобластическая опухоль, в связи с чем им проводилось противоопухолевое лекарственное лечение.

Всем 10 пациенткам 2-й группы, у которых была выявлена трофобластическая опухоль, назначали от 4 до 10 курсов ХТ по различным схемам. Из них:

- 5 больным с обнаруженными метастазами в легкие проводили ХТ препаратами цисплатин (карбоплатин), метотрексат, дактиномицин, этопозид в различных комбинациях;
- 5 пациенток получали ХТ в монорежиме по схеме метотрексат + лейковорин.

В результате проведенной ХТ у 9 больных достигнут полный лечебный эффект, который выражался в отсутствии опухоли в матке (по данным УЗТ), исчезновении метастазов в легкие, нормализации показателей ХГ в течение длительного времени и восстановлении менструального цикла. Одна больная, у которой наблюдалась резистентность опухоли к ХТ, умерла от прогрессирования основного заболевания.

### Материалы и методы

Количество Т-, В-лимфоцитов и НК-клеток и отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов определяли на проточном цитофлуориметре с использованием панели моноклональных антител к дифференцировочным антигенам лимфоцитов. Для этого лимфоциты выделяли из гепаринизированной веноз-

ной крови больных центрифугированием на градиенте плотности фиколла—верографина ( $d=1,076$ ) [6] с последующим трехкратным отмыванием и постановкой реакции непрямой флюоресценции. Цитотоксическую активность НК-клеток устанавливали по отношению к клеткам К-562 — стандартная мишень для НК-цитолита с помощью микроколориметрического МТТ-теста [7].

Концентрацию иммуноглобулинов измеряли в сыворотке крови стандартным методом по Манчини.

### Результаты проведенного исследования

В табл. 1 и 2 собраны результаты проведенного исследования. Жирным шрифтом отмечены достоверные различия между значениями у больных и в контрольной группе. Серым фоном выделены показатели, где  $p < 0,05$  между группами больных.

Таблица 1. Сравнение показателей иммунного статуса в контрольной группе и в обеих группах больных

Маркер	контроля	Группа 1-я (без ХТ)	2-я (с ХТ)
CD3	71,82±1,47	68,72±1,93	65,3±3,22 $p=0,02$
CD5	70,11±1,83	70,3±1,91	67,5±3,46
CD7	73,14±1,45	79,5±2,4	76,2±2,8
CD4	43,13±1,37	36,42±1,6 $p=0,0085$	39,3±2,9
CD8	24,89±1,08	30,16±2,31	26,4±1,92
CD4/CD8	2,0±0,13	1,34±0,12	1,57±0,15
HLA-DR	8,82±0,72	8,6±0,99	8,22±0,94
CD38	27,09±2,24	39,8±3,6 $p=0,0003$	42,27±2,7 $p=0,001$
CD25	4,86±0,45	4,46±0,91	3,4±0,79
CD50	91,66±1,25	96,05±0,95 $p=0,04$	93,15±1,82
CD16	18,13±1,13	19,25±2,05	17,58±2,3
CD20	7,45±0,7	6,62±0,58	6,73±0,69
CD11b	20,1±3,08	30,79±3,8 $p=0,03$	26,5±2,83
CD95	53,44±2,09	53,76±2,7	57,6±3,08
CD45RA	58,14±2,57	56,38±2,27	55,4±3,03
CD71		2,47±0,51	21,88±0,39
Цитотоксическая активность НК-клеток	40,82±1,44	36,9±5,39	38,41±3,43
IgG, г/л	12,08±0,86	13,42±0,84	11,86±1,2
IgA, г/л	2,26±0,2	1,69±0,14 $p=0,01$	1,95±0,29
IgM, г/л	1,43±0,13	1,33±0,15	1,49±0,15

Показатели иммунного статуса больных каждой из 2 групп сравнивали с контрольной группой, состоящей из 38 здоровых лиц. Результаты сравнения приведены в табл. 1. Из табл. 1 видно, что в обеих группах пропорция активированных лимфоцитов — CD38<sup>+</sup>- и CD11b<sup>+</sup>-клеток превышала пропорцию этих клеток у здоровых женщин. Для CD38<sup>+</sup>-клеток эти различия были статистически значимы в обеих группах, а для CD11b<sup>+</sup> — по крайней мере в группе больных, не получавших ХТ. В обеих группах отмечалось снижение процента CD4<sup>+</sup>-клеток — в группе нелеченых больных это снижение было статистически значимым. Тем не менее нам не удалось выявить каких-либо характерных различий, касающихся количественного состава лимфоцитов, между исходным уровнем каждой из групп. За время наблюдения или лечения произошли некоторые изменения в количественном составе иммунокомпетентных клеток. Так, число CD4<sup>+</sup>-клеток у нелеченых пациенток возросло при тестировании через 2 нед (см. 2-й тест в табл. 2) и почти достигло нор-

мального уровня в последующие 2 нед (см. 3-й тест в табл. 2). В той же группе уменьшилась пропорция активированных лимфоцитов, определяемых по экспрессии маркеров HLA-DR CD11b и CD25. Значение уменьшения числа HLA-DR<sup>+</sup>- и CD11b<sup>+</sup>-клеток трудно интерпретировать, за исключением того что их процент в связи с заболеванием исходно был повышен. Однако сокращение количества позитивных клеток обращает на себя внимание. Дело в том, что антиген CD25 экспрессируется на различных субпопуляциях Т-лимфоцитов, в том числе и на так называемых профессиональных супрессорах. Снижение пропорции CD25<sup>+</sup>-клеток может свидетельствовать об уменьшении числа таких супрессоров, что могло бы обусловить попадание больных этой группы в число пациенток без опухоли. Однако в момент исследования мы не имели возможности детально исследовать популяцию CD25<sup>+</sup>-клеток, которые, если бы они были супрессорами, должны бы были одновременно экспрессировать и антиген CD4 и антиген FOXP3. Такого

Таблица 2. Динамика показателей иммунного статуса у нелеченых больных и пациенток, получавших ХТ

Маркер	Норма	Группа					
		1-я (без ХТ) Тест			2-я (с ХТ) Тест		
		1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й
CD3	60—75	68,72±1,93	73,45±1,51	74,38±3,3	65,3±3,22	71,22±2,59	67,07±5,46
CD5	60—80	70,3±1,91	75,6±2,6	72,99±3,72	67,5±3,46	73,7±2,08	62,0±4,47
CD7	60—80	79,5±2,4	82,8±1,63	81,9±1,61	76,2±2,8	80,7±1,83	67,85±4,05
CD4	35—46	36,42±1,6	39,5±2,28	39,1±2,45	39,3±2,9	41,42±2,05	36,92±5,85
CD8	25—30	30,16±0,31	34,4±2,33	37,24±3,7	26,4±1,92	29,8±2,26	29,8±1,45
CD4/CD8	1,2—2,4	1,34±0,12	1,22±0,15	1,14±0,17	1,57±0,15	1,46±0,15	1,22±0,18
HLA-DR	7—15	8,6±0,99	6,58±0,56	7,69±1,19	8,22±0,94	6,8±0,8	5,22±1,15
CD38	24—40	39,8±3,6	36,8±3,7	37,12±4,5	42,27±2,7	39,95±4,7	23,9±7,75
CD25	0—5	4,46±0,91	2,36±0,34	2,23±0,46	3,4±0,79	4,05±1,34	1,27±0,85
CD50	85—100	96,05±0,95	93,6±2,48	97,5±1,15	93,15±1,82	93,38±1,84	85,7±3,08
CD16	10—20	19,25±0,05	26,13±5,24	18,93±2,89	17,58±2,3	18,44±2,46	15,95±2,45
CD20	5—15	6,62±0,58	5,36±0,54	5,6±0,7	6,73±0,69	4,94±0,75	4,27±1,09
CD11b	10—35	30,79±3,8	27,6±3,02	23,4±2,05	26,5±2,83	26,2±4,27	8,32±1,62
CD95	45—65	53,76±2,7	57,9±3,13	46,84±2,6	57,6±3,08	57,11±7,07	45,92±13,4
CD45RA	23—60	56,38±2,27	56,15±4,34	58,21±2,9	55,4±3,03	53,0±1,63	43,22±8,85
CD71	0—5	2,47±0,51	2,32±0,8	0,77±0,32	21,88±0,39	1,24±0,32	0,82±0,27
Акт. NK	25—30	36,9±5,39	55,5±6,35	32,7±9,2	38,41±3,43	44,4±2,95	40,8±16,47
IgG, г/л	12,8±0,62	13,42±0,84	14,27±0,92	15,01±1,4	11,86±1,2	13,18±1,1	12,95±1,4
IgA, г/л	2,05±0,11	1,69±0,14	1,78±0,2	1,49±0,12	1,95±0,29	2,02±0,24	1,67±0,19
IgM, г/л	1,33±0,06	1,33±0,15	1,47±0,2	1,43±0,22	1,49±0,15	2,19±0,3	1,8±0,45

сокращения количества CD4<sup>+</sup>-клеток не отмечено у больных с трофобластической опухолью, получавших ХТ. У этих пациенток мы наблюдали в процессе лечения снижение пропорции В-лимфоцитов, но оно не сопровождалось уменьшением концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови. Таким образом, в результате анализа проведенной исследовательской работы вытекают следующие выводы:

1) у больных с трофобластической болезнью имеются некоторые повреждения количественных показателей иммунитета, однако они мало различаются среди больных с доброкачественным и злокачественным течением заболевания и не могут служить прогностическими факторами;

2) в обеих группах пациенток существенно повышено число (пропорция) активированных лим-

фоцитов, что свидетельствует об активном иммунном ответе на присутствие антигенно чужеродных клеток, экспрессирующих наряду с антигенами большой отцовские антигены;

3) у больных с пузырным заносом — доброкачественным заболеванием — имеется признак, требующий его дальнейшего изучения — снижение в процессе протекания доброкачественного процесса количества CD25-позитивных Т-лимфоцитов, возможно клеток-супрессоров.

Таким образом, полученные данные не дают оснований судить о типичных изменениях иммунного статуса в какой-либо из обследуемых групп больных. В связи с этим не представляется возможным решить вопрос о целесообразности проведения иммунокоррекции.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Григорова Т.М. Трофобластическая болезнь. М.: Медицина, 1985.
2. Nagymanyoki Z., Callahan M.J., Parast M.M. et al. Immune cell Profiling in normal pregnancy, partial and complet molar pregnancy. Gynecol Oncol 2007;107(2):292—7.
3. Wang X., Fu S., Freedman R.S. et al. Immunobiology of gestational trophoblastic diseases. Int J Gynecol Cancer 2006;16(4):1500—15.
4. Krishnan L., Kinsky B., Chaounat G. et al. Suppression of local and systemic GvHR by supernatants from choriocarcinoma cell lines. Cell Immunol 1993;150(2):376—84.
5. Krishnan L., Sads S., Raghupathy R. Characterization of an immunosuppressiv factor secreted by a human trophoblast-derived choriocarcinoma cell line. Cell Immunol 1995;162(2):295—308.
6. Boyum A. Separation of blood leucocytes. Granulocytes and lymphocytes. Tissue antigen 1974;4:269—74.
7. Mossman T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxic assay. J Immunol Method 1983;65(1):55—60.

## БЕРЕМЕННОСТЬ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**А.А. Пароконная, М.И. Нечушкин, Л.Н. Любченко, Е.Б. Кампова-Полевая**  
 ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; МНИОИ им. П.А. Герцена; ГКБ № 33 им. А.А. Остроумова, Москва

### PREGNANCY IN WOMEN WITH A HISTORY OF BREAST CANCER

**A.A. Parokonnaya, M.I. Nechushkin, L.N. Lyubchenko, E.B. Kampova-Polevaya**  
 N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;  
 P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute; A.A. Ostroumov City Clinical Hospital Thirty-Three, Moscow

*The study has demonstrated that medical abortion in women with a history of breast cancer is not justified as a medical intervention in further pregnancy. After 2 years of the termination of treatment, there may be procreation in a patient with early cancer, a good prognosis, and an active wish to have a baby. At the same time, the patient should undergo a complete examination, involving a geneticist's counseling.*

**Key words:** pregnancy, reproduction, breast cancer, prognosis

### Введение

Вопросу безопасности беременности и родов после перенесенного рака молочной железы (РМЖ) в последние годы уделяется чрезвычайно пристальное внимание. До недавнего времени пациентки, состоящие на учете в онкологическом учреждении, формально были лишены возможности иметь детей после лечения. Тем не менее известно, что как минимум 7% женщин после лечения РМЖ с сохраненной менструальной функцией в последующем имеют одного ребенка или более [1].

По данным R. Sutton и соавт. [2], адъювантная химиотерапия (ХТ) уменьшает число фертильных пациенток, однако от 3 до 11% женщин после перенесенного лечения в возрасте от 35 до 40 лет имели запланированную или незапланированную беременность. 70% этих беременностей приходится на первые 5 лет после лечения по поводу рака [3].

### Риск развития рецидива и прогрессирования

В большинстве существующих литературных источников, посвященных данному вопросу, ука-



зано, что больные РМЖ с последующей беременностью имеют выживаемость, равную, а в ряде наблюдений даже лучшую по сравнению с пациентками без последующих беременностей. Эффект равной, а порой и лучшей выживаемости в этой группе больных был назван в 1994 г. R. Sankila и соавт. [4] «healthy mother effect», что в буквальном переводе означает «эффект здоровой матери». Действительно, только при длительном отсутствии рецидива и прогрессирования женщина начинает ощущать себя здоровой, пропадает страх за возможный возврат болезни и возникает желание иметь ребенка. Таким образом, идет как бы «естественный отбор» здоровых пациенток, которые имеют более благоприятный прогноз заболевания. Соответственно процент выживаемости у этой группы будет достаточно высоким. На сегодняшний день существует несколько ретроспективных исследований с числом наблюдений <100 в каждом. Череду подобных исследований открыл в 1954 г. T.T. White [5]. По его данным, 8 (67%) больных, забеременевших после лечения по поводу РМЖ, прожили как минимум 5 лет. Десятилетняя выживаемость составила 58%. В 1962 г. изучение 52 историй болезни подобных пациенток из Memorial Hospital (США) также показало 10-летнюю выживаемость, равную 52% [6]. P.M. Rissanen [7] в 1969 г. опубликовал данные о 53 больных с 5- и 10-летней выживаемостью, равной 77 и 69% соответственно.

В последние годы в различных европейских странах появились результаты общенациональных исследований, изучающих течение РМЖ с учетом последующей беременности. Так, в Финляндии известен 91 случай. Больные с последующей беременностью имели лучшую выживаемость, чем пациентки из контрольной группы [4]. В Шведском национальном исследовании 1995 г. (Stockholm Breast Cancer Group), в которое вошли 2119 женщин с операбельным РМЖ, рассматривались истории болезни 50 пациенток с последующими беременностями. Особенностью данного наблюдения явилось выявление зависимости анализа выживаемости от рецепторного статуса опухоли. При положительных рецепторах опухоли выживаемость после последующей беременности была выше [8]. Национальное исследование в Дании было основано на изучении базы данных 5725 женщин, больных РМЖ, в возрасте до 45 лет. Было оценено влияние завершённой беременности, закончившейся родами, на выживаемость в группе. 173 пациентки имели беременность после лечения. При завершённых беременностях (срочные роды) у пациенток отмечено незначительное снижение риска смертности по сравнению с женщинами, которые сделали аборт на начальных сроках [9].

Наиболее перспективным исследованием, посвященным проблеме последующей беременности после РМЖ, представляется совместная работа, начатая в 1999 г. несколькими американскими центрами: Anderson Cancer Center, Bowman Gray University и Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Исследование финансируется из федерального бюджета и бюджета армии США. Долгосрочной целью ученых является сбор наиболее полной информации по случаям беременности после лечения по поводу РМЖ. Окончание исследования запланировано на 2009 г. Авторы надеются, что совместными усилиями удастся создать базу данных, на основании которой можно будет сделать достоверные выводы о течении болезни и прогнозе РМЖ у женщин, впоследствии забеременевших [10]. Таким образом, на основании изученной литературы можно говорить о 5-летней выживаемости в группе больных с последующей беременностью, равной 71–80%, и 10-летней выживаемости у пациенток с отсутствием метастазов в аксиллярных ЛУ, составившей 90%.

### **«Безопасный» интервал для наступления беременности**

«Минимальный безопасный» интервал между лечением РМЖ и наступлением беременности колеблется от 6 мес до 5 лет. R. Clark и T. Chua отмечают, что 72% пациенток имели беременность спустя 2 года после лечения. У пациенток, забеременевших спустя 6 мес, наблюдался сравнительно плохой прогноз. 5-летняя выживаемость составила 53,8% по сравнению с 78% у тех больных, которые «ждали» от полугода до 24 мес после лечения. Пациентки, у которых беременность наступала через 5 лет и более, имели 5-летнюю выживаемость, не отличающуюся от выживаемости в группе больных без беременности. Так появился первый предлагаемый «минимальный интервал», равный 6 мес [11].

Позднее сложился «эмпирический», основанный исключительно на предположениях, интервал, равный 2 годам [2, 12, 13]. Умозрительно можно предположить, что именно за этот срок, с одной стороны, выявляются скрытые метастазы, с другой — заканчивается адьювантное лечение [14]. Современные исследования, в частности данные французских и австралийских ученых, опубликованные в 2006 г., не подтверждают необходимости увеличения «безопасного интервала» до 2 лет. 62 (54%) пациентки забеременели в период до 2 лет. Анализ выживаемости не показал статистически достоверной разницы в группах с различным «интервалом ожидания». У 32% пациенток с последующей беременностью имела место I, а у 53% II стадия заболевания. У 47% из них опухоль была <2 см в диаметре. 5- и 10-летняя выживаемость составила 92 и 86% соответственно [1].

**Материалы и методы**

В исследование включены 46 пациенток в возрасте от 21 до 41 года, имевших последующую беременность после лечения РМЖ. Средний возраст составил  $32,6 \pm 4,8$  года (95% доверительный интервал — ДИ 31,2—34,1).

Лечение по поводу основного заболевания 43 больных получили в Онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН, 2 — в Московском научно-исследовательском институте онкологии им. П.А. Герцена, 1 — в ГKB № 33 им. А.А. Остроумова в период с 1973 по 2008 г. Время наблюдения за больными составило от 6 до 252 мес. Медиана времени наблюдения — 61 мес (индекс резистентности — ИР от 28 до 87).

В 100% диагноз «рак» был верифицирован при цитологическом исследовании до начала лечения. Пациентки имели преимущественно ПА стадию — 17 (37%) случаев заболевания.

В 49% наблюдений опухоль имела размеры от 2 до 5 см. У 31 (68,9%) пациентки определен инфильтративный протоковый рак. В 20 (44,4%) из 45 случаев в удаленном препарате метастатических ЛУ не обнаружено, у 18 (40%) из 45 больных определено от 1 до 3 регионарных метастазов. Из 33 изученных случаев 12 (36,4%) больных имели положительные рецепторы опухоли по рецепторам либо эстрогена, либо прогестерона. У 21 (63,6%) пациентки рецепторы опухоли отрицательные.

9 (20%) больных получили предоперационную, 32 (71,1%) — адъювантную ХТ. В предоперационном периоде 4 (44,4%) пациенткам проведена ХТ с использованием модифицированной схемы Купера; 2 (22,2%) с использованием схемы СМФ (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил); 3 (33,3%) больных получали тиофосфамид (наблюдения относятся к периоду 1968—1973 гг.). Число курсов ХТ в неадъювантном режиме варьировало от 1 до 4 (в среднем  $0,41 \pm 0,88$ ), в адъювантном режиме — от 1 до 8 (в среднем  $3,1 \pm 2,5$  курса; 95% ДИ 2,3—3,8). Ни у одной пациентки после проведенной поли-ХТ не отмечено нарушения менструального цикла. Шесть больных с положительными рецепторами опухоли отказались от двусторонней овариэктомии. Золадекс ни в одном случае рекомендован не был.

В исследованной группе оперативному лечению подверглись все больные. Аксилярная лимфаденэктомия выполнена в 100% случаев. Предоперационная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) проводилась у 4 (8,9%) пациенток (суммарная очаговая доза — 20 Гр). Послеоперационную ДЛТ применяли

при всех органосохраняющих операциях —  $n=18$  (40%). В 3 (6,7%) случаях осуществляли ДЛТ послеоперационного рубца.

Метастазы в печень наблюдались у 7 (15,5%) пациенток, в кости — у 8 (17,8%), в легкие — у 7 (15,5%). Локальные рецидивы отмечены у 5 (11,1%) больных. Рак второй молочной железы диагностирован у 9 (20%) женщин.

В анамнезе (учитываются также беременности до болезни) все 45 (100%) пациенток имели от 1 до 10 беременностей (в среднем  $4,1 \pm 2,3$ ; 95% ДИ 3,4—4,8). Срочные роды в анамнезе у 43 больных, имевших от 1 до 5 беременностей, отмечены у 1 пациентки (в среднем  $1,5 \pm 1,0$ ; 95% ДИ 1,2—1,8), медицинские аборт — у 37 (82,2%). Среднее число прерванных беременностей  $2,8 \pm 2,4$  — от 1 до 11 (95% ДИ 2,1—3,6). Самопроизвольный аборт (от 1 до 2) наблюдался у 6 (16,2%) больных ( $1,16 \pm 0,40$ ).

В качестве контрольной группы нами были отобраны 90 (16,1%) больных РМЖ, сходных по возрасту, стадиям и срокам наблюдения с исследуемой группой, однако не имевших в анамнезе последующей беременности. Возраст пациенток составил  $33,7 \pm 4,7$  (от 25 до 41) года (95% ДИ 32,7—35,2). Распределение по стадиям в контрольной группе пропорционально (1×2) стадиям в группе больных с последующей беременностью (рис. 1).

**Результаты. Определение «безопасного» временного интервала для возможной последующей беременности у больных РМЖ**

Временные параметры для расчета «безопасного» интервала определялись сроком от даты окончания лечения (оперативного либо последней ХТ) до даты наступления беременности. Медиана срока наступления беременности после лечения по поводу РМЖ в группе составила 10 (от 1 до 108) мес (ИР от 4 до 36). Преимущественно в 30 (65,2%) случаях беременность наступала в течение первых 2 лет (включительно) после окончания лечения. В период проведения основного адъювантного лечения, т.е. в первые 6 мес после постановки диагноза, имели беременность 20 (43,5%) больных (рис. 2).

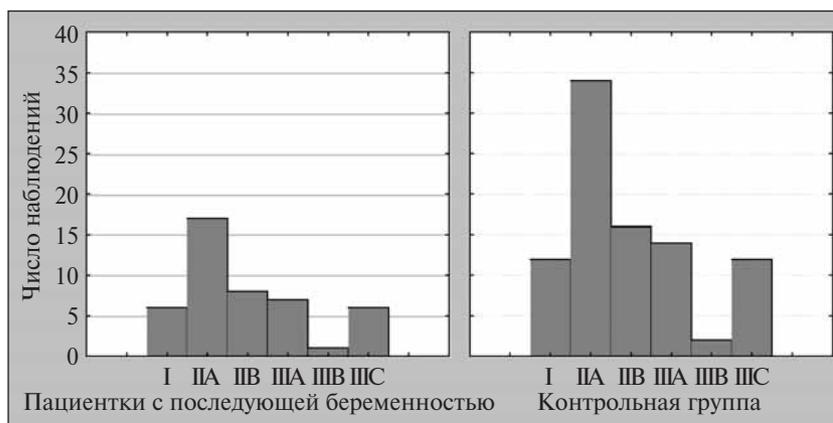


Рис. 1. Распределение по стадиям заболевания

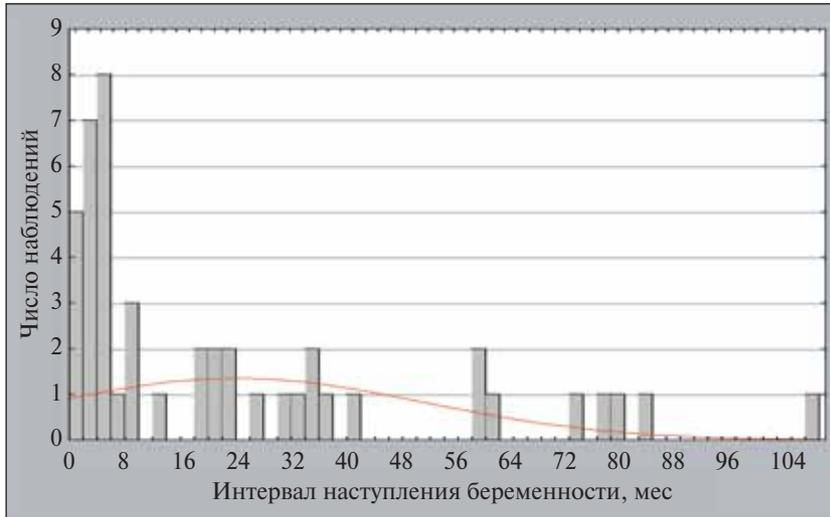


Рис. 2. Частота наступления беременности в исследуемой группе

В результате установлено, что из 46 пациенток за время наблюдения умерли 13 (28,3%). Метастазы и рецидивы выявлены у 17 (37%) больных. Общая выживаемость (ОВ) в группе составила: 3-летняя  $85 \pm 5,6\%$ ; 5-летняя  $76,2 \pm 7,0\%$ ; 10-летняя  $55,1 \pm 10,6\%$ , безрецидивная (БРВ)  $74 \pm 6,8, 64,1 \pm 7,9$  и  $52,2 \pm 9,0\%$  соответственно.

С учетом того что пациентки имели беременность преимущественно в сроки до 2 лет, и число больных, у которых беременность наступала в последующие интервалы (от 2 до 3, от 3 до 4 лет и т.д.), крайне мало, мы рассмотрели 2 временных интервала наступления беременности: до 2 лет и после 2 лет от даты завершения лечения. В интервале от 0 до 2 лет (включительно) после окончания лечения забеременели 30 (65,2%) больных, а после 2 лет — 16 (34,8%) больных.

В результате отмечено, что ОВ и БРВ выше в группе больных, имевших беременность после 2 лет с момента окончания лечения. В случае БРВ различия статистически незначимы, однако показатели ОВ достоверно выше —  $p=0,254$  и  $0,011$  (рис. 3, 4).



Рис. 3. ОВ в группе больных РМЖ в зависимости от временного интервала наступления последующей беременности. Здесь и на рис. 4: 1 — интервал до 2 лет; 2 — интервал >2 лет

Анализ корреляционной зависимости срока наступления последующей беременности и срока жизни больных показал умеренную прямую положительную корреляционную связь: чем позже от даты окончания лечения наступает последующая беременность, тем дольше живут больные:  $r=0,43, p=0,019$ .

### Сравнение выживаемости больных РМЖ с последующей беременностью с контрольной группой пациенток

За время наблюдения от 6 до 324 (медиана — 60,5) мес (ИР от 42 до 120) в контрольной группе умерла 21 (23,9%) пациентка, рецидивы и метастазы выявлены у 31 (35,2%) больной. Результаты сравнения ОВ и БРВ в исследуемой и контрольной группах представлены в таблице.

Не отмечено статистически значимых различий ОВ и БРВ в 2 сравниваемых группах. При оценке прогноза заболевания обращает на себя внимание тот факт, что в группе больных, имевших беременность после лечения по поводу РМЖ, высок процент развития рака в другой молочной железе. Развитие рака в контралатеральной молочной железе определялось у 9 (19,6%) пациенток, в контрольной группе — лишь у 4 (4,4%,  $p=0,004$ ). Можно предположить, что в группе больных с последующей беременностью более высока доля пациенток — носительниц мутации гена *BRCA1*, что позволило бы объяснить столь высокую частоту развития рака второй молочной железы. Однако исследуемые случаи чрезвычайно вариабельны по срокам наблюдения (60-е, 70-е, 90-е годы), и многие гистологические материалы оказались утеряны.

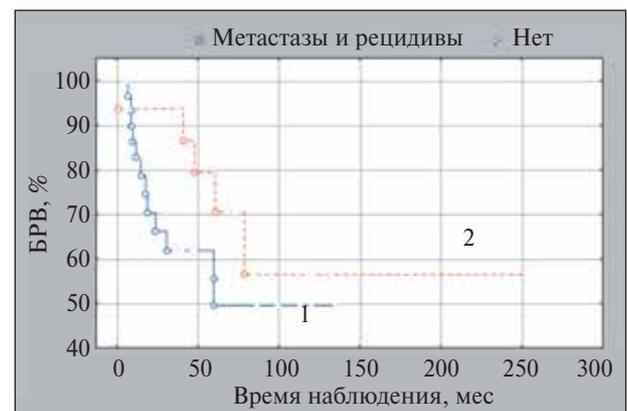


Рис. 4. БРВ в группе больных РМЖ в зависимости от временного интервала наступления последующей беременности

ОВ и БРВ в группе больных РМЖ с последующей беременностью и контрольной группе ± стандартная ошибка

Временной интервал	ОВ, %			БРВ, %		
	3-летняя	5-летняя	10-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Больные с последующей беременностью (n=46)	85±5,6	76±7,0	55±10	74±6,8	64,1±8	52,2±9
Контрольная группа (n=90)	94±2,7	89±3,7	72±6,3	80±4,4	72±5,1	69±5,4
p	0,232			0,439		

Прогноз заболевания не зависел от рецепторного статуса больных. Из 33 исследованных случаев положительные рецепторы опухоли определены у 13 (39,4%) больных, отрицательные — у 20 (60,4%). Достоверной разницы в показателях БРВ и ОВ на протяжении всего срока наблюдения в группах с положительными и отрицательными рецепторами не наблюдается ( $p=0,696$  и  $0,175$ ). Так, 10-летняя ОВ у больных с положительными рецепторами равна  $66,7\pm 20,7\%$ , в группе с отрицательными рецепторами  $78,6\pm 11,5\%$ , 10-летняя БРВ  $45\pm 18,8$  и  $34,4\pm 13,5\%$  соответственно.

### Лактация в группе больных РМЖ с последующей беременностью

В анамнезе 16 пациенток, имевших полную завершённую беременность, радикальная мастэктомия выполнена в 9 случаях. Нам известно о 5 больных этой группы, прервавших лактацию сразу после родов, и 1 пациентке (рис. 5), сохранившей лактацию в оставшейся молочной железе. 3 пациентки после выполненных ранее радикальных резекций молочной железы имели полноценную лактацию в течение 3—6 мес. Осложнений не



Рис. 5. Пациентка Ч., 33 года. Состояние после радикальной мастэктомии. Беременность 24 нед. После рождения ребенка лактация 4 мес

наблюдалось. Тем не менее отмечено недостаточное количество молока, вследствие чего в 2 случаях лактация была прервана. Одна пациентка с диагностированной III стадией рака левой молочной железы, закончившая лечение за 42 мес до беременности и перенесшая ранее радикальную резекцию по поводу рака правой молочной железы, отказалась от любого вида терапии при обнаружении второй опухоли во время беременности. В течение беременности отмечено прогрессирование процесса, и пациентка умерла спустя 3 мес после родов, имея лактацию до момента смерти.

Таким образом, проведенное исследование показало, что выполнение медицинского аборта при последующей беременности в качестве лечебного мероприятия не оправдано. При начальных стадиях рака, благоприятном прогнозе и активном желании больной иметь ребенка по прошествии 2 лет с момента окончания лечения возможно наступление последующей беременности. При этом необходимо проведение полного обследования пациентки, включающего консультацию генетика.

Проблема

### ЛИТЕРАТУРА

- Ives A., Saunders C., Bulsara M., Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007;334:194.
- Sutton R., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990;65:847—50.
- Donegan W.L. Breast cancer and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977;50:244—52.
- Sankila R., Heinavaara S., Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: «healthy mother effect». *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:818—23.
- White T.T. Carcinoma of the breast and pregnancy. *Ann Surg* 1954;139:9.
- Holleb A.I., Farrow J.H. Breast cancer and pregnancy. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1964;20:1480.
- Rissanen P.M. Pregnancy following treatment of mammary carcinoma. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1969;8:415—22.
- Von Schoultz E., Johansson H., Wilking N. et al. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995;13:430—4.
- Kroman N., Jensen M.B., Melby M. et al. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet* 1997;350:319—22.
- Gemignani M.L., Petrek J.A. Pregnancy after breast cancer. *Cancer Control* 1999;6(3):272—6.
- Clark R., Chua T. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. *Clin Oncol* 1998;1:11—8.
- Partridge A., Schapira L. Pregnancy and breast cancer: epidemiology, treatment, and safety issues. *Oncology* 2005;19(6):693—7.
- Verentgas P., Dailing J.R., Malone K.E. et al. Pregnancy after breast carcinoma outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999;85:2424—32.
- Walshe J., Denduluri N., Swain S. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5769—79.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

В.А. Пушкарев, В.А. Кулавский, Т.В. Викторова, Г.М. Исхакова, Е.В. Кулавский

Кафедры акушерства и гинекологии и биологии Башкирского государственного медицинского университета, Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Башкортостан, Уфа

### GENETIC ASPECTS OF ENDOMETRIAL CANCER

V.A. Pushkarev, V.A. Kulavsky, T.V. Viktorova, G.M. Iskhakova, E.V. Kulavsky

Department of Obstetrics and Gynecology and Department of Biology, Bashkir State Medical University, Republican Clinical Cancer Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa

*Whether endometrial cancer (EC) is associated with different allele variants of genes of the detoxification system of xenobiotics has been studied and analyzed. The study has been conducted on a sufficient number of patients (102 and 149 women in the study and control groups, respectively). The methods used have been quite adequate to solve the set task.*

*There are significant differences in the distribution of the frequency of genomes of the GSTM1 gene between patients with EC and the controls ( $\chi^2 = 3.9$ ,  $p = 0.05$ ).*

*Homozygous carriers of GSTP1 gene mutation in EC patients are encountered more frequently in the control group (5.9 and 3.4%, respectively), which shows the increased probability of EC in women with this genotype; heterozygous carriers of mutation with Ile/Val genotype are also identified more frequently in EC patients (47.05 %) than those in the control group (33.5;  $p = 0.04$ ); the odds ratio was 1.76, which suggests a high risk of EC.*

**Key words:** endometrial cancer, detoxification of xenobiotics, mutations

В течение последних двух десятилетий в России, так же как и в большинстве стран мира, отмечается отчетливая тенденция к увеличению частоты гормонозависимых опухолей, в том числе рака эндометрия (РЭ). На протяжении последних 10 лет РЭ занимает 4-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения России, составляя 6,4—6,5%. Гиперпластические процессы эндометрия, предраковые состояния и РЭ наиболее часто встречаются у социально активной группы женщин — репродуктивного и перименопаузального возраста. В последние годы наибольший прирост заболеваемости зафиксирован среди молодых женщин. Так, в России стандартизованный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями эндометрия за последние 10 лет возрос на 25,8 %, а среди женщин до 29 лет — на 50% [1, 2].

В настоящее время подтверждена концепция о существовании двух патогенетических вариантов РЭ: гормонозависимого и автономного.

Развитие молекулярной биологии, медицинской генетики, клинической иммунологии позволило выявить сложную систему факторов, участвующих в клеточной регуляции, и расширить существующие представления о межклеточном взаимодействии и внутриклеточных процессах, проходящих в гормонозависимых тканях [3, 4].

В формировании репродуктивного здоровья человека участвует множество факторов как эндо-

генного, так и экзогенного характера [5—7]. Среди эндогенных факторов важную роль в развитии нарушения репродукции играет генетическая предрасположенность. Гены детерминируют развитие всех белков и ферментов, вовлеченных в патогенез репродуктивной патологии. В их число входят гены, ответственные за метаболизм в организме ксенобиотиков, включая гормоны и лекарственные препараты [8—13].

Доказано, что у человека существует генетический контроль метаболизма поступающих в организм химических соединений (детоксикация ксенобиотиков), поэтому в зависимости от особенностей генома различные индивиды могут сохранять устойчивость либо, наоборот, обнаруживать повышенную чувствительность к внешнесредовым агентам, что проявляется в увеличении заболеваемости и смертности [8, 11, 13]. В частности, согласно данным литературы, полиморфизмы генов цитохрома P-450, глутатион S-трансфераз обнаруживают ассоциацию с эндометриозом, раком яичников, груди и РЭ [14—16].

На основании того, что РЭ — многофакторное заболевание, и с учетом возможной роли генетических факторов в развитии данной патологии нами проведено изучение полиморфизма генов, прямо или опосредованно участвующих в патогенезе заболевания.

Молекулярно-генетический анализ проведен у 102 женщин с диагнозом РЭ, находившихся на лечении в РКОД Уфы в 2004—2006 гг. Воз-

раст больных на момент обследования варьировал от 31 года до 73 лет, в среднем составив  $62,5 \pm 2,9$  года. В контрольную группу вошли 149 практически здоровых женщин. Все обследованные — жительницы Республики Башкортостан, сопоставимые по возрасту и этнической принадлежности.

Материалом для молекулярно-генетического исследования служили образцы ДНК. Кровь набирали в пробирки со стандартным консервантом (1 мл глюцира) в соотношении 4:1. До выделения ДНК кровь хранилась при температуре  $-4^{\circ}\text{C}$  не более 1 мес. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической венозной крови методом фенольно-хлороморфной экстракции. Подсушенный осадок ДНК растворяли в деионизированной воде. Раствор ДНК хранился при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Анализ полиморфных локусов генов детоксикации ксенобиотиков *CYP1A1*, *GSTM1*, *GSTP1* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПДРФ) синтеза ДНК на термоциклере в автоматическом режиме с использованием локус-специфических олигонуклеотидных праймеров (табл. 1).

Аmplифицированные фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в 7% полиакриламидном неденатурированном геле (ПААГ). После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия в течение 10 мин и анализировали при ультрафиолетовом освещении на трансиллюминаторе.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критериев  $\chi^2$  и расчетом показателя отношения рисков (ОР).

Полиморфизм 7-го экзона гена *CYP1A1* обусловлен однонуклеотидной транзицией А-Г, приводящей к замене аминокислоты изолейцина (Ile) на валин (Val) в положении 462-го полипептида. В отсутствие полиморфного сайта рестрикции продукты амплификации имели размеры 48 и 139 пар нуклеотидов (пн), что соответствует «нормальному» аллелю

Ile. При наличии полиморфного сайта рестрикции фрагмент размером 139 пн делился на отрезки 120 и 19 пн, что соответствует полиморфному аллелю Val. При изучении полиморфизма гена *CYP1A1* установлено, что распределение частот генотипов у больных РЭ несколько отличалось от контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Выявлено, что у больных РЭ чаще, чем в группе контроля, встречались гетерозиготные носители мутации с генотипом Ile/Val (11,8 и 8,0% соответственно, ОР 1,52). Частота аллелей гена *CYP1A1* характеризовалась преобладанием мутантного аллеля Val у больных РЭ по сравнению с группой контроля (6,9 и 4,0% соответственно, ОР 1,76). Анализ частот генотипов полиморфного локуса гена *CYP1A1* в зависимости от морфологической структуры опухоли показал, что среди больных с редкими формами РЭ — железисто-плоскоклеточной, светлоклеточной мезонефридной, аденокантомой — значительно чаще встречались гетерозиготные носители мутации с генотипом Ile/Val (40,0, 40,0, 33,3% соответственно).

Методом ПЦР-анализа нами изучена частота гомозиготных носителей делеции гена глутатион S-трансферазы M1 (*GSTM1*), сопровождающейся полным отсутствием белкового продукта и формирующей нулевой генотип-*GSTM1* 0/0. Наличие гомо- и гетерозигот по нормальному аллелю — генотип *GSTM1*\*(+) определялось присутствием на электрофореграммах фрагмента амплификации размером 271 пн. Отсутствие данного фрагмента указывало на гомозиготное состояние по делеции данного участка гена (генотип *GSTM1*\*(0)). Результаты, полученные при сравнительном изучении распределения частот генотипов гена *GSTM1* у больных РЭ и в контрольной группе, представлены в табл. 2. Установлено наличие существенных различий по распределению частот генотипов гена *GSTM1* между больными РЭ и контрольной группой ( $\chi^2 = 3,9$ ;  $p = 0,05$ ). Так, среди пациенток с РЭ женщины с делецией гена *GSTM1* встречались чаще, чем среди здоровых, с частотой 49,0% против 36,9% в контрольной группе.

Таблица 1. Тип полиморфизма, последовательности праймеров и ферменты рестрикции

Наименование локуса	Последовательность олигонуклеотидных праймеров	Способ анализа	Номенклатура аллелей (размер ДНК-фрагментов, пн)
CYP1A1 A4889G	5'-GAACTGCCACTTCAGCTGTCT-3', 5'-GAAAGACCTCCCAGCGGTCA-3'	ПЦР, ПДРФ/HincII	A (48,139), G (48,120,19)
GSTM1 Del	5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3', 5'-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3'	ПЦР	+ (271), 0/0 (нет)
GSTP1 A313G	5'-ACCCAGGGCTCTATGGGAA-3', 5'-TGAGGGCACAGAAGCCCCT-3'	ПЦР, ПДРФ/BstMAI	A (176), G (91,85)

Таблица 2. Распределение частот генотипов полиморфных локусов генов *CYP1A1*, *GSTM1*, *GSTP1* у больных РЭ и в контрольной группе

Локус гена	Генотипы	Больные РЭ (n=102)		Группа контроля (n=149)		ОР	$\chi^2$	p
		абс.	%	абс.	%			
CYP1A1	Ile/Ile	89	87,3	137	92,0	0,60	1,01	0,32
	Ile/Val	12	11,8	12	8,0	1,52	0,58	0,45
	Val/Val	1	0,98	0	0	0	0,045	0,85
	Ile	190	93,1	286	96,0	0,57	1,45	0,23
	Val	14	6,9	12	4,0	1,76	1,45	0,23
GSTM1	normal «+»	52	51,0	94	63,1	0,61	3,9	0,05
	deletion «-»	50	49,0	55	36,9	1,64	3,9	0,05
GSTP1	Ile/Ile	48	47,05	94	63,1	0,52	5,70	0,02
	Ile/Val	48	47,05	50	33,6	1,76	4,09	0,04
	Val/Val	6	5,9	5	3,4	1,80	0,42	0,52
	Ile	144	70,6	238	79,9	0,61	5,23	0,02
	Val	60	29,4	60	20,1	1,65	5,23	0,02

У больных РЭ, имеющих в анамнезе бесплодие, носители делеции присутствовали в 41,7% случаев. Среди пациенток с редкими морфологическими формами РЭ имелась тенденция к преобладанию гомозиготной делеции *GSTM1*\* (0) с частотой 80% при мезонефридной светлоклеточной карциноме, 100% — при аденоакантоме и недифференцированном раке, 63,6% — при железисто-сосочковой опухоли.

Генетический полиморфизм 5-го экзона гена *GSTP1* обусловлен транзицией аденина на гуанин в 5-м экзоне, что приводит к замене аминокислоты Ile на Val в 105-м положении белковой молекулы. При отсутствии полиморфного сайта рестрикции продукты амплификации имели размеры 176 пн, что соответствует «нормальному» аллелю Ile. В случае наличия полиморфного сайта рестрикции фрагмент размером 176 пн делился на отрезки 91 и 85 пн, что соответствует полиморфному аллелю Val. Показано, что при наличии мутантных форм активность фермента значительно снижена, что сопровождается нарушением процесса детоксикации ксенобиотиков. Данные, полученные при изучении распределения частот генотипов гена *GSTP1* у больных РЭ и в контрольной группе, представлены в табл. 2. Установлено, что у больных РЭ гомозиготный по мутации генотип (Val/Val) встречался чаще — 5,9%, чем в группе контроля, — 3,4% ( $\chi^2=0,42$ ;  $p=0,52$ ). Соответственно показатель ОР составил 1,8, что указывает на увеличение вероятности развития РЭ у женщин с данным генотипом. Гетерозиготные носители мутации с генотипом Ile/Val также чаще встречались среди больных (47,05%), чем в контрольной группе (33,5%). Показатель ОР равнялся 1,76, что свидетельствует о высоком риске развития РЭ. У больных с редко встречающимися морфологическими формами РЭ (мезонефридной светлоклеточной опухолью, недифференцированным раком, низкодиффе-

ренцированной аденокарциномой) чаще определяются носители гетерозиготного по мутации генотипа *GSTP1*\* Ile/Val (60,0, 100,0, 60,0% соответственно). Гомозиготный по мутации генотип *GSTP1*\* Val/Val с высокой частотой обнаружен у больных с высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномой (57,1, 28,6% соответственно) и железисто-плоскоклеточным раком (14,3%).

На основе молекулярно-генетического изучения полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков у больных РЭ и в контрольной группе можно сделать следующие выводы.

1. Распределение частот генотипов гена *CYP1A1* показало, что у больных РЭ не чаще, чем в контрольной группе, встречаются гетерозиготные носители мутации с генотипом Ile/Val. Частота аллелей гена *CYP1A1* характеризовалась преобладанием мутантного аллеля Val у больных РЭ по сравнению с группой контроля (ОР 1,76).

2. Имеются существенные различия по распределению частот генотипов гена *GSTM1* между больными РЭ и контрольной группой ( $\chi^2=3,9$ ;  $p=0,05$ ).

3. Гомозиготные носители мутации гена *GSTP1* у больных РЭ встречаются чаще, чем в группе контроля (5,9 и 3,4% соответственно), ОР составил 1,8, что указывает на увеличение вероятности развития РЭ у женщин с данным генотипом; гетерозиготные носители мутации с генотипом Ile/Val также чаще присутствовали у больных РЭ (47,05%), чем в группе контроля (33,5%,  $p=0,04$ ), ОР равнялся 1,76, что свидетельствует о высоком риске развития РЭ.

Исследованные нами гены *CYP1A1*, *GSTM1*, *GSTP1* кодируют ферменты, участвующие в системе биотрансформации ксенобиотиков. Увеличение частоты мутантных форм этих генов у женщин с РЭ подтверждает значимость их как генетических предикторов заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

- Кулаков В.И., Тохиян А.А. Проблемы злокачественных новообразований репродуктивной системы в практике гинеколога. Сборник научных трудов Пленума Межведомственного научного совета по акушерству и гинекологии РАМН. Ижевск, 2000.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. Злокачественные новообразования в Российской Федерации. М.: Медицина, 1997.
- Bao H., Verakomma M., Sarkar M. Benzo (a) pyren exposure induces CYP 1A1 activity and expression in human endometrial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;81:37—45.
- Rebeck T.R., Troxel A.B., Wang Y. Estrogen sulfation genes, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk. *J Nat Cancer Inst* 2006;98:1311—20.
- Адамян Л.В., Спицын В.А., Андреева Е.Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. М.: Медицина, 1999.
- Айламазян Э.К. Основные проблемы и прикладное значение экологической репродуктологии. *Журн акуш и жен бол* 2005;54:7—13.
- Сивочалова О.В. Риск нарушений репродуктивного здоровья женщин при воздействии вредных факторов. *Журн акуш и жен бол* 2005;54:42—51.
- Акуленко Л.В. О наследственном раке молочной железы, яичников и эндометрия (клиническая лекция). *Пробл репрод* 2004;10:20—7.
- Анисимов В.Н. Старение и канцерогенез: роль генетических и канцерогенных факторов. *Вопр онкол* 2005;51:4—5.
- Берштейн Л.М. Гормональный дисбаланс и его ассоциация с генетическими и генотоксическими параметрами при раке эндометрия: в поисках клинического эквивалента двух типов гормонального канцерогенеза. *Вопр онкол* 2005;51:7.
- Бочков Н.П. Клиническая генетика. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.
- Вихляева Е.М. Молекулярно-генетические детерминаторы опухолевого роста и обоснование современной стратегии ведения больных лейомиомой матки. *Вопр онкол* 2001;47:200—4.
- Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Генетика в клинической медицине. СПб.: ВМедА, 2001.
- Шарафисламова Э.Ф., Викторова Т.В., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм генов глутатион S-трансфераз M1 и P1 у больных эндометриозом из Башкортостана. *Мед генет* 2003;2:136—40.
- Doherty J.A., Weiss N.S., Freeman R.J. Genetic factors in catechol estrogen metabolism in relation to the risk of endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14(2):357—66.
- Park S., Kang D., Noh D. et al. Reproductive factors, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphism and breast cancer risk. *Breast Cancer Res and Treat* 2003;78(1):89—96.

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

- Статьи, направляемые в журнал «Опухоли женской репродуктивной системы», должны быть представлены на дискете или CD-носителях (электронная версия) с распечаткой на бумаге (в 2 экз., через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, 14 пунктов).  
К статьям должны быть приложены резюме на русском и желательна на английском языках объемом не более 1/3 машинописной страницы.
- В выходных данных следует указать: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, название учреждения, город.  
Необходимо также приложить рекомендацию руководителя учреждения.  
В конце статьи обязательно следует дать контактные телефоны, адрес электронной почты и Ф.И.О. авторов для связи.
- Объем лекции и обзора не должен превышать 10—12 стр., оригинальной статьи — 8 стр. машинописного текста. Список литературы соответственно не должен превышать 20 и 40 источников.
- Если статья сопровождается рисунками и таблицами, ссылки на них в тексте обязательны.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями.  
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, расшифровываются в подрисуночной подписи. Электронный вариант рисунков должен быть выполнен в формате TIFF, 300dpi. Векторные иллюстрации — в формате EPS Adobe Illustrator 7.0—10.0.  
Рисунки в программе Word не принимаются.
- Все таблицы должны быть пронумерованы и иметь заголовки. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.
- Список литературы приводится в порядке цитирования. Для каждого источника необходимо указать: Ф.И.О. авторов (если авторов не более четырех, то перечислить все их фамилии. Если более четырех — следует указать фамилии и инициалы трех первых авторов, а вместо перечисления остальных ставится «и др.» или «et al.»). Также следует дать название книги или статьи, название журнала, год, том и номер выпуска (для книги — место издания, название издательства, год), страницы.
- Буквенные сокращения в тексте статьи допускаются только после полной расшифровки понятия.
- Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.
- Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

## СТАТИСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Е.М. Аксель

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

### STATISTICS OF GYNECOLOGICAL MALIGNANCIES

Ye.M. Aksel

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

The paper analyzes data on the state-of-the-art of oncological care given to patients with gynecological cancer, considers differences in morbidity rates between individual population groups and regions, and compares the maximum and minimum cancer morbidity rates among different populations.

**Key words:** morbidity, mortality, prevention, cancer of the cervix uteri, cancer of the corpus uteri, ovarian cancer

Ежегодно в мире регистрируется 10,9 млн новых случаев рака, из них более 850 тыс. приходится на заболевания женской половой сферы. В России в 2007 г. число вновь выявленных заболеваний женских половых органов достигло 44,5 тыс. (17% от числа всех злокачественных опухолей).

Анализ данных о состоянии онкологической помощи больным раком женских половых органов показал, что в 2007 г. в России доля морфологически верифицированных диагнозов при раке яичников — РЯ (85,7%) была ниже по сравнению с этим показателем при раке шейки — РШМ (97,5%) и тела — РТМ (96,4%) матки. Распределение больных РЯ по стадиям достоверно отличается от их распределения при РШМ и РТМ, характеризуясь вдвое меньшей долей встречаемости I—II

стадий среди больных с впервые в жизни установленным диагнозом и преобладанием III—IV стадии заболевания (табл. 1). Несмотря на то что профилактические осмотры играют значительную роль при диагностике РШМ (выявляется 29,5% заболевших в России), за последние 5 лет доля больных, обнаруженных при их проведении, увеличилась всего на 4%. Значительно ниже это число при РТМ (11,8%) и РЯ (8,3%). На 100 вновь выявленных пациенток с РШМ приходилось 52 умерших; минимальным этот показатель был в группе больных РТМ (33), максимальным — при РЯ (63). Летальность на первом году с момента установления диагноза РТМ (11,8%) была в 2,3 раза ниже, чем при РЯ (27,4%). Сравнение числа пациенток с опухолями IV стадии и летальности на первом

Таблица 1. Показатели состояния онкологической помощи больным раком женских половых органов в России в 2002 и 2007 гг.

Показатель	шейка матки		Локализация тело матки		яичники	
	2002 г.	2007 г.	2002 г.	2007 г.	2002 г.	2007 г.
Морфологическая верификация диагноза, %	96,2	97,5	95,0	96,4	84,2	87,7
Выявляемость на профосмотрах, % к новым больным	25,5	29,5	10,4	11,8	7,7	8,3
Распределение вновь выявленных больных по стадиям процесса:						
I—II	58,1	58,3	74,7	77,4	31,9	35,3
III	29,2	30,0	13,8	12,8	39,0	39,9
IV	10,6	9,8	7,2	6,3	25,2	21,6
не установлена	2,0	1,9	4,4	3,4	3,9	3,2
Летальность на первом году с момента установления диагноза, %	20,3	19,0	13,4	11,8	31,1	27,4
На 100 вновь выявленных больных приходится умерших	59	52	37	33	64	63
Находились под наблюдением на конец года, тыс.	163,4	109,6	148,4	123,9	69,2	56,9
Из них ≥5 лет, %	69,6	67,9	59,5	60,0	54,9	56,4
Индекс накопления контингентов	13,7	11,9	9,7	10,1	6,0	6,8
Летальность контингентов, %	4,3	4,2	3,9	3,4	11,0	9,8
Кумулятивный показатель	0,90	0,94	0,97	0,98	0,58	0,67

Таблица 2. Динамика заболеваемости раком женских половых органов в России, 1991–2007 гг.

Показатель	Локализация	Год наблюдения						
		1991	1993	1996	1999	2002	2005	2007
Абсолютное число вновь выявленных заболеваний, тыс.	Шейка матки	11,9	11,6	11,8	12,2	12,3	12,9	13,4
	Тело матки	11,3	11,9	13,8	14,5	15,0	17,1	18,3
	Яичники	10,2	10,6	10,8	11,4	11,7	12,3	12,6
Доля в структуре заболеваемости, %	Шейка матки	6,1	5,8	5,5	5,4	5,3	5,2	5,2
	Тело матки	5,8	5,9	6,5	6,4	6,5	6,8	7,1
	Яичники	5,3	5,3	5,1	5,0	5,1	4,9	4,9
Средний возраст заболевших, годы	Шейка матки	59	58	56	55	55	54	53
	Тело матки	61	62	62	62	62	62	62
	Яичники	59	59	58	59	58	59	58
Стандартизованный* показатель заболеваемости раком	Шейка матки	10,6	10,6	10,7	11,1	11,4	12,3	12,9
	Тело матки	9,5	10,2	11,7	12,1	12,5	13,9	14,8
	Яичники	9,1	9,6	9,8	10,1	10,3	10,7	11,0

\* Мировой стандарт, десятилетние возрастные группы.

году с момента установления диагноза свидетельствует о занижении доли больных с опухолями IV стадии: отношение этих показателей при РШМ и РТМ составляло 1,9; при РЯ — 1,3. За период с 2002 по 2007 г. отмечено незначительное снижение числа пациенток с IV стадией при РШМ и РТМ (<1%).

Кумулятивный показатель, отражающий множество частных показателей онкологической помощи населению, колебался от 0,67 (при злокачественных новообразованиях яичников) до 0,94–0,98 (при РТМ и РШМ).

В онкогинекологии наиболее подробно изучены и идентифицированы так называемые предраковые состояния и заболевания, поиск которых путем систематических массовых профилактических осмотров стал наглядным примером значимости этой формы профилактики и ранней диагностики злокачественных опухолей. В США после

внедрения массового скрининга чаще стали диагностировать опухоли *in situ*, чем инвазивные формы. В 2007 г. в России было выявлено 3356 (в 2000 г. — 2348) больных с преинвазивным раком. Основная масса таких пациенток ( $n=2220$ ) имела локализацию в шейке матки — 17 на 100 больных инвазивным раком этой локализации; значительно выше показатель в Финляндии — 121 на 100 больных [1].

В 2007 г. в России было зарегистрировано 13,4 тыс. больных РШМ (табл. 2). Его доля в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России снизилась с 6,1% (в 1991 г.) до 5,2% (в 2007 г. — 5-е ранговое место); отмечено преобладание его в возрастной группе 15–39 лет (19,7%), а у больных в возрасте 40–54 лет это число составляет 9,1% (2-е место после рака молочной железы — РМЖ) (табл. 3).

Таблица 3. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в разных возрастных группах (2007 г.)

Ранг	Все возрасты	Возраст, годы					
		0–14	15–39	40–54	55–69	70–84	85 и старше
I	Молочная железа (20,0)	Лейкозы (31,6)	Шейка матки (19,7)	Молочная железа (29,7)	Молочная железа (21,4)	Молочная железа (13,6)	Молочная железа (11,8)
II	Тело матки (7,1)	ЦНС (16,4)	Молочная железа (17,5)	Шейка матки (9,1)	Тело матки (9,3)	Желудок (9,8)	Ободочная кишка (9,9)
III	Желудок, ободочная кишка (по 7,0)	Лимфомы (11,6)	Лимфомы, щитовидная железа (по 9,4)	Тело матки (8,6)	Ободочная кишка (7,1)	Ободочная кишка (9,5)	Желудок (9,4)
IV	Шейка матки (5,2)	Почка (7,2)	Яичники (7,7)	Яичники (7,2)	Желудок (6,6)	Прямая кишка (5,7)	Легкое, прямая кишка (по 5,3)
V	Яичники (4,9)	Мезотелиальные и мягкие ткани (6,2)	Меланома кожи (3,7)	Желудок, ободочная кишка (по 4,0)	Прямая кишка (5,1)	Легкое, тело матки (по 5,0)	Поджелудочная железа (5,0)

**Примечание.** Исключены немеланомные новообразования кожи. В скобках представлен процент больных. ЦНС — центральная нервная система.

Ежегодно в мире выявляется 493,2 тыс. больных РШМ (5% среди всех злокачественных новообразований). Широкое распространение РШМ отмечено в развивающихся странах, на которые приходится 78% случаев, а его доля достигает 15% от числа всех злокачественных новообразований у женщин (в развитых странах — 4,4%). Максимальные показатели заболеваемости — в Латинской Америке, Африке, Южной и Юго-Восточной Азии; минимальные — в Китае и Западной Азии [2]. В развитых странах Европы, в Америке, а также в России стандартизованные показатели заболеваемости относительно низки ( $<13^{\circ}/_{0000}$ ). Настораживает прирост заболеваемости РШМ (с 10,6 на 100 тыс. женского населения в 1991 г. до 12,9 в 2007 г. — 21,7%), в то время как в странах Запада, где проводится массовый скрининг, позволяющий диагностировать предраковые состояния и ранние формы рака, показатели заболеваемости (и смертности) значительно сократились за последнее десятилетие. Средний возраст заболевших в России снизился с 59 до 53 лет. Максимальные возрастные показатели заболеваемости РШМ зарегистрированы в 45–64 года ( $29\text{--}32^{\circ}/_{0000}$ ), РТМ — в 55–69 лет ( $67\text{--}75^{\circ}/_{0000}$ ), РЯ — в 60–74 года ( $34\text{--}38^{\circ}/_{0000}$ ); данные представлены на рис. 1. Анализ динамики

возрастных показателей заболеваемости в России в период с 1991 по 2007 г. выявил некоторую тенденцию к снижению частоты случаев РШМ и росту числа заболеваний РТМ в старших возрастных группах (при РЯ отмечено небольшое увеличение показателей во всех возрастах).

Более 6 тыс. больных (4,7% среди всех женщин со злокачественными новообразованиями) ежегодно умирают от РШМ в России (табл. 4). Средний возраст умерших составляет 58 лет (в 1991 г. — 64 года). Смертность от РШМ в среднем по России в 2007 г. ( $5,3^{\circ}/_{0000}$ ) была в 2 раза ниже, чем заболеваемость ( $12,9^{\circ}/_{0000}$ ). У пациенток со злокачественными новообразованиями в возрасте от 15 до 40 лет РШМ является основной причиной смерти, достигая 15,9%; у женщин 40–54 лет РШМ занимает 5-е место (8,5%).

Среди 50 стран мира самые высокие показатели смертности от РШМ зарегистрированы в Зимбабве ( $43,1^{\circ}/_{0000}$ ), Мали ( $25,4^{\circ}/_{0000}$ ) и Колумбии ( $18,2^{\circ}/_{0000}$ ); минимальные ( $<3^{\circ}/_{0000}$ ) — в Австралии, США, Канаде, Финляндии, Греции, Италии [3]. В период с 1991 по 2007 г. прирост стандартизованных показателей смертности составил 8%.

Показатели выживаемости варьируют: хорошие прогнозы отмечены в странах с низким риском развития РШМ (в США — 70%, в европейских странах — 60%). Даже в развивающихся странах, в которых чаще диагностируются более распространенные (запущенные) случаи РШМ, выживаемость достигает 48%; самые низкие показатели — в Восточной Европе.

Географическое распределение РТМ аналогично распространению РЯ. Для него характерно большее ежегодное число новых случаев (188,8 тыс. в мире), чем смертей, что может объясняться наиболее благоприятным прогнозом. В России ежегодно регистрируется более 17 тыс. больных РТМ. Средний возраст заболевших составлял в 2007 г. 62 года (умерших — 68 лет). Соотношение рака эндометрия и РШМ в европейских странах и США составляет от 1:2 до 1:7. В странах СНГ заболеваемость РТМ колебалась от  $4\text{--}8^{\circ}/_{0000}$  (в Азербайджане и Армении) до  $10\text{--}17,5^{\circ}/_{0000}$  (в России, Беларуси и Казахстане). За период с 1991 по 2007 г. стандарти-

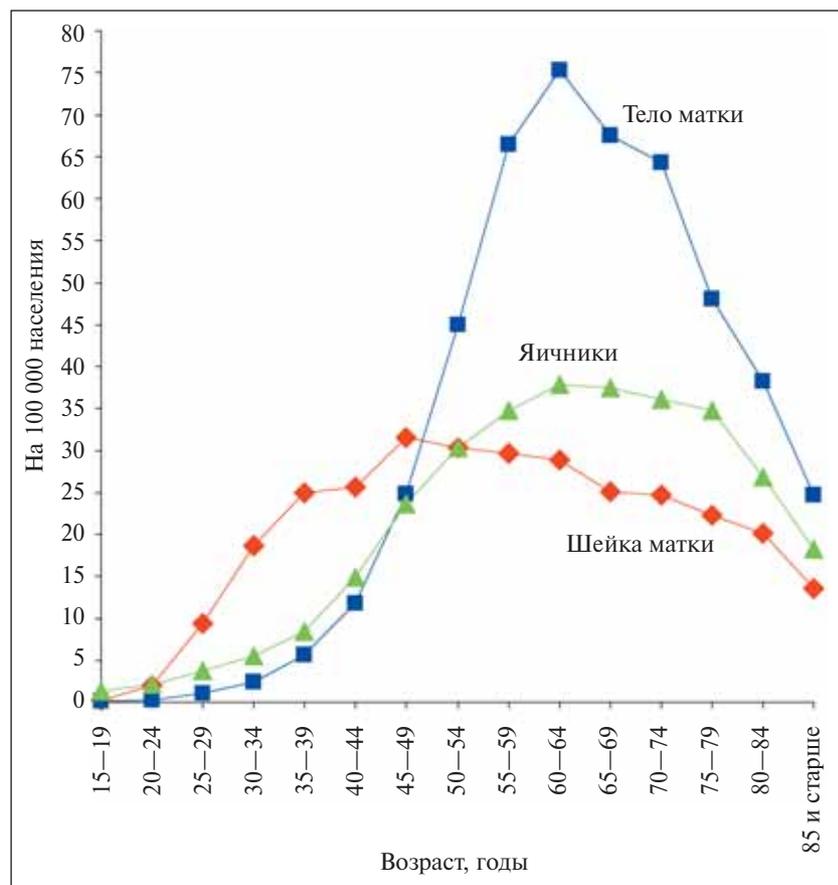


Рис. 1. Возрастные показатели заболеваемости раком женских половых органов в России в 2007 г.

Таблица 4. Смертность от рака женских половых органов в России в 1991 и 2007 гг.

Показатель	Год	Локализация			
		шейка матки (C53)	другие части матки (C54, 55)	яичники (C56)	все ЖПО* (C51—C58)
Абсолютное число умерших	1991	6,1	6,1	8,9	21,1
	2007	6,2	6,2	7,6	21,7
Доля в структуре смертности, %	1991	4,8	4,8	7,0	16,6
	2007	4,7	4,7	5,8	16,7
Средний возраст умерших, годы	1991	64	67	64	66
	2007	58	67	64	64
Стандартизованный показатель смертности	1991	4,9	4,7	7,4	17,4
	2007	5,3	4,4	5,9	16,5

\*ЖПО — женские половые органы.

зованные показатели заболеваемости в России увеличились с 9,5 до 14,8‰ (прирост составил 55,8%, 4-е ранговое место среди злокачественных новообразований у женщин).

В структуре заболевших доля РТМ достигала 7,1%. В России он занимал 2-е ранговое место после РМЖ в возрасте 40—54 (9,1%) и в 55—69 лет (после РМЖ и колоректального рака) — 9,3%; с увеличением возраста он переходит на 5-е место в 70—84 года и его доля сокращается до 5%.

Показатели заболеваемости РТМ в 2007 г. увеличились во всех возрастных группах начиная с 25 лет; максимальными они были в 55—74 года (64—75‰). Интенсивность роста заболеваемости с возрастом хорошо характеризует индекс накопления возрастного пика заболеваемости к уровню заболеваемости в возрасте до 50 лет, например в 45—49 лет. При злокачественных новообразованиях женских половых органов он колебался от 0,9 при РШМ до 1,6 при РТМ и 3 при злокачественных новообразованиях яичников.

Среди 50 стран мира самые высокие показатели смертности от РТМ (5—7‰) в Чехии, Словакии, Кыргызстане, Кубе и Азербайджане, самые низкие — в Китае, Японии, Мали, Уганде (0,4—1,2‰).

Ежегодно в мире регистрируется 204,5 тыс. новых случаев РЯ и 124,9 тыс. смертей от него, в США — 23,4 и 13,9 тыс. соответственно, в России — 12,6 и 7,6 тыс. Во многих странах эта патология занимает среди злокачественных новообразований 5-е ранговое место. Злокачествен-

ные опухоли яичников встречаются у женщин всех возрастных групп начиная с младенчества. В России доля РЯ среди злокачественных новообразований колебалась от 4,9% (в 55—69 лет) до 7,2% (в 40—54 года) и 7,7% (в 15—39 лет). Показатель заболеваемости достигал наибольшего значения (37,9‰) в 60—64 года. В Англии, Дании, Финляндии, Чехии, Швеции заболеваемость этой формой рака составляла 9—15 на 100 тыс. женского населения (мировой стандарт). Стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями яичников в России увеличились на 20,9% (с 9,1‰ в 1991 г. до 11‰ в 2007 г.).

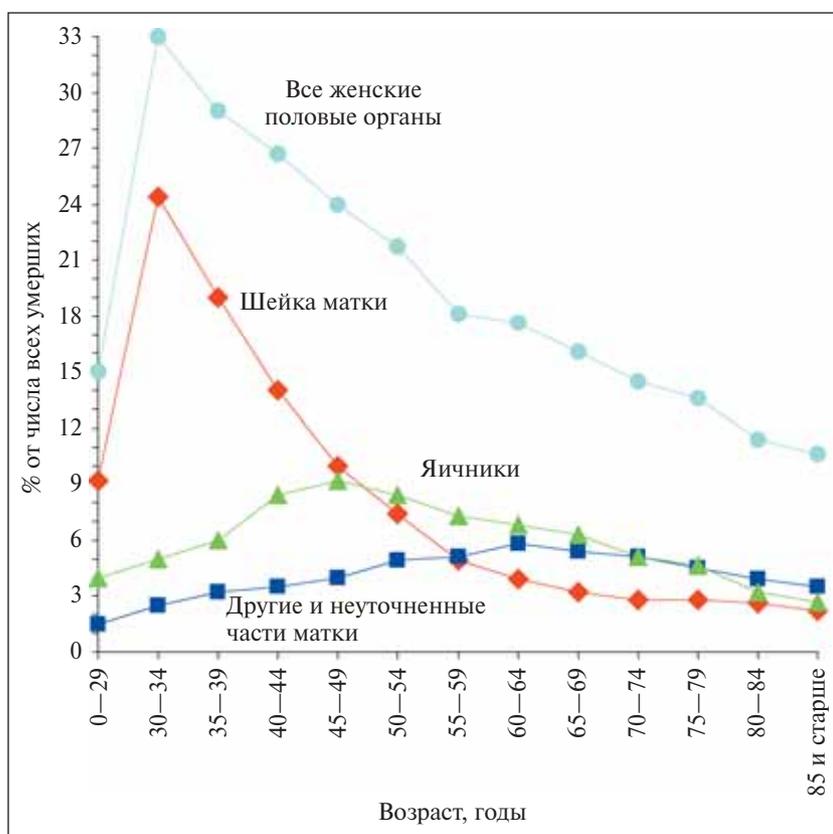


Рис. 2. Доля умерших от рака женских половых органов в общей структуре смертности населения в России в 2007 г. (%)

В 2007 г. в России от РЯ умерли 7,6 тыс. больных (5,8% среди всех злокачественных новообразований у женщин). Максимальное число умерших — в возрасте 40—54 (8,7%) и 55—69 (6,7%) лет, минимальное — в 85 лет и старше (2,7%) (рис. 2). В структуре умерших от злокачественных новообразований РЯ занимает 5-е место. В возрасте до 30 лет он являлся причиной смерти в 20—70% случаев среди всех опухолей гениталий. Средний возраст заболевших в России составлял 58 лет, умерших — 64 года.

Различия в уровнях заболеваемости между отдельными группами населения и регионами являются основой не только для выявления предполагаемых факторов риска, но и определения теоретических возможностей профилактики заболевания. Сопоставление максимального и минимального показателей заболеваемости раком среди различ-

ных популяций позволяет косвенно оценить долю онкологических заболеваний, которые можно предупредить. Предполагается, что разница в уровнях заболеваемости обусловлена главным образом различиями в комплексе экзогенных факторов, которые теоретически являются устранимыми или контролируруемыми. С использованием соответствующих показателей рассчитана доля случаев РШМ и РТМ, которые теоретически можно предупредить. Для России она составляет около 70%, значительно ниже этот показатель при РЯ — 40%.

В сложившейся ситуации успех борьбы со злокачественными новообразованиями женской половой сферы определяется наличием и возможностью реализации научно обоснованной национальной противораковой программы, направленной на снижение заболеваемости, смертности и повышение продолжительности жизни больных.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer in Finland 2002 and 2003. Cancer Society of Finland. Helsinki, 2005.
2. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. Globocan 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC CancerBase №5, version 2.0. IARC Press, Lyon, 2004.
3. Jemal D., Siegel M., Ward D. et al. Cancer Statistics, 2006. Ca Cancer J Clin 2006;56:106—30.

### Н О В Ы Е К Н И Г И

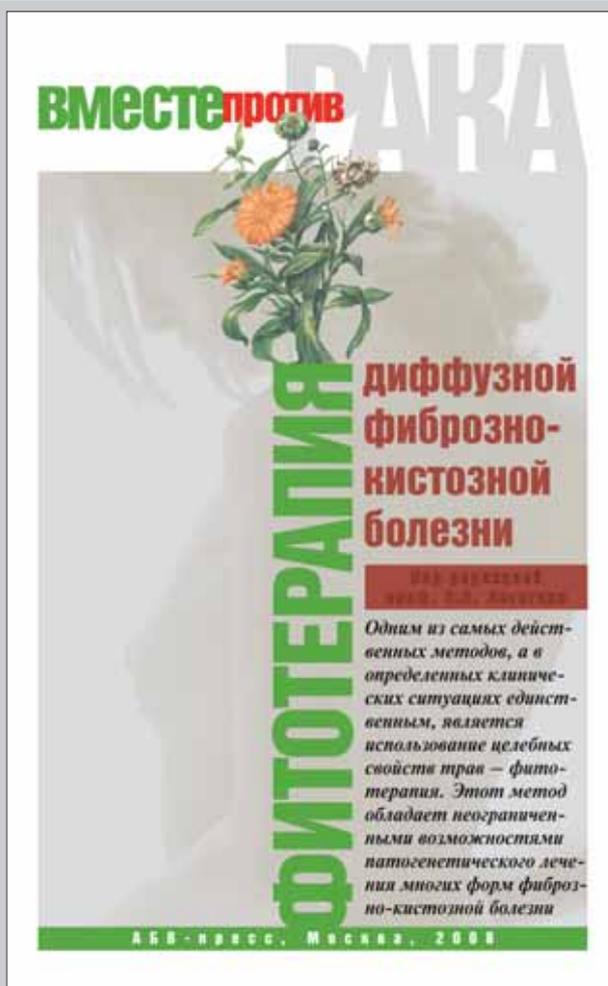
В Издательском доме «АБВ-пресс» вышла книга под редакцией проф. В.П. Летягина **«ФИТОТЕРАПИЯ ДИФFUЗНОЙ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ».**

*Книга посвящена фитотерапии при диффузной фиброзно-кистозной болезни (ФКБ). Доброкачественные заболевания молочных желез диагностируются у каждой 4-й пациентки в возрасте до 30 лет и у каждой 6-й после 40 лет. Половину из них составляют различные варианты ФКБ. Боли, сопровождающие мастопатию, доставляют женщинам немало беспокойства. Но самая главная опасность, подстерегающая женщин, страдающих дисгормональными заболеваниями, — рак молочной железы. Частота возникновения рака у таких пациенток в 3—5 раз выше, чем в общей популяции.*

*Описаны механизмы развития мастопатии, принципы ее диагностики и лечения. Большая часть книги посвящена фитотерапии — использованию целебных трав или их сборов и фитопрепаратов.*

**Стоимость книги, включая расходы на пересылку, — 85 руб.**

**По вопросам приобретения книги обращайтесь по телефону: 8 (499) 929 96 19.**



## ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕЗРЕЛОЙ ТЕРАТОМЫ ЯИЧНИКА

И.Ю. Давыдова, В.В. Кузнецов, А.И. Карселадзе, О.Н. Стрельцова, В.М. Нечушкина,  
К.Ю. Морхов, Л.А. Мешчерякова

ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

### ORGAN-PRESERVING OPERATIONS IN THE TREATMENT OF IMMATURE OVARIAN TERATOMA

I.Yu. Davydova, V.V. Kuznetsov, A.I. Karseladze, O.N. Streltsova, V.M. Nechushkina, K.Yu. Morkhov, L.A. Meshcheryakova  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

*Organ-preserving operations (OPO) in patients with immature ovarian teratoma are shown to be a required technique that permits reproductive function to be preserved in young female patients. The most important positive aspect of OPO is also to preserve a normal hormonal background, owing to which surgical castration-related disorders may be prevented.*

**Key words:** *immature teratoma of the ovary, germ cell tumors, treatment of germ cell tumors*

Злокачественные новообразования яичников представлены многообразием гистологических вариантов, среди которых наибольшую частоту составляют эпителиальные опухоли. К реже встречающимся и менее изученным относят герминогенные опухоли, занимающие 20% всех злокачественных новообразований яичников.

Злокачественные герминогенные опухоли яичников (ОЯ) отличаются от эпителиальных клиническим течением, особенностями диагностики и лечения. В обследовании и в большей степени лечении данного контингента больных необходим дифференцированный подход, правильность которого будет существенно влиять на течение и прогноз заболевания. Несмотря на злокачественную природу и агрессивное проявление данных новообразований, в мировой практике принято по возможности стремиться к выполнению органосохраняющих операций (ОСО), так как герминогенные ОЯ в большинстве случаев являются односторонними образованиями, встречающимися преимущественно у девочек и женщин репродуктивного периода.

Злокачественные формы герминогенных ОЯ включают несколько гистотипов, которые на начальном этапе имеют схожую клиническую картину. К ним относятся: дисгерминома, опухоль эндодермального синуса, эмбриональный рак, полиэмбриома, хориокарцинома, незрелая тератома, смешанные герминогенные опухоли, которые включают 2 морфологических компонента и более.

Редкий и чрезвычайно интересный по своему течению вариант герминогенных новообразований яичников — незрелая тератома. Она составляет 1% всех злокачественных ОЯ и занимает 3-е место по частоте среди герминогенных опухолей после дисгерминомы и опухоли эндодермального синуса. Эта опухоль встречается преимущественно у детей и женщин молодого возраста [1].

Незрелая тератома характеризуется содержанием различного количества незрелых тканей эмбрионального типа, наряду с которыми могут встречаться и зрелые тканевые элементы [2]. Основной теорией развития тератоидных новообразований считают партеногенетическую. Средний возраст больных незрелой тератомой яичников составляет 18, максимальный — 40 лет [1, 3]. Патогномоничных симптомов для этого заболевания нет, обычно жалобы (у большинства больных — боль в животе, увеличение живота в объеме) возникают за несколько недель до обращения в клинику. Однако у четверти пациентов могут развиваться клинические признаки острого живота. Физикальное обследование позволяет определить опухолевое образование в малом тазе, часто сочетающееся с болью и локальным напряжением мышц живота. Характерной особенностью незрелой тератомы является ее быстрый рост, связанный с патологическим размножением клеток, кровоизлиянием под капсулу или в толщу опухоли, хорошим кровоснабжением [4]. Большое число сосудов и тонкая стенка опухоли приводят к разрывам и кровоизлияниям, определяющим картину острого живота. Этому способствует и тонкая ножка опухоли, которая может подвергаться перекруту. Большинство незрелых тератом — это большие односторонние опухолевые образования с размерами, достигающими в среднем 18 см в диаметре, массой до 2,5 кг. Капсула гладкая, поверхность разреза преимущественно солидная с мелкими кистами, содержащими муцинозную, серозную жидкость или кровь. Сolidные участки, представляющие собой, как правило, нервную ткань, мягкие, серо-розового цвета с очагами кровоизлияний и некрозов. В опухоли могут присутствовать волосы, зубы, кость, хрящ, кальцинаты [5—7].

Возможна перфорация капсулы, сращение с окружающими тканями и инвазия. I стадия бо-

лезни диагностируется приблизительно у 70% больных [1, 3, 8]. В 5% наблюдений в противоположном яичнике обнаруживаются доброкачественные кистозные тератомы, которые ошибочно раньше трактовали как метастаз.

В большинстве случаев незрелая тератома — односторонняя опухоль, при которой вовлечение второго яичника в опухолевый процесс при отсутствии опухолевой диссеминации — явление редкое [1, 8, 9].

В настоящее время принято считать, что основной путь метастазирования — имплантационный. Распространение опухолевого процесса происходит путем имплантации элементов незрелой тератомы по брюшине. Приблизительно у 30% больных незрелые тератомы распространяются за пределы яичника во время операции в виде перитонеальных имплантатов, реже — лимфогенно [1, 8, 9]. Незрелые тератомы могут распространяться и в виде гематогенных метастазов в печень, легкие, кости.

Характерной особенностью незрелой тератомы является специфическая форма диссеминации в виде глиоматоза брюшины. Эта особенность тератом была зафиксирована в классификации ОЯ ВОЗ. При незрелых тератомах яичника в сальнике и по брюшине могут наблюдаться разрастания нейроглиальной ткани, имеющей вид от мелких узелков диаметром около 0,1 см до крупных узлов, достигающих 8 см. Сальник иногда бывает диффузно утолщен [10—12]. Имплантаты нейроглии растут под мезотелиальным покровом, однако никогда не прорастают в органы брюшной полости. Обычно нейроглиальная ткань зрелая и при микроскопическом исследовании ничем не отличается от ткани мозга. Глиоматоз брюшины всегда сопряжен с наличием в ОЯ нервной ткани. Все авторы сходятся во мнении, что глиоматоз брюшины ассоциирован с благоприятным исходом болезни. Для пациентов с исключительно зрелыми глиальными имплантатами почти всегда характерно доброкачественное клиническое течение даже без дополнительного послеоперационного лечения [9, 13].

Количество нервной ткани в незрелой тератоме и степень ее незрелости послужили причиной деления этой опухоли по степеням. Большинство исследователей пользуются методом N.J. Norris, H.J. Zirkin, W.L. Benson [1], которые предложили усовершенствовать простой количественный способ градации незрелых тератом яичника.

**Степень 0.** Полностью зрелая ткань.

**Степень 1.** Постепенное исчезновение (замещение, вытеснение) зрелой ткани участками злокачественной, главным образом глиальной, с рыхлой, примитивной мезенхимой. Есть митозы, но нервный эпителий ограничен в одном малом поле зрения ( $\times 40$ ).

**Степень 2.** Увеличение незрелости с нейроэпителием не более чем в 3 полях зрения.

**Степень 3.** Отмечается незрелость, с нейроэпителием в 4 малых полях зрения или более, нередко слияние с саркоматозной стромой.

Предполагается, что 10% нейроэктодермы на одном поле зрения — это I степень, от 10 до 33% — II и более чем 33% — III.

Наиболее часто обнаруживаемыми элементами в герминогенных опухолях более сложного строения являются структуры опухоли желточного мешка, тератомы, эмбрионального рака и эмбрионидные тельца. Такая дифференциация говорит о родственном происхождении и развитии герминогенных опухолей [14].

Наличие фокусов опухоли желточного мешка в незрелой тератоме достоверно влияет на степень дифференцировки опухоли [15].

Опухоль желточного мешка в составе тератомы является злокачественным компонентом, обуславливающим раннее возникновение рецидивов и метастазов опухоли [16]. Прогрессирование опухолевого процесса осуществляется за счет элементов опухоли желточного мешка. Что касается других герминогенных опухолей, например тератомы с включением элементов хориокарциномы (встречается редко), клиническое течение их отличается быстрым ростом и чрезвычайной злокачественностью [17]. Однако, по мнению некоторых авторов, герминогенные опухоли, присутствующие в незрелой тератоме в малом количестве ( $\leq 2$  мм), не влияют на прогноз заболевания [7].

Незрелая тератома имеет один основной, наиболее информативный маркер —  $\alpha$ -фетопротеин (АФП), который продуцируется клетками желточного мешка (иммунопероксидазный метод). Положительную реакцию на АФП в зрелой и незрелой тератомах могут давать слизистые железы и эозинофильные клетки, напоминающие ткань печени [18], незрелые эндодермальные компоненты.

По данным S. Heifetz, при чистой незрелой тератоме уровень АФП не превышал 60 нг/дл только в 16% случаев, тогда как при наличии фокусов опухоли желточного мешка уровень АФП был высоким в 96% случаев [15].

После операции уровень АФП снижается [19, 20]. В среднем интервал от повышения уровня АФП до клинического проявления рецидива составляет 4 (1,4—9) мес [21]. Повышение уровня АФП без клинического проявления заболевания надо оценивать как рецидив и использовать этот маркер для диагностики и мониторинга незрелой тератомы яичников [22]. Значительное повышение уровня АФП должно побудить врачей к повторной гистологической оценке незрелой тератомы для исключения развития опухоли эндодермального синуса [19].

Определение уровня АФП необходимо также для того, чтобы дать возможность морфологам оценить степень незрелости тератомы [23].

Надежным и специфичным методом диагностики герминогенных ОЯ является ультразвуковая эхография. Чувствительность метода составляет 85%. Эхографические критерии, позволяющие диагностировать тератому яичника, включают: перекрывающие эхогенные плотности, диффузные внутренние эхо, гиперэхогенные линейные и точечные очаги. Положительное прогностическое значение метода — 97% [24].

Компьютерная томография позволяет выявить диффузные кальцификаты во всех случаях незрелой тератомы [25]. Достаточно эффективным методом диагностики является рентгенологический, с помощью которого можно распознать природу опухоли [17].

Поскольку незрелая тератома яичников встречается у детей и молодых женщин, многие авторы считают, что преимущество должно отдаваться ОСО, которые позволяют сохранить репродуктивную функцию [26—28].

В настоящее время операции по поводу данного заболевания в мире проводятся как путем лапаротомии, так и лапароскопическим методом. Большинство авторов указывают на необходимость выполнения операции «чисто», без повреждения капсулы опухоли, не позволяя содержимому кисты излиться в брюшную полость. Это касается и малигнизированных тератом (частота по данным литературы составляет 2—10%). Однако на практике не всегда удается следовать этим требованиям при выполнении лапароскопической операции. Зачастую содержимое кист изливается в брюшную полость, компоненты опухоли удаляются кускованием, попадают в брюшную полость, имплантируются, что приводит к ухудшению прогноза. Даже промывание брюшной полости не уменьшает недостатков эндоскопического метода [29].

По мнению исследователей, при распространенных стадиях заболевания важным в хирургическом лечении является удаление первичной опухоли, в запущенных стадиях оптимальна циторедукция [30]. Сохранение матки и противоположного яичника обязательно при любой стадии заболевания [31]. Отсутствие рецидива в противоположном яичнике и матке у наблюдаемых больных приводит к выводу, что расширение объема хирургического вмешательства в данном случае прогностического значения не имеет [11, 19]. Отечественные ученые [17] рекомендуют проводить биопсию противоположного яичника. По мнению большинства авторов, лечение и прогноз заболевания связаны со стадией и степенью злокачественности опухоли [1, 7, 9, 26]. При I G<sub>1</sub> стадии лечение заключается в односторонней сальпинго-

офорэктомии без проведения в последующем химиотерапии (ХТ) [25, 26, 28], тогда как при I G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub> и распространенных стадиях адьювантная ХТ необходима [3, 25, 28, 32]. Назначение ХТ также обязательно, по мнению авторов, при I стадии заболевания в случае разрыва капсулы [33]. До появления эффективной ХТ 5-летняя выживаемость больных с I и II степенью злокачественности в метастазах составляла от 40 до 50%. По данным различных исследователей, комбинированная ХТ с применением винкристина, дактиномицина и циклофосфана, впервые использованная у больных незрелыми тератомами яичников в 1970 г., позволила увеличить выживаемость до 85% [3, 8, 26].

В последнее десятилетие в лечении незрелой тератомы яичников используются схемы ХТ с платиносодержащими препаратами (PVB — платидиам, винбластин, блеомицин, ВЕР — блеомицин, этопозид, цисплатин), которые показали высокую эффективность в лечении всех герминогенных ОЯ с полным излечением в 80—90% случаев [25]. Число курсов ХТ (PVB или ВЕР) может соответствовать 3—4 [34].

При неэффективности схем PVB, ВЕР рекомендуется проведение высокодозной ХТ, например, по схеме ROMB/ACE (цисплатин, винкристин, метотрексат, блеомицин/актиномицин Д, циклофосфан, этопозид). ХТ приводит к трансформации имплантатов высокой степени дифференцировки в зрелую ткань, нейрогенную опухоль, фиброзную ткань или их комбинацию.

По аналогии с герминогенными ОЯ возможны также комбинации с включением ифосфамида: PEI (этопозид, ифосфамид, цисплатин) — для больных, ранее получавших PVB, или VIP (винбластин, ифосфамид, цисплатин) — для тех, кто ранее получал этопозид [35]. Что касается лучевой терапии, то проведение ее нецелесообразно в связи с большой эффективностью ХТ платиносодержащими препаратами [36]. Применение производных платины позволяет избежать рецидива заболевания в 80% наблюдений. Трехлетняя выживаемость составляет 97,8%.

Вероятность развития рецидива также связана с присутствием в незрелой тератоме иногда трудно распознаваемых участков опухоли желточного мешка. Степень дифференцировки незрелой тератомы в данном случае является менее значимой [15]. По данным различных авторов, 5-летняя выживаемость больных незрелой тератомой яичников колеблется от 70 до 90% [1, 8, 25, 28].

Вопросом, вызывающим особый интерес в отношении незрелой тератомы яичников, является фертильная функция пациенток после проведенного лечения.

В литературе имеются сообщения о репродуктивной функции больных, которым проводилось

## Объемы хирургических вмешательств у больных незрелой тератомой яичников

Объем операции	Число больных	
	I степень	III степень
Удаление яичника	1	—
Односторонняя аднексэктомия	30	—
Односторонняя аднексэктомия + РБС*	6	6
Экстирпация матки с придатками + РБС	4	5
Надвлагалищная ампутация матки с придатками + РБС	1	2
Всего ...	42	13

\*Резекция большого сальника.

лечение по поводу незрелой тератомы яичников. Так, у 5 из 6 женщин возникла желаемая беременность, завершившаяся самостоятельными родами [19]. По данным J.J. Low и соавт. [31], несмотря на проводимую ХТ, функция противоположного яичника восстанавливалась в 91,5% случаев. В этом исследовании у 14 из 15 женщин возникла желаемая беременность, которая завершилась нормальными родами. Дефектов у новорожденных не наблюдалось. В исследованиях P.L. Mitchell [37] у 24 пациенток наблюдался регулярный менструальный цикл, 11 женщин забеременели.

В нашей работе мы наблюдали 55 больных чистой незрелой тератомой яичников, которым были выполнены различные объемы хирургических вмешательств, представленные в таблице.

Не выявлено достоверных различий в выживаемости у пациенток, которым производились ОСО в полном объеме ( $p > 0,05$ ).

6 больным, которым выполнялась односторонняя аднексэктомия, была произведена резекция противоположного яичника. При гистологическом исследовании в ткани удаленного проти-

воположного яичника элементов опухоли не найдено. При изучении дальнейшего поведения опухоли отмечено, что рецидивы и метастазы возникали при любых объемах хирургических вмешательств, что позволило сделать вывод об отсутствии зависимости рецидивирования и метастазирования от объема операции. Несмотря на проводимую ХТ, после ОСО менструальная функция восстановилась у 90,9% пациенток. У 1 больной менструация не была восстановлена по причине разви-

тия гипофункции яичника и ожирения на фоне гипогонадизма. 4 больные забеременели и самостоятельно родили 4 здоровых детей. Срок возникновения беременности после операции варьировал от 5 до 10 лет. У 1 из пациенток произошло спонтанное прерывание второй беременности.

Динамическое гинекологическое обследование женщин, проходивших лечение по поводу незрелой тератомы яичников, показало, что после операции в сроке от 6 мес до 3 лет у 6 больных возникли фолликулярные кисты противоположного яичника.

Таким образом, основываясь на работах зарубежных исследователей и собственных выводах, можно заключить, что ОСО у больных незрелой тератомой яичников являются необходимым объемом, позволяющим сохранить репродуктивную функцию молодым пациенткам. Не менее важной положительной стороной ОСО является сохранение нормального гормонального фона, благодаря которому можно избежать нарушений, связанных с хирургической кастрацией: уrogenитальных расстройств, остеопороза, вегетососудистых изменений и др.

## ЛИТЕРАТУРА

- Norris H.J., Zirkin H.J., Benson W.L. Immature (malignant) teratoma of the ovary. A clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer* 1976;37:2359—72.
- Серов С.Ф., Скалли Р. Гистологическая классификация опухолей яичника. Женева, ВОЗ, 1972.
- Caldas C., Sitzmann J., Trimble C.L., McGuire W.P. Synchronous mature teratomas of the ovary and liver: a case presenting 11 years following chemotherapy for immature teratom. *Gynecol Oncol* 1992;47:385—90.
- Кутушева К.Ф., Урманчеева А.Ф. Опухоли и опухолевидные образования половых органов у девочек. СПб.: Искусство России, 2001. с. 73—85.
- Perrone T., Steeper M., Dehner L.P. Nodal gliomatosis and alpha fetoprotein production. Two unusual facets of grade I ovarian teratoma. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:975—7.
- Yanai-Inbar I., Scully R.E. Relation of ovarian dermoid cysts and immature teratomas: an analysis of 350 cases of immature teratoma and 10 cases of dermoid cyst with microscopic foci of immature tissue. *Int J Gynecol Pathol* 1987;6:203—12.
- O'Connor D.M., Norris H.J. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13(4):283—9.
- Vérgote I.B., Abeler V.M., Kjrstad K.E., Trope C. Management of malignant ovarian immature teratoma. Role of adriamycin. *Cancer* 1990;665:882—6.
- Nogales F.F. Jr., Favara B.E., Major F.J., Silverberg S.G. Immature teratoma of the ovary with a neural component («solid» teratoma). A clinicopathologic study of 20 cases. *Hum Pathol* 1976;7:625—42.
- Карселадзе А.И. Глиоматоз брюшины при тератоме яичника. *Арх патол* 1983;(2):69—71.
- Curry S.L., Smith J.P., Gallagher H.S. Malignant teratoma of the ovary: Prognostic factors and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131:845—9.
- Roscher A.A., Weinstein E.C., Powsner L. Giant teratomas with benign glial abdominal seeding, diffuse abdominal carcinomatosis. *Int Surg* 1975;60:461—5.
- Robby S.J., Scully R.E. Ovarian teratoma with glial implants on the peritoneum. An analysis of 12 cases. *Hum Pathol* 1970;1:643.

14. Nogales F.F., Ruiz Avila I., Concha A., del Moral E. Immature endodermal teratoma of the ovary: embryologic correlations and immunohistochemistry. *Hum Pathol* 1993;24(4):364—70.
15. Heifetz S.A., Cushing B., Giller R. et al. Immature teratomas in children: pathologic considerations: report from the combined Pediatric Oncology Group/Childrens Cancer Group. *Am J Surg Pathol* 1998;22(9):1115—24.
16. Шабанов М.А. Роль эмбрионных телец в развитии сложных герминогенных опухолей и тератом. *Арх патол* 1991;53(8):16—22.
17. Вишневецкая Е.Е. Детская онкогинекология. Минск: Вышэйшая школа, 1997. с. 123—47.
18. Mostofi F.K., Sesterhenn I.A. Histopathological classification of testicular tumors. Testicular cancer an other tumors genitourinary tract. *Proc. 5<sup>th</sup> Couce int. School Urol. Erice (Sicily)*, 1983. N.Y. — London, 1985. p. 9—27.
19. Bonazzi C., Peccatori F., Colombo N. et al. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years' experience of 32 prospectively treated patients. *Obstet Gynecol* 1994;84(4):598—604.
20. Busmanis I., Tay S.K. Recurrent immature teratoma: lack of correlation between serum level and immunohistochemical detection of serum alpha-fetoprotein. *Pathology* 1998;30(1):77—9.
21. Kawai M., Furuhashi Y., Kano T. et al. Alpha-fetoprotein in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990;39(2):160—6.
22. Rescorla F.G. Germ cell tumors. *Semin Pediatr Surg* 1997;6(1):29—37.
23. Swartjes J.M., de Blok S., Blaauwgeers J.L. Abdominal wall metastases after surgical resection of an immature teratoma of the ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;74(1):41—3.
24. Патель М.Д., Фельштейн В.А. Тератомы яичника: точность диагноза при эхографии. Ам сов рентгенол, Бостон 1997. Реферат журн 1999;(8):99.05—04.Н2.320.
25. Kase H., Kodama S., Kurata H. et al. Differential diagnosis of ovarian mature and immature teratoma. *Acta Obstet et Gynecol JPN* 1999;51(1):33—6.
26. Gershenson D.M. Management of early ovarian cancer germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994;55:62—72.
27. Gershenson D.M., Copeland L.J., Kavanagh G.G. et al. Treatment of malignant nondysgerminomatous germ cell tumors of ovary with vincristine, dactinomycin and cyclophosphamide. *Cancer* 1985;56:2756—61.
28. Kojs Z., Urbanski K., Mitus J. et al. Pure immature teratoma of the ovary: analysis of 22 cases. *Eur J Gynecol Oncol* 1997;18(6):534—6.
29. Kindermann G., Jung E.M., Maassen V., Bise K. Incidence of primary malignant lesions in clinically benign teratoma: on the problem of adequate surgical procedure. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996;56(8):438—40.
30. Wong L.C., Ngan N.Y., Ma H.K. Primary treatment with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in nondysgerminomatous germ cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1989;34:155—8.
31. Low J.J., Perrin L.C., Crandon A.J., Hacker N.F. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000;89(2):391—8.
32. Sen D.K., Sivanesaratnam V., Sivanathan R., Pathmanathan R. Immature teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1988;30(3):321—8.
33. Williams S.D., Blessing J.A., DiSaia P.J. et al. Second-look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the gynecologic oncology group experience. *Gynecol Oncol* 1994;52(3):287—91.
34. Dimopoulos M.A., Papadopoulou M., Andreopoulou E. et al. Favorable outcome of ovarian germ cell malignancies treated with cisplatin or carboplatin-based chemotherapy: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1998;70(1):70—4.
35. Тюлядин С.А. Рак яичников. М., 1996.
36. Cortes-Funes H., Pronc L.C., Paz-Ares L. Treatment of germ-cell tumours of the ovary. 23-ed ESMO Congress. Athenes, Greece, Nov. 6—10, 1998. Educational book. p. 223—6.
37. Mitchell P.L., Al-Nasiri N., A'Hern R. et al. Treatment of nondysgerminomatous ovarian germ cell tumors: an analysis of 69 cases. *Cancer* 1999;85(10):2232—44.

## ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ УРОВНЯМИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6, СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА, sFas, FasL И ЭНДОСТАТИНА У БОЛЬНЫХ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ

**Н.Е. Кушлинский, М.М. Высоцкий, Е.К. Дворова**

*Лаборатория клинической биохимии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ*

**EVIDENCE-BASED RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVELS OF IL-6, VEGF, sFas, FasL AND ENDOSTATIN IN PATIENTS WITH OVARIAN NEOPLASMS**

*N.Ye. Kushlinsky, M.M. Vysotsky, Ye.K. Dvorova*

*Laboratory of Clinical Biochemistry, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Therapeutics, Moscow State Medical Stomatological University*

*The paper deals with the study of the factors that regulate apoptosis and angiogenesis, by using biomolecular methods in patients with ovarian neoplasms. The investigation of these factors will furnish insights into the essence of the abnormalities underlying these diseases.*

**Key words:** vascular endothelial growth factor, sFas, ovarian neoplasms, factors, FasL

Крайне неудовлетворительные результаты терапии больных раком яичников (РЯ), по данным литературы, связаны с тем, что ко времени установления диагноза у 70% пациенток опухоль диагностируется на поздних стадиях развития [1]. По мнению ряда авторов [2], снизить смертность от опухолей органов женской репродуктивной системы за счет совершенствования существующих методов лечения уже развившейся злокачественной опухоли в настоящее время практически невозможно. Необходимо изучение ранних этапов развития злокачественных опухолей и их возможных доброкачественных предшественников для планирования адекватного биологически обоснованного лечения [3]. В целях более углубленного понимания некоторых этапов патогенеза доброкачественных новообразований яичников (НЯ), выбора обоснованного объема операции требуется изучение биохимического «поведения» опухоли, а именно роли конкретных биологически активных веществ в механизмах регуляции скорости роста, пролиферативной активности, неоангиогенеза, апоптоза, а при РЯ — инвазивной способности и метастазирования [4]. Следует отметить, что большое внимание в последние годы исследователи уделяют изучению механизмов неоангиогенеза в первичных опухолях, так как в настоящее время уже не вызывает сомнения тот факт, что опухоль не может развиваться и расти без образования в ней новой сети сосудов. В результате изучения молекулярных механизмов неоангиогенеза в опухолях было продемонстрировано наличие целого ряда регуляторных ангиогенных и антиангиогенных факторов, которые обеспечивают формирование и развитие новых сосудов внутри самой опухоли, в том числе и при РЯ [5, 6]. При этом наиболее значимым стимулятором неоангиогенеза в опухолях, бесспорно, считается сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [7]. Наряду с активным исследованием механизмов неоангиогенеза в опухолях человека особое внимание в последние годы уделяется изучению апоптоза — регулируемой формы программированной смерти клетки с характерными морфологическими и биохимическими признаками. Нарушение процессов клеточной гибели может приводить к возникновению патологических состояний, к числу которых относятся и онкологические заболевания. Причиной устойчивости различных типов клеток к Fas-зависимому апоптозу может быть повышенная продукция растворимого Fas (sFas) этими клетками. sFas является продуктом альтернативного сплайсинга [8]. На опухолевый рост в яичниках оказывают влияние различные белки, в том числе и цитокины. Один из них — интерлейкин-6 (ИЛ-6). Экспрессия цитокина выявлена как в нормаль-

ных, так и в опухолевых клетках различной гистологической природы, функции его многочисленны и разнообразны. Фундаментальная роль и клиническая значимость апоптоза, неоангиогенеза в физиологических и патологических процессах в клетке только начинают интенсивно изучаться. Исследование факторов, регулирующих апоптоз и ангиогенез, с помощью молекулярно-биологических методов у больных с НЯ поможет проникнуть в суть патологических состояний, лежащих в основе этих заболеваний. Осознание роли активаторов и ингибиторов вышеуказанных процессов на разных этапах бластогенеза дает ключ к открытию новых диагностических маркеров, прогностических факторов и разработке новых патогенетически обоснованных методов лечения больных с НЯ.

**Целью исследования** являлось изучение зависимостей между сосудистым VEGF, эндостатином, ИЛ-6, растворимым Fas и Fas-лигандом у пациенток с НЯ.

**Материалы и методы.** Концентрацию sFas, VEGF определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов фирмы «Bender MedSystems» (Австрия), концентрацию ИЛ-6 — с помощью наборов реактивов фирмы «R&D» (США). Концентрацию эндостатина в сыворотке крови у больных и здоровых женщин определяли иммуноферментным методом, разработанным в Институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН [5].

Для изучения совместных зависимостей между молекулярно-биологическими показателями пациенток с НЯ отобрали группу из 84 женщин, у которых в сыворотке крови были определены все 5 указанных выше маркеров. Средний возраст больных этой группы равнялся  $44,4 \pm 1,8$  года. Из них у 73 (86,9%) пациенток были доброкачественные новообразования (ДНЯ), у 11 (13,1%) — пограничные (ПНЯ) и злокачественные (ЗНЯ).

### Результаты и обсуждение

По содержанию ИЛ-6 в крови пациентки были разделены на 2 подгруппы: 1) группа с показателем ИЛ-6 до 3 нг/мл; 2) группа с показателем ИЛ-6 3 нг/мл и более. Отмечены достоверные различия в частоте выявления низких (<3 нг/мл) и высоких (>3 нг/мл) уровней ИЛ-6 в этих группах больных с НЯ ( $p=0,02$ ) и в группе контроля. Так, у больных с ПНЯ частота выявления низких уровней ИЛ-6 достигала 100%, у больных зрелой тератомой она равнялась 75%, у больных кистами — 71,4%, у больных цистаденомами — 64,7%, текоматозом — 50%. Наименьшая частота выявления низких уровней ИЛ-6 наблюдалась в группе больных РЯ — 12,5%. В группе контроля у 80% обследованных женщин были обнаружены низкие уровни ИЛ-6. Распределение уровней

ИЛ-6 в группе контроля достоверно различалось только по сравнению с группой больных РЯ ( $p=0,0011$ ).

Изучив распределение VEGF в отобранной группе, всех обследованных пациенток ( $n=84$ ) разделили на 2 подгруппы: 1) группа с показателями VEGF  $<300$  нг/мл; 2) группа с показателями VEGF  $300$  нг/мл. Распределение уровней VEGF наиболее значимо различалось у больных с ДНЯ по сравнению с больными с ПНЯ и РЯ ( $p=0,014$ ). Так, показатели VEGF  $<300$  нг/мл в сыворотке крови были выявлены у 64,2% больных с ДНЯ и у 25% — ПНЯ и РЯ. В то же время уровни VEGF  $>300$  нг/мл зафиксированы у 35,8% пациенток с ДНЯ и у 75% больных РЯ и ПНЯ. В группе контроля частота выявления VEGF в концентрации  $<300$  нг/мл составила 100% и достоверно отличалась от частоты выявления этих показателей у больных РЯ и ПНЯ ( $p=0,0001$ ).

Следовательно, уровни ИЛ-6, равные 3 нг/мл, и VEGF, равные 300 нг/мл, могут быть определены как пороговые.

С помощью многофакторных методов статистического анализа исследованы связи между показателями ИЛ-6, VEGF, sFas, FasL, эндостатина, одновременно определенных в сыворотке крови 84 больных с НЯ, а также у 16 женщин группы контроля. Провели множественный регрессионный анализ с целью изучения зависимости максимального размера выявленной опухоли от величины указанных биохимических показателей в сыворотке крови, а также состояния репродуктивной функции, числа аборт в анамнезе и длительности заболевания у больных с НЯ. Рассчитывали уравнение регрессии, стандартизованные регрессионные коэффициенты и их значимость. В группе пациенток с кистами яичников размер новообразования достоверно определялся только длительностью заболевания ( $\beta=-0,38\pm 0,17$ ;  $p=0,035$ ). У больных цистаденомами яичников при расчете величины новообразования значимым был только регрессионный коэффициент такого признака, как наличие другого гинекологического заболевания ( $\beta=0,77\pm 0,18$ ;  $p=0,001$ ). Для больных текоматозом яичников, зрелой тератомой яичников и ПНЯ не было получено значимой зависимости величины новообразования от указанных признаков. В группе пациенток с ЗНЯ и ПНЯ в уравнении регрессии достоверными оказались регрессионные коэффициенты таких признаков, как уровни эндостатина ( $\beta=0,494\pm 0,18$ ;  $p=0,027$ ) и sFas ( $\beta=0,518\pm 0,25$ ;  $p=0,022$ ). Для больных цистаденомами, особенно РЯ, была характерна прямая корреляционная зависимость между уровнями ИЛ-6 и VEGF: соответственно  $r=0,6$ ; 95% доверительный интервал — ДИ 0,12—0,84;  $p=0,018$  и  $r=0,48$ ;  $p=0,2$ . В то же время при других

гистологических вариантах строения НЯ эта закономерность отсутствовала. При этом у больных цистаденомами яичников выявленная корреляционная зависимость была более выраженной при наличии в анамнезе болей в животе ( $r=0,65$  [95% ДИ 0,11—0,88];  $p=0,022$ ). Следует отметить, что эта закономерность проявлялась у пациенток как с сохраненной менструальной функцией, так и в постменопаузе. Наличие в анамнезе абортов или их отсутствие не меняло выявленную зависимость. У пациенток с цистаденомами и РЯ и размерами опухоли  $<10$  см величина корреляционной связи между показателями VEGF и ИЛ-6 составляла  $r=0,62$  [95% ДИ 0,06—0,93] ( $p=0,031$ ). У больных с тем же гистологическим строением и размерами опухоли  $\geq 10$  см наблюдали усиление выявленной зависимости до величины  $r=0,76$  [95% ДИ 0,04—0,96] ( $p=0,031$ ). При исследовании совместных уровней эндостатина и VEGF в сыворотке крови у больных НЯ установили наличие слабой прямой корреляционной зависимости между этими показателями в группах больных цистаденомами, зрелой тератомой и ПНЯ ( $r=0,39$  [95% ДИ 0,19—0,66];  $p=0,04$ ). Достоверную корреляционную зависимость между уровнями VEGF и эндостатина обнаружили у пациенток с цистаденомой яичников и размерами новообразования  $\geq 10$  см ( $r=0,83$  [95% ДИ 0,4—0,95];  $p=0,043$ ), в то же время у больных этой категории с небольшими размерами новообразования ( $<10$  см) такой зависимости не наблюдалось.

Уровни эндостатина были связаны слабой отрицательной недостоверной корреляционной зависимостью с уровнями sFas в группе больных цистаденомами яичников ( $r=-0,48$ ;  $p=0,08$ ). У больных текоматозом яичников эта зависимость была значимой ( $r=-0,97$  [95% ДИ 0,71—0,99];  $p=0,001$ ), в группе пациенток со зрелой тератомой коэффициент корреляции между этими показателями равнялся  $r=-0,65$  ( $p=0,06$ ). При этом данная зависимость у больных в этих группах имела место только при наличии другого сопутствующего гинекологического заболевания. В других группах пациенток эта зависимость отсутствовала, так же как и в группе контроля. Уровни эндостатина были связаны с уровнями FasL отрицательной недостоверной корреляционной зависимостью у больных с кистами яичников при наличии болей в животе ( $r=-0,65$ ;  $p=0,16$ ), а также другого гинекологического заболевания в анамнезе ( $r=-0,45$ ;  $p=0,3$ ), в других группах зависимости между этими показателями не выявлены. У больных цистаденомами, а также злокачественными и пограничными опухолями корреляционная зависимость между уровнями VEGF и Fas отсутствовала. В группе пациенток с кистами яичников с высокими уровнями ИЛ-6 выяви-

ли достоверную положительную зависимость между уровнями sFas и VEGF ( $r=0,78$  [95% ДИ 0,28—0,94];  $p=0,008$ ), в то же время у больных с кистами яичников при низких уровнях ИЛ-6 эта зависимость отсутствовала.

FasL был связан с уровнями VEGF слабой прямой недостоверной корреляционной зависимостью у больных кистами яичников, при этом при наличии у этих пациенток более выраженной ( $r=0,53$ ;  $p=0,25$ ). Обнаружена прямая недостоверная корреляционная зависимость между уровнями ИЛ-6 и FasL у больных с НЯ в общей группе пациенток, имевших аборт в анамнезе ( $r=0,59$ ;  $p=0,096$ ).

У больных цистаденомами яичников в постменопаузе установили обратную недостоверную корреляционную зависимость между уровнями ИЛ-6 и sFas ( $r=-0,42$ ;  $p=0,2$ ).

Обобщая полученные результаты, следует отметить, что в группе контроля выявлена достоверная корреляционная зависимость только между уровнями sFas и возрастом обследованных женщин. В то же время наблюдались новые корреляционные зависимости: между возрастом и уровнями VEGF, ИЛ-6 и эндостатина; между размером новообразования и уровнями VEGF, ИЛ-6, эндостатина, sFas, а также между показателями VEGF и ИЛ-6. При этом выявленные закономерности преимущественно проявлялись у пациенток при наличии абортов, другого гинекологического заболевания в анамнезе и болей в животе. У больных цистаденомами яичников с крупными размерами новообразования наблюдалось одновременное увеличение уровней ИЛ-6, VEGF и эндостатина. Кроме того, у пациенток с цистаденомами яичников с крупными размерами опухоли наблюдали тесную обратную корреляционную зависимость между уровнями ИЛ-6 и длительностью заболевания ( $r=-0,95$  [95% ДИ 0,56—0,99];  $p=0,012$ ), при размере опухоли <10 см у больных данной группы эта корреляционная зависимость отсутствовала. Эти данные, вероятно, свидетельствуют о повышении уровня ИЛ-6 у больных цистаденомой яичников только при быстром росте новообразования и о продукции ряда цитокинов клетками опухоли.

Для выявления общей структуры связей некоторых клинических признаков заболевания (максимальный размер первичной опухоли, число родов и абортов в анамнезе, длительность и стадия заболевания) с уровнями биохимических показателей (ИЛ-6, VEGF, sFas, FasL, эндостатин), определенных в сыворотке крови, проводили факторный анализ.

В группе больных с ЗНЯ были отобраны 2 фактора. Процент объясняемой общей дисперсии первым фактором был высоким — 42,5. Наиболь-

шую коррелированность с первым общим фактором проявили следующие признаки: возраст, число абортов, стадия заболевания (показатели T, N, M); уровни ИЛ-6 и VEGF. Величина их факторных нагрузок равнялась 0,9, 0,86, 0,8, 0,7 и 0,7 соответственно. Наибольшую связанность со вторым общим фактором имели такие признаки, как максимальный размер новообразования и уровни FasL и sFas (величины нагрузок этих признаков составили 0,79, -0,92 и 0,7 соответственно). Доля общей дисперсии, объясненной вторым фактором, равнялась 24,3%. Проведенный анализ главных компонент показал, что наиболее характерной особенностью больных с ЗНЯ был рост уровней VEGF и ИЛ-6 в поздних стадиях заболевания, у пациенток более старшего возраста и с большим числом абортов в анамнезе. Другой особенностью было изменение уровней FasL и sFas с ростом максимального размера новообразования.

Для больных цистаденомами яичников число абортов в анамнезе и уровни эндостатина имели наибольшие нагрузки по первому фактору (0,82 и 0,8 соответственно). Этот фактор объяснял 36,8% наблюдаемой общей дисперсии. Наибольшие величины факторных нагрузок по второму фактору были у признаков уровни VEGF и длительность заболевания (0,84 и 0,88 соответственно). На долю второго фактора приходилось 20,4% наблюдаемой общей дисперсии. Наибольшую коррелированность с третьим общим фактором (12,5% наблюдаемой общей дисперсии) отметили у признака уровни sFas. Следовательно, эту группу больных характеризовало главным образом повышение уровней эндостатина с увеличением числа абортов в анамнезе и, в меньшей степени, рост уровней VEGF с ростом длительности заболевания.

У больных зрелой тератомой яичников возраст пациенток, длительность заболевания и уровни эндостатина имели сильную коррелированность с первым общим фактором (43,1% общей дисперсии). Уровни sFas, FasL и число абортов характеризовались высокими значениями нагрузок по второму фактору (26,5% общей дисперсии). Следовательно, у этих больных в большей степени отмечен рост уровней эндостатина с увеличением возраста пациенток и длительности заболевания и изменения уровней sFas, FasL с увеличением числа абортов в анамнезе.

Для больных с кистами яичников были вычислены 4 общих фактора, объясняющих 59,1% наблюдаемой дисперсии. При этом первый главный фактор объяснял только 22,8% общей дисперсии. Уровни эндостатина и число абортов имели высокие значения нагрузок по первому фактору (0,76 и 0,82 соответственно). Второй фактор объяснял 17% общей дисперсии. Наибольшую коррели-

лированность с ним проявили такие признаки, как уровни VEGF (-0,8) и возраст (-0,65). Остальные вычисленные факторы не приведены нами вследствие малых величин объясненной ими дисперсии. Следовательно, для больных с кистами яичников общие закономерности (из перечисленных признаков) не были выражены.

Группы с другими гистологическими диагнозами не были проанализированы многофакторными методами вследствие малочисленности наблюдений в них.

В группе контроля (20 практически здоровых женщин) посредством метода факторного анализа изучали указанные биохимические показатели и возраст обследованных женщин. В результате проведенных расчетов были выделены 2 главных фактора. При этом на долю первого общего фактора приходилось около половины (43,4%) общей дисперсии, наибольшая коррелированность с первым фактором наблюдалась у признаков sFas и возраст (0,95 и 0,94 соответственно). Коэффициенты коррелированности со вторым фактором таких признаков, как уровни ИЛ-6 и эндостатина, составили 0,86 и -0,86 соответственно. На долю второго общего фактора приходилось 25,7% наблюдаемой общей дисперсии.

Следовательно, рост VEGF и особенно ИЛ-6 был характерен для больных ЗНЯ, тогда как у большинства пациенток с другими гистологическими вариантами опухолей чаще отмечалось нарастание уровней эндостатина с увеличением числа абортотв. В то же время наиболее характерной особенностью женщин из группы контроля был рост показателя sFas с увеличением возраста и рост эндостатина при уменьшении ИЛ-6.

С целью выяснения диагностической способности указанных биохимических показателей, определенных в сыворотке крови, проведен дискриминантный анализ. Вначале рассчитывали дискриминантную модель по биохимическим показателям для 2 групп (ДНЯ и ЗНЯ). Дискриминантным анализом из 5 биохимических показателей были выбраны только уровни VEGF. Качество

распознавания по уровню этого показателя составило 78,3% для больных с ДНЯ и 63,6% — с ЗНЯ, общее распознавание — 76,3% ( $p$  модели=0,0002). Затем в анализ были добавлены клинические признаки заболевания: возраст, размер новообразования, длительность заболевания, число родов, абортотв и наличие другого сопутствующего гинекологического заболевания в анамнезе, состояние репродуктивной функции и длительность постменопаузы. Наилучшее решающее правило получено с использованием таких признаков, как максимальный размер новообразования в сантиметрах ( $p=0,0019$ ), уровни VEGF в сыворотке крови ( $p=0,02$ ), возраст пациентки ( $p=0,075$ ), уровни ИЛ-6 в сыворотке крови ( $p=0,08$ ). Качество распознавания (оценено методом скользящей проверки) составило 89,2% в группе больных с ДНЯ и 77,8% — в группе ЗНЯ. Общее число правильных распознаваний равнялось 87,8%. Уравнения дискриминантной функции для этих групп:

$$W_{\text{дня}} = \text{размер} \times 0,54145 + \text{VEGF} \times 0,00114 + \text{возраст} \times 0,1661 - \text{ИЛ-6} \times 0,0816 - 6,40488;$$

$$W_{\text{зня}} = \text{размер} \times 0,9213 + \text{VEGF} \times 0,0058 + \text{возраст} \times 0,1135 + \text{ИЛ-6} \times 0,2086 - 10,9562.$$

Таким образом, изучение уровней молекулярно-биологических факторов показало, что лишь в группе зрелых тератом имеются минимальные отклонения, допускающие выполнение органосберегающих объемов операций у всех пациенток репродуктивного возраста. Простые кисты также не отличаются агрессивностью и вряд ли являются источником малигнизации. Однако параовариальные кисты, текоматоз по своим патобиохимическим свойствам находятся ближе к опухолям. Следовательно, у больных с ПНЯ репродуктивного возраста допустимо проведение органосохраняющих операций при условии низких уровней VEGF и ИЛ-6. С возрастом потенциал малигнизации опухолей яичников нарастает. Подтверждаются предположения о взаимосвязи механизмов, регулирующих, с одной стороны, активность иммунной системы, с другой — прогрессирование опухолевого процесса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. СПб.: Фолиант, 2004.
2. Комарова Л.Е. Скрининговые программы и их роль в профилактике и ранней диагностике рака. Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 1993.
3. Высоцкий М.М. Молекулярно-биологические факторы в патогенезе опухолей яичников и их роль в выборе объема операции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2006.
4. Полушкина И.Н., Степанова Е.В., Дбар Ж.Н. Молекулярно-биологические маркеры, характеризующие апоптоз, пролиферацию и ангиогенез при раке яичников. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2004;(4): 60—4.
5. Герштейн Е.С., Щербаков А.М., Алиева С.К. и др. Фактор роста эндотелия сосудов в опухолях и сыворотке крови больных раком молочной железы. Бюлл экспер биол 2003;135(1):99—102.
6. Черноглазова Е.В., Дбар Ж.Н., Степанова Е.В. Молекулярные механизмы опухолевого неопластического ангиогенеза. Успехи совр биол 2004;124(5):480—8.
7. Барышников А.Ю., Степанова Е.В., Личиницер М.Р. Оценка ангиогенеза опухолей. Успехи совр биол 2000;120(6):599—604.
8. Абраменко И.В., Фильченков А.А. Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогноза и оптимизации схем терапии. Вopr онкол 2003;49(1):21—30.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ В МНОГОКОМПОНЕНТНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ И РЕЦИДИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Л.Н. Шевченко, В.А. Титова, Ю.М. Крейнина, А.Н. Шипилова

ФГУ РНЦР Росмедтехнологий, Москва

### EXPERIENCE IN USING LOCAL LASER HYPERTHERMIA IN MULTIMODALITY TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED AND RECURRENT GYNECOLOGICAL TUMORS

L.N. Shevchenko, V.A. Titova, Yu.M. Kreynina, A.N. Shipilova

Russian Roentgenoradiology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

*To increase tumor sensitivity to specific exposure, by minimizing damage to intact tissues is an urgent task in therapy for gynecological cancer at any site. Laser-induced hyperthermia (LIHT) is a very promising effective, safety, and cost-effective technique for modifying a tumor response for various modalities of multimodality treatment for gynecological cancer, including for the effective therapy for locally advanced tumors and recurrences which are resistant to traditional interventions.*

*The advantages of LIHT are firstly that it is able to regulate temperature and heating depth and volume in the real-time mode, by changing the parameters of laser irradiation (wave length, power, exposure) from the data of direct thermometry used during a procedure.*

**Kew words:** locally advanced GYN cancer, recurrent tumors, radiotherapy, multimodality treatment

Несмотря на очевидные успехи, достигнутые за последние десятилетия в лечении злокачественных опухолей женской половой сферы, позволяющие добиваться стойкого излечения и высокого качества жизни значительного числа женщин, улучшение результатов первичного и повторного лечения путем расширения терапевтического интервала — повышения чувствительности опухоли к специфическому воздействию с минимизацией повреждения здоровых тканей — является актуальной задачей в терапии гинекологического рака любой локализации [1—5].

Попытки использования повышенной температуры — гипертермии (ГТ) в качестве модификатора опухолевого ответа насчитывают не одно десятилетие, с применением как локальной ГТ, подразумевающей селективный нагрев до 43—44°C собственно ткани опухоли, так и общей ГТ, предполагающей нагрев до 41,5—42°C всего тела больного или его части [2, 6—9]. За последние 3 десятилетия в клиниках почти 30 стран мира более чем у 25 тыс. больных злокачественными новообразованиями всех локализаций применяли различные виды ГТ в комбинации с традиционными методами — химио- (ХТ) и/или лучевой терапией (ЛТ), что способствовало повышению в среднем в 1,5—2 раза частоты полной резорбции первичного очага и в 2—2,5 раза — показателей 5-летней выживаемости, в первую очередь при опухолях, плохо поддающихся традиционному лечению [7—19]. Большинство исследователей отмечается универсальность модификатора: при нагреве до 39—40°C ГТ приводит к усилению кровотока, тем самым улуч-

шая оксигенацию опухоли и ее чувствительность к лучевому и цитостатическому воздействию; если в опухоли достигается температура 42—47°C, можно рассчитывать на ингибицию репарации за счет полной или частичной блокады восстановления сублетальных и потенциально летальных повреждений [6, 7, 11]. Синергический противоопухолевый эффект при сочетанном применении ГТ и ЛТ связывается рядом исследователей с индукцией апоптоза по пути, опосредуемому продуктами гена *bax* [8, 9, 11, 20]. R.D. Issels [13] отмечает роль белков теплового шока (БТШ) в усилении противоопухолевого ответа, в частности их участие в иммунных реакциях организма и значение в клинических эффектах ГТ. На сегодняшний день индукцию экспрессии БТШ рассматривают в качестве нового подхода к созданию методов прямой активации иммунной системы и расширению показаний для клинического применения ГТ.

Особый интерес представляют работы авторов, использовавших как интерстициальную (внутриканевую), так и регионарную локальную ГТ в сочетании с химиолучевым лечением при местнораспространенном и метастатическом раке тазовых органов, в том числе прямой кишки и предстательной железы [7, 8, 11, 12, 14], с полной регрессией первичной опухоли у 40% больных, метастатических лимфатических узлов — у 25%. Опыт интересен не только с точки зрения использования нескольких вариантов локальной ГТ, но и локализацией первичной опухоли, поскольку равномерное прогревание с поддержанием постоянства выбранного температурного режима глубоко залегающих

злокачественных новообразований с минимальным тепловым повреждением тканей, окружающих опухоль, является по сей день основным фактором, лимитирующим включение ГТ в спектр средств стандартизированной противоопухолевой терапии.

Опухоли женских половых органов основных локализаций — это опухоли, окруженные тканями с преимущественно низкой толерантностью ко всем видам физических воздействий (слизистая оболочка мочевого пузыря, прямой и сигмовидной кишки, сосудистые и нервные сплетения), реакция со стороны которых рано приводит к клинически значимым нарушениям состояния больных. Сочетание ГТ с ЛТ в этих условиях представляет особый риск развития тяжелых повреждений, что объясняет относительно небольшой мировой и отечественный опыт применения ГТ в лечении гинекологического рака. Однако и имеющиеся наблюдения при местно-распространенных процессах и рецидивах злокачественных опухолей представляются обнадеживающими, с двукратным улучшением непосредственных результатов и локального контроля [5, 8, 10, 12, 20, 21].

Наибольшее распространение в мире получила радиочастотная ГТ, использующая радиоволны различных диапазонов для интерстициальной и регионарной ГТ [7, 9, 11, 12, 15, 17, 21]. Анализируя опыт отечественных и зарубежных исследователей в этой области, мы приходим к выводу, что к основным недостаткам радиоволновой ГТ можно отнести: трудность щажения окружающих опухоль тканей при регионарном варианте нагрева, что приобретает особую значимость в сочетании ГТ с ЛТ; несовершенство контроля температур, постоянства и равномерности нагрева; все осложнения, связанные с обязательной интродукцией излучателей и термодатчиков; сложные системы охлаждения кожных покровов, прилежащих к поверхности радиоизлучателей; вредные условия труда медицинского персонала.

Бурное развитие в последние годы лазерных технологий, широкое внедрение в техническую и медицинскую практику полупроводниковых диодных лазерных установок, отличающихся компактностью, широким диапазоном и контролируемой выходной мощностью излучения, технологической доступностью и экономической рентабель-

ностью производства, открывает принципиально новые перспективы для ГТ. Преимущества лазериндуцированной ГТ (ЛИГТ) заключаются в первую очередь в возможности регулировки температуры, глубины и равномерности прогрева в режиме реального времени посредством изменения параметров лазерного излучения (длина волны, мощность, экспозиция) в ходе процедуры на основании данных прямой термометрии [14, 22].

Разработка технологии и оценка непосредственных результатов применения локальной ЛИГТ в многокомпонентном лечении местно-распространенных и рецидивных опухолей женской репродуктивной системы явились задачами настоящего исследования.

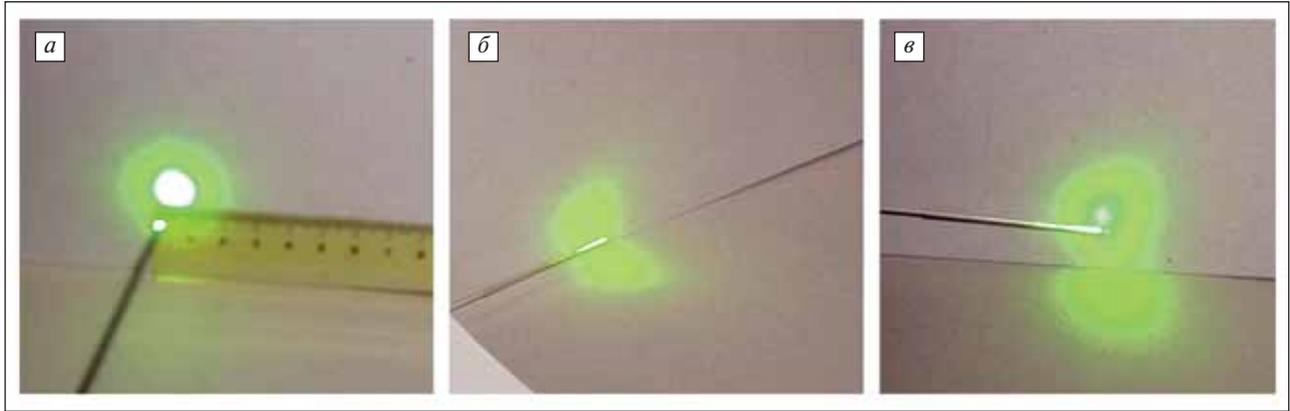
### Материалы и методы

В исследование были включены 87 женщин в возрасте от 23 до 84 лет (средний возраст —  $53 \pm 4$  года) с верифицированными злокачественными опухолями гениталий, из них рак шейки матки диагностирован у 66 (76%), тела матки с метастазами во влагалище — у 7 (8%), вульвы — у 5 (5,7%), влагалища — у 7 (8%), яичников — у 2 (2,3%) пациенток. Морфологически у 85% больных обнаруживался плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки, у 9% — аденокарцинома, у 3% — железисто-плоскоклеточный рак и по 1,5% — цистаденома и карциносаркома. ЛИГТ применена в ходе первичного лечения у 63 (72,4%) больных местно-распространенным гинекологическим раком с объемом первичной опухоли  $>50 \text{ см}^3$ ,  $>100 \text{ см}^3$  — у 33 (37,9%), у 24 (27,6%) пациенток ЛИГТ применялась в ходе повторного специального лечения по поводу рецидивов гинекологического рака, резистентных к предшествовавшей ЛТ и цитостатической терапии. ЛИГТ включалась в курс сочетанной ЛТ у 45 (51,2%) больных, химиолучевого лечения — у 34 (39,5%), комбинированного — 4 (4,65%), комплексного — 4 (4,65%). Всего проведено 385 (в среднем 4—5 на курс лечения) сеансов ЛИГТ на компактной лазерной установке с использованием полупроводникового лазера с диодной накачкой, на длине волны 1,06 нм, в режиме постоянного тока с мощностью в диапазоне от 1 до 10 Вт.

ЛИГТ проводилась непосредственно перед сеансом высокоэнергетической внутрисполостной γ-

### Выбор типа световода в зависимости от вида и локализации опухолевого процесса

Вид световода	Локализация опухолевого процесса
Торцевой	Экзофитная и эндофитная формы рака шейки матки, подкожные метастазы и прикультевые рецидивы рака яичника, опухоли вульвы, экзофитные формы рака прямой кишки
Диффузный цилиндрический	Эндофитная форма рака шейки матки, рак прямой кишки, метастатическое поражение прямой кишки при раке яичников
С боковым выводом излучения типа «side fiber»	Метастазы в нижнюю треть влагалища, рак вульвы, рак влагалища, опухоли и метастатическое поражение нижеампулярного отдела прямой кишки



**Рис. 1.** Выбор типа световода в зависимости от вида и локализации опухолевого процесса: а — торцевой световод; б — цилиндрический диффузный; в — световод с боковым выводом излучения

терапии с использованием изотопов  $^{60}\text{Co}$  (АГАТ-ВУ) и  $^{192}\text{Ir}$  (Микроселектрон HDR) после индивидуального планирования сеанса на основании количественной оценки параметров опухолевого очага (2D—3D-ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная томография/магнитно-резонансная томография), разовая очаговая доза (РОД) 5—6 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) эквивалентна 40—50 Гр по 90—100% изодозному контуру. Использовались 3 варианта световодов: торцевой, боковой и диффузный цилиндрический (рис. 1), выбор определялся характером и локализацией опухолевого поражения.

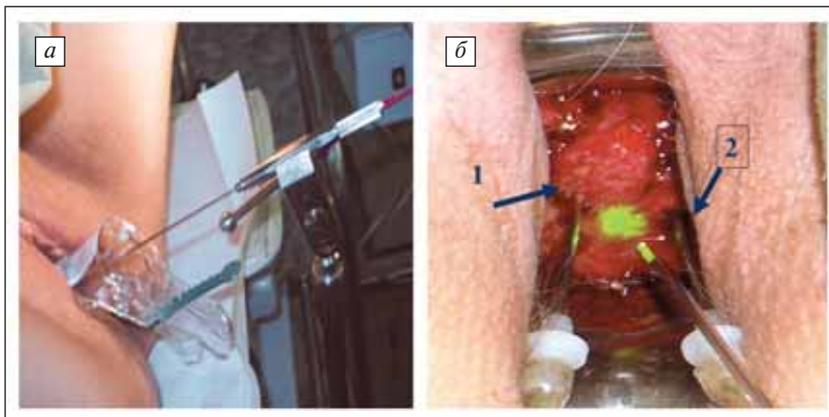
### Методика

Для проведения сеанса ГТ (рис. 2) при гинекологических опухолях необходимо наличие собранного прибора с соответствующим световодом, стерильных термодатчиков, защитных очков, бланка для записи значений мощности, температуры и реакции пациентки (при наличии программы компьютерной регистрации и обработки данных — не требуется). Определялась предполагаемая площадь и характер прогрева, в зависимости от этих параметров использовались торцевой, боковой или диффузный световоды. После установки и фиксации

световода под контролем видимого лазера-«пилота» устанавливали термодатчики в игле-проводнике, по одному в центре и крае светового пятна, затем определяли начальную мощность излучения с учетом плотности мощности на ткани  $V=3 \text{ Вт/см}^2$ .

При использовании цилиндрического диффузного световода сначала производили зондирование цервикального канала, затем в специальной игле-проводнике световод вводили интрацервикально, после чего иглу аккуратно извлекали из цервикального канала. Регистрировали начальную температуру в тканях опухоли, окружающих тканях шейки матки, на задней стенке мочевого пузыря, передней стенке прямой кишки, после чего ассистентом выставлялись на приборе начальная мощность и время прогрева. Впоследствии им же фиксировались температура во всех точках измерения, мощность и реакция пациентки каждые 30 с—1 мин в течение всего сеанса ГТ. При наличии программного обеспечения для автоматической компьютерной обработки данных и их регистрации все параметры, кроме реакции больной, регистрируются автоматически.

Необходим текущий визуальный контроль за положением светового пятна и термодатчиков во время сеанса, так как при движении пациента и ненадежной фиксации их местоположение может меняться, что повлечет за собой смещение зоны прогрева, перегрев окружающих тканей и поломку наконечника световода. При кровоточивости тканей необходимо аккуратно сушить поверхность, поскольку наличие жидкости увеличивает время нагревания тканей и делает измерение температуры недостоверным. Для проведения гемостаза, после визуализации источника кровотечения, «пилот» наводили на данный участок, диаметр светового пят-



**Рис. 2.** Методика локальной ЛИГТ: а — визуализация опухоли и фиксация световода; б — фиксация термодатчиков (1, 2) и подготовка к сеансу ЛИГТ

на — не более 1,5—2 см, начальная мощность излучения 6—8 Вт. По рекомендации врача ассистент ступенчато прибавляет мощность до достижения стабильной температуры 41—43°C, после чего для поддержания температуры в заданном коридоре на протяжении сеанса мощность может динамически изменяться, повышаясь или понижаясь (рис. 3) При наличии у пациента жалоб на болевые ощущения, чувство жжения врач проверяет положение световода, светового пятна, термодатчиков и одновременно подает команду ассистенту на снижение мощности. После купирования симптомов сеанс продолжают. Усиление симптомов является основанием для прекращения сеанса ГТ. После окончания сеанса врач приступает к проведению сеанса внутрисполостной  $\gamma$ -терапии без снижения значений РОД.

При больших экзофитных опухолях поверхность сначала обрабатывается при помощи торцевого световода, при диаметре опухолевой поверхности до 4 см целесообразно использование цилиндрического диффузного световода. При эндофитных опухолях с небольшим объемом целесообразно проводить все сеансы диффузным световодом с интрацервикальным его расположением (рис. 4).

При опухолях вульвы для обезболивания процедуры введения термодатчиков поверхность опухоли обрабатывается спреем, содержащим лидокаин. В зависимости от расположения опухоли используются торцевой или боковой световоды. При размере опухоли до 4—5 см вся поверхность обрабатывается за один сеанс, при диаметре опухоли в наибольшем измерении  $>5$  см рациональнее делить ее на квадранты и обрабатывать их последо-

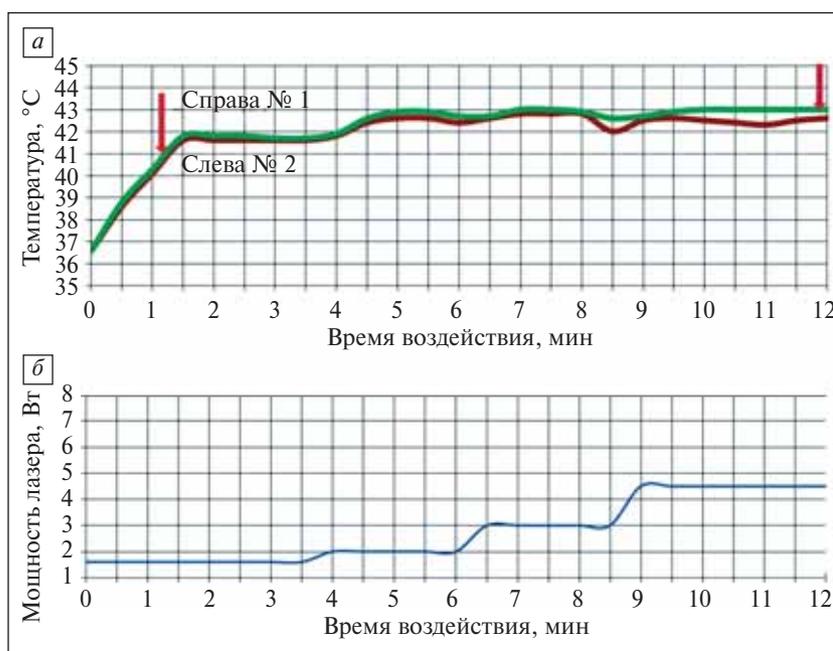


Рис. 3. Регистрация температурной кривой (а) и мощности лазерного излучения (б)

вательно, по одному за сеанс (рис. 5, 6). Мощность — 2 Вт/см<sup>2</sup>, длительность сеанса — 10 мин после достижения температуры 41—42°C. После сеанса ЛИГТ при расположении опухоли, доступном для адекватного контактного облучения, назначается внутрисполостная или аппликационная  $\gamma$ -терапия, в иных случаях сеанс завершается проведением дистанционного облучения с вульварного поля, РОД 3 Гр на основании опухоли.

При метастатическом поражении нижней трети влагалища, раке влагалища, как правило, используется боковой (реже диффузный) световод, термодатчики вводятся в игле-проводнике (один — в центр опухоли, другой — по краю светового пятна) на глубину 1 см, фиксируются, после чего проводник извлекают. Включают рабочий режим: начальная мощность излучения с учетом плотности мощности на ткани  $W=1-1,5$  Вт/см<sup>2</sup>. Длительность сеанса — 10 мин после достижения

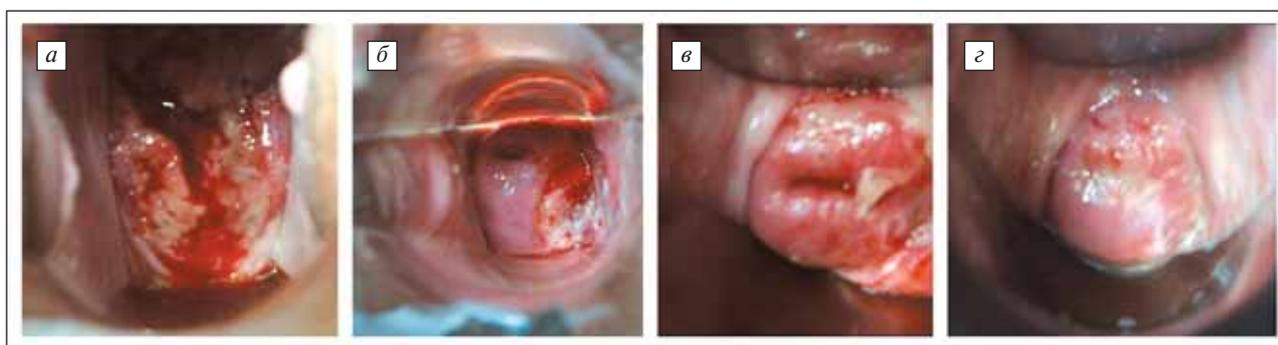
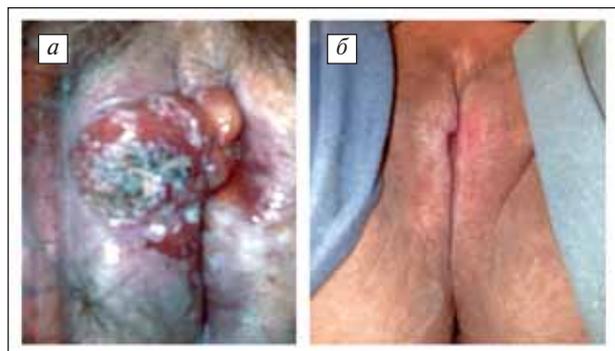
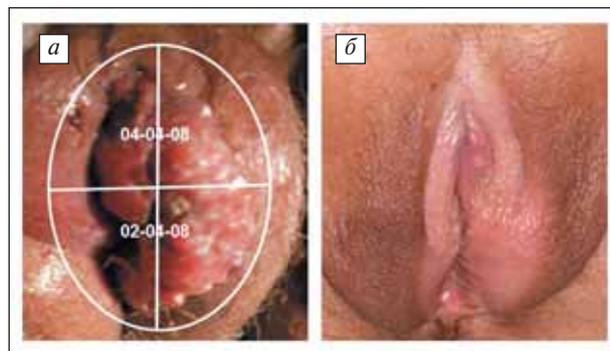


Рис. 4. Сочетанная ЛТ рака шейки матки ПИВ стадии (Т3bNхM0) в условиях локальной ЛИГТ: а — РОД 0 Гр, объем опухоли — 31 см<sup>3</sup>; б — ЛИГТ № 1—2 — торцевой световод, РОД 10 Гр, объем опухоли — 22 см<sup>3</sup>; в — РОД 2 Гр, объем опухоли — 18 см<sup>3</sup>; г — ЛИГТ № 3—6 — диффузный световод, РОД 61 Гр, объем опухоли — 7 см<sup>3</sup>



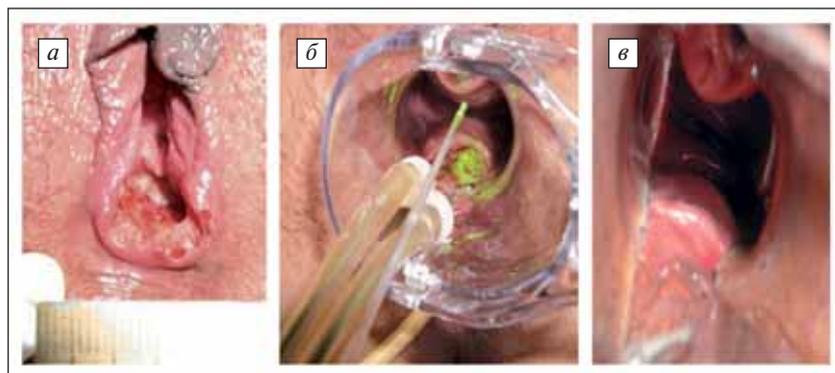
**Рис. 5.** Сочетанная ЛТ местно-распространенного рака вульвы III степени (T3N1M0) в условиях ЛИГТ при наибольшем размере первичной опухоли до 4 см с прогревом всей площади опухоли за один сеанс: а — до лечения; б — после окончания лечения, СОД 52 Гр, ЛИГТ № 6



**Рис. 6.** Сочетанная ЛТ местно-распространенного рака вульвы III степени (T3N0M0) при наибольшем размере первичной опухоли >4 см: поквартантная методика ЛИГТ: а — до лечения, ГТ № 1–2; б — через 4 нед после окончания лечения

температуры 41–43°C (рис. 7). После процедуры проводится сеанс внутрисполостной  $\gamma$ -терапии с применением вагинального аппликатора, РОД 3–5 Гр на глубине 0,5 см по всей влагалищной трубке с локальным увеличением РОД и СОД по границам образования во влагалище (по принципу одномоментного буста), до РОД 4–5 Гр на основании опухоли. Таким образом, суммарные дозы на всю влагалищную трубку составляют 20–30 Гр при увеличении на 10–20 Гр дозы в опухоли.

Переносимость сеансов ГТ в целом была хорошая, практически все больные отмечали чувство тепла внизу живота. Только у 1 пациентки возникло чувство жжения внизу живота, у 2 — слабо-выраженные болевые ощущения. Острых токсических реакций в процессе лечения в условиях ЛИГТ не зафиксировано. Нами отмечено более раннее, в среднем на 7–10 дней по сравнению с монорадикотерапией, возникновение пленчатого эпителиита I–II степени на слизистых оболочках шейки матки, влагалища, вульвы, однако сроки его появления напрямую коррелировали с темпами регрессии опухоли, без тенденции к усугублению степени повреждения в ходе дальнейшего лечения.



**Рис. 7.** ЛТ рака влагалища II степени в условиях ЛИГТ: а — до лечения, объем опухоли 6 см<sup>3</sup>; б — сеанс ЛИГТ, световод side fiber; в — после лечения, полная регрессия

Включение ЛИГТ в схемы многокомпонентного лечения с применением цитостатиков также не привело к изменению структуры, степени тяжести, выраженности и течения местных и общих токсических проявлений.

### Результаты

Характерным для облучения в условиях ЛИГТ было ускорение темпов регрессии опухоли во всех случаях. Так, например, при проведении традиционной сочетанной ЛТ по поводу местно-распространенного плоскоклеточного рака шейки матки с объемом первичной опухоли >50 см<sup>3</sup> (в среднем 89,6±8,3 см<sup>3</sup>) подведение СОД 40 Гр за 4 нед привело к уменьшению объема опухоли в 1,4–1,8 раза, в то время как при сочетании с ГТ этот же показатель уже через 2 нед на дозе <30 Гр составлял 3–23 раза при экзофитных и смешанных формах роста опухоли, 1,7–2 раза — при эндофитных, что существенно улучшало условия облучения, позволяло снизить дозовую нагрузку на критические органы благодаря соответствующему уменьшению «терапевтического объема» при внутрисполостной ЛТ (рис. 8).

Динамическое определение площади и объема визуализируемых очагов при облучении в условиях ЛИГТ при сопоставлении с очаговыми дозами показало, что у 85% больных после подведения СОД 10 Гр зарегистрировано уменьшение объема опухолей не менее чем в 1,4 раза; СОД 20 Гр — не менее чем в 1,9 раза и СОД 60 Гр — не менее чем в 4,4 раза.

Общая частота опухолевого ответа в исследуемой группе больных составила 98%, полная регрессия (ПР) опухоли непосредственно после окончания лечения достигнута у 38 (44%), частичная (ЧР) — у 47 (54%) боль-

ных. Анализ результатов в зависимости от локализации опухоли показал, что при раке шейки матки ПР достигнута у 29 (44%), в том числе у 22 (33%) пациенток в рамках первичного лечения, у 7 (10,6%) — при терапии локальных рецидивов; ЧР зафиксирована у 35 (53%) леченых: у 31 (47%) — при первичном лечении, у 4 (6%) — при терапии локальных рецидивов. При лечении в условиях ЛИГТ опухолевых образований вульвы и влагалища ПР зарегистрирована у 9 (42,8%), ЧР — у 12 (57,1%) пациенток, в том числе при первичном плоскоклеточном раке влагалища частота ПР 57%, ЧР — 43%, при раке вульвы ПР 40%, ЧР — 60%. При метастазах аденокарциномы (рака тела матки, рака яичников) во влагалище ПР 33,3%, ЧР — 66,7%. В 94% случаев на момент окончания лечения в опухоли регистрировался терапевтический патоморфоз III—IV степени.

### Выводы

Согласно полученным нами данным, ЛИГТ — крайне перспективный по эффективности, безопасности и рентабельности способ модификации опухолевого ответа для различных вариантов многокомпонентного лечения гинекологического рака, в том числе для эффективной терапии местно-распространенных форм опухолей

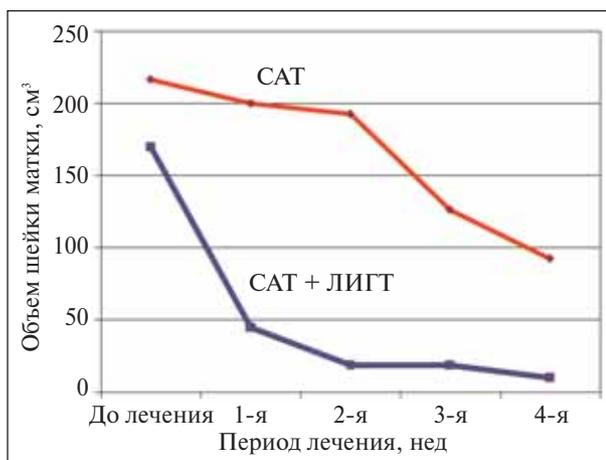


Рис. 8. Сравнительный анализ динамики объемов опухоли при ЛТ в отсутствие модификатора и в условиях ЛИГТ. САТ — циклофосфан, доксорубицин, 5-фторурацил

и рецидивов, резистентных к традиционным видам воздействий. Совершенствование аппаратного обеспечения и дальнейшее развитие медицинских технологий позволит расширить диапазон применения ЛИГТ и со временем включить этот метод в стандарты лечения злокачественных опухолей различной локализации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17:3—98.
2. Избранные лекции по клинической онкологии. Под ред. акад. РАМН В.И. Чисова, проф. С.Л. Дарьяловой. М., 2000. с. 130—1.
3. Титова В.А., Харченко Н.В., Столярова И.В. Автоматизированная лучевая терапия злокачественных опухолей женской половой системы. М.: Медицина, 2006.
4. Мардынский Ю.С., Титова В.А., Крикунова Л.И. Рак эндометрия: клиника, диагностика, лучевое и комплексное лечение. Обнинск, 2002.
5. Van der Zee J., Kleynen C.E., Nuyttens J.J., Ansink A.C. Hyperthermia to improve results in vaginal cancer. Radiother Oncol 2008;88(2):286—7.
6. Александров Н.Н., Савченко Н.Е., Фрадкин С.З. Применение гипертермии при лечении злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1980. с. 5—98.
7. Ткачев С.И. Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местно-распространенных новообразований. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1994.
8. Schem B.C., Dahl O., Dalene R., Mella O. Status of clinical hyperthermia. Acta Oncol 1999;38(7):863—73.
9. Van der Zee J. Опыт клинического применения гипертермии в Голландии. Lancet 2000;355:1119—25.
10. Крикунова Л.И., Гусева Л.И., Карпицкая В.С. Роль гипертермии в лучевом лечении рака эндометрия. Материалы конференции «Гипертермия в онкологии». Минск, 1990. с. 71—2.
11. Курпешев О.К., Мардынский Ю.С., Бердов Б.А. и др. Термолучевая терапия злокачественных опухолей. Методические рекомендации, 2-е изд. М., 2003.
12. Franckena M., Lutgens L.C., Van der Zee J. et al. Radiotherapy and hyperthermia for treatment of primary locally advanced cervix cancer: results in 378 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;15:2813—18.
13. Issels R.D., Abdel-Rahman S., Wendtner C.-M. et al. Neoadjuvant chemotherapy combined with regional hyperthermia for locally advanced primary or recurrent high-risk adult soft-tissue sarcomas: long-term results of a phase II study. Eur J Cancer 2001;37:1599—608.
14. Lappa A.V., Privalov V.A., Seliverstov O.V. et al. Percutaneous laser-induced thermotherapy of nodular goiter. Khirurgiia 2001;4:10—3.
15. Romano M., Maluta S., Dall'Oglio S. et al. Conformal radiotherapy plus local hyperthermia in patients affected by locally advanced high risk prostate cancer: preliminary results of a prospective phase II study. Int J Hyperthermia 2007;23(5):451—6.
16. Schem B.C., Wiedemann G., Mella O. et al. Hyperthermia improves local tumour control in locally advanced breast cancer. Klin Wochenschr 1988;66(20):1034—8.
17. Schlemmer M., Wendtner C.M., Issels R.D. Ifosfamide with regional hyperthermia in soft-tissue sarcomas. J Oncology 2003;65(2):76—9.
18. Wessalowski R., Schneider D.T., Mils O. et al. An approach for cure: PEI-chemotherapy and regional deep hyperthermia in children and adolescents with unresectable malignant tumors. Klin Padiatr 2003;215(6):303—9.
19. Wessalowski R., Kruck H., Pape H. et al. Hyperthermia for the treatment of patients with malignant germ cell tumors: a phase I/II study in ten children and adolescents with recurrent or refractory tumors. Cancer 1998;82(4):793—800.
20. Tanaka Y. Уровень экспрессии онкобелков как прогностический маркер ответа на лучевую терапию или на лучевую терапию с гипертермией при лечении рака шейки матки. Экспериментальная онкология 2000;22:52—9.
21. Крикунова Л.И. Сочетанная лучевая и комбинированная терапия рака эндометрия. Дис. ... докт. мед. наук. Обнинск, 1999. с. 70—6.
22. Shen Y., Liu P., Zhang A., Xu L.X. Study on tumor microvasculature damage induced by alternate cooling and heating. Ann Biomed Eng 2008;36(8):1409—19.

## МЕТОДИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО, КОМБИНИРОВАННОГО И ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Л.Т. Мамедова, В.В. Кузнецов, Э.К. Танривердиева

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

SURGERY, RADIOTHERAPY AND COMPLEX TREATMENTS OF OLD WOMEN WITH CERVICAL CANCER

L.T. Mamedova, V.V. Kuznetsov, E.K. Tanriverdieva

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

*More than 50% of all cancers are known to occur in women above 60 years of age. It is difficult to choose a method for their treatment. Fifty hundred and ten women with Stages I—III cervical cancer who had been treated with surgery, radiotherapy and complex treatments were followed up.*

**Key words:** cancer, cervix, age

### Введение

Известно, что значительную часть больных злокачественными опухолями вообще и раком гениталий, в частности, составляют лица пожилого возраста.

По материалам онкологической службы г. Москвы среди лиц в возрасте 60 лет и старше ежегодно регистрируется свыше 24 тыс. больных с впервые выявленным диагнозом «злокачественная опухоль». В 1997 и 2004 гг. пик заболеваемости злокачественными новообразованиями всех локализаций пришелся на возрастную группу 65—70 [1—4].

В структуре онкологических заболеваний у женщин рак шейки матки (РШМ) занимает 4-е место после рака желудка, органов дыхания и кожи, а в структуре онкогинекологических заболеваний, несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении, имеет наибольший удельный вес — до 50% и занимает в России 1-е место [5—7].

В настоящее время на страницах отечественной и зарубежной печати обсуждается вопрос о возможностях лечения больных РШМ пожилого и старческого возраста, что и явилось основанием для проведения настоящей работы [8—10].

### Материалы и методы

Материалом для исследования послужили ретроспективные и проспективные данные 510 больных первичным гистологически верифицированным РШМ I, II и III клинических стадий в возрасте от 21 года до 80 лет, получивших хирургическое, лучевое и комбинированное лечение в хирургическом отделении онкогинекологии Научно-исследовательского института клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 1990—1995 и 1999—2000 гг.

Все пациентки были разделены на 2 группы. В основную группу вошли больные РШМ пожилого (60—74 года) и старческого (75 лет и старше)

возраста, в контрольную группу — молодого (18—45 лет) возраста. Средний возраст пациенток в основной группе составил  $65 \pm 0,3$  года, в контрольной  $38 \pm 0,4$  года. Из 510 больных 251 (49,2%) находилась в возрастной группе 18—45 лет, 259 (61,6%) — 60 лет и старше.

Стадию заболевания определяли в соответствии с международными классификациями FIGO и TNM (1997) на основании бимануального ректовагинального и морфологического исследования, цисто-, ректоскопии, ультразвуковой сонографии, рентгенологического исследования и компьютерной томографии. Окончательное стадирование проводилось на основе гистологического исследования послеоперационных препаратов, что в ряде случаев повлекло за собой изменение клинической стадии заболевания.

В результате из 510 пациенток у 170 (33,4%) была установлена I клиническая стадия заболевания, при этом в 36 (7,2%) наблюдениях выявлен микроинвазивный РШМ (стадия Ia). II клиническая стадия диагностирована у 210 (41,2%) больных, III — у 130 (25,4%).

В основной группе ( $n=259$ ) I стадия РШМ установлена у 83 (32,1%), II — у 110 (42,5%) и III — у 64 (25,5%) пациенток, в контрольной ( $n=251$ ) — у 87 (34,7%), 100 (39,8%) и 64 (25,5%) соответственно.

Таким образом, как в основной группе, так и в группе сравнения наибольшее число составили пациентки со II стадией заболевания (42,5 и 39,8% соответственно).

Всем больным в зависимости от стадии заболевания и наличия или отсутствия сопутствующей экстрагенитальной патологии проведено хирургическое, лучевое или комбинированное лечение.

Из 510 пациенток только хирургическое лечение выполнено 79 (15,5%) больным, лучевое — 285 (55,9%), комбинированная терапия — 146 (28,6%).

В основной группе ( $n=259$ ) только хирургическое лечение проведено 29 (11,2%), лучевое — 181 (69,8%) и комбинированное — 49 (19%) пациенткам, в контрольной ( $n=251$ ) — 50 (19,9%), 104 (41,5%) и 97 (38,6%) соответственно.

В исследуемых группах пациенткам проведены следующие виды хирургических вмешательств:

1) расширенная экстирпация матки с придатками (РЭМП) или без придатков (РЭМБП) — операция Вертгейма в различных модификациях — из 225 больных (при хирургическом и комбинированном лечении) выполнена 173 (76,9%) больным;

2) экстирпация матки с придатками (ЭМП) или без придатков (ЭМБП) произведена 50 (22,2%) больным;

3) 2 (0,9%) пациенткам были осуществлены ЭМП и резекция большого сальника (РБС).

В основной группе ( $n=259$ ) РЭМП (или РЭМБП) выполнена 37 (47,4%) больным, ЭМП (или ЭМБП) — 39 (50%), ЭМП и РБС — 2 (2,6%), в контрольной группе ( $n=251$ ) — 136 (92,5%) и 11 (7,5%) соответственно.

Как видно из приведенных в табл. 1 данных, в основной группе 50% больных выполнена ЭМП, несколько реже (47,4%) РЭМП. Основным объемом хирургического вмешательства в контрольной группе была РЭМП — 92,5% больных.

Как было указано выше, из 510 пациенток с РШМ комбинированное лечение проведено 146 (28,6%): 49 (19%) больным РШМ основной группы и 97 (38,6%) — контрольной. Комбинированный метод многовариантен: облечение может предше-

ствовать операции, либо осуществляться после нее, или проводиться перед и после операции.

Из 146 всего 42 (28,8%) больным на первом этапе лечения выполнена предоперационная лучевая терапия (ЛТ), включающая как проведение только дистанционной гамма-терапии (ДГТ) малого таза или внутриволостной ЛТ (ВнПТ), так и их сочетание (СЛТ). 33 (78,6%) пациенткам дополнительное лучевое лечение проводилось и в послеоперационном периоде, что было связано с результатами гистологического исследования послеоперационных препаратов. В основном это были больные контрольной группы — 26 (61,9%). Как видно из табл. 2, основной методикой комбинированного лечения в обеих группах пациенток было сочетание хирургического вмешательства с послеоперационной ЛТ (79,6% — у больных старше 60 лет и 67% — моложе 45 лет). В послеоперационном периоде больным РШМ проводились следующие виды ЛТ: ДГТ, ВнПТ, СЛТ. Чаще всего в обеих исследуемых группах на 2-м этапе комбинированного лечения осуществлялась СЛТ.

Из 510 пациенток с РШМ 285 (55,9%) проведено только лучевое лечение. При этом из 285 (100%) больных большинство ( $n=181$ , 63,5%) составили пациентки менопаузального возраста, в то время как больные репродуктивного возраста подверглись этому методу лечения только в 36,5% наблюдений ( $n=104$ ), что отражено в табл. 3.

В обеих исследуемых группах больным проводилась преимущественно СЛТ: 166 (91,7%) пациенткам основной и 96 (92,3%) — контрольной группы.

Таблица 1. Распределение больных РШМ в зависимости от возраста и метода лечения

Метод лечения	Возраст, годы				Всего			
	абс.	≤45	%	абс.	≥60	%	абс.	%
Хирургический	50		19,9	29		11,2	79	15,5
Лучевой	104		41,5	181		69,8	285	55,9
Комбинированный	97		38,6	49		19,0	146	28,6
Итого ...	251		100	259		100	510	100

Таблица 2. Методики комбинированного лечения больных РШМ в разных возрастных группах

Метод лечения	Возраст, годы				Всего			
	абс.	≤45	%	абс.	≥60	%	абс.	%
Операция + ЛТ	65		67,0	39		79,6	104	71,2
ЛТ + операция	6		6,2	3		6,1	9	6,2
ЛТ + операция + ЛТ	26		26,8	7		14,3	33	22,6
Итого ...	97		100	49		100	146	100

Таблица 3. Виды ЛТ РШМ в разных возрастных группах больных

Метод лечения	Возраст, годы				Всего	
	≤45		≥60		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ДГТ	5	4,8	13	7,2	18	6,3
ВнПТ	3	2,9	2	1,1	5	1,8
СЛТ	96	92,3	166	91,7	262	91,9
Итого ...	104	100	181	100	285	100

### Результаты

На основании представленных данных больные РШМ пожилого и старческого возраста главным образом подвергались ЛТ ( $n=181$ , 69,9%), а наибольшее число пациенток молодого возраста

та — лучевому (41,5%) и комбинированному (38,6%) лечению. Основной причиной отказа от хирургического лечения РШМ у больных пожилого и старческого возраста явилось наличие у них тяжелых сопутствующих заболеваний.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель В.М., Двойрин В.В., Баршина Н.В. и др. Злокачественные новообразования в СССР. 1989—2005 гг. М., 1990.
2. Аксель В.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и некоторых других стран СНГ в 1995 г. М., 1996.
3. Аксель В.М., Двойрин В.В. Статистика злокачественных новообразований (заболеваемость, смертность, тенденции, социально-экономический ущерб, продолжительность жизни). М., 1992.
4. Трапезников Н.Н., Двойрин В.В., Абдурахманов Ж.Н. и др. Злокачественные новообразования в странах СНГ. Вестн Онкологического научно-центра АМН России 1997;(3):3—18.
5. Бохман Я.В., Максимов С.Я., Рыбин Е.Л., Чепик О.Ф. Рак шейки матки. В кн.: Клиническая онкология для семейного врача. СПб.: Гиппократ, 1995.
6. Бохман Я.И. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989.
7. Справочник по онкологии. Под ред. Н.Н. Трапезникова. М.: КАППА, 1996. с. 386—9.
8. Васильева Ю.Я. Оптимизация методов лечения рака шейки матки у больных молодого возраста. Дис. ... канд. мед. наук. Ростов, 1998.
9. Сидоренко Ю.С., Неродо Г.А., Чернявская Г.Я. Особенности течения рака шейки матки у больных молодого возраста. В кн.: Злокачественные новообразования у лиц молодого возраста. 1991. с. 95—102.
10. Спицын А.Ф. Эффективность различных режимов фракционирования дистанционной и внутриволостной гамма-терапии рака шейки матки. Мед радиол 1988;(8):15—9.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИБРЮШИННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ В КАЧЕСТВЕ РАСТВОРИТЕЛЯ ХИМИОПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Ю.С. Сидоренко, Г.А. Неродо, А.П. Меньшенина, Л.Ю. Голотина, Н.Д. Ушакова

ФГУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий

### EXPERIENCE WITH INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY USING ASCITIC FLUID AS A SOLVENT OF CHEMICALS IN THE TREATMENT OF OVARIAN CANCER

*Yu.S. Sidorenko, G.A. Nerodo, A.P. Menshenina, L. Yu. Golotina, N.D. Ushakova*

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

*Thirty two with the ascitic form of Stages IIIC—IV ovarian cancer underwent 1 to 3 courses of intraperitoneal multidrug therapy using a protein ascitic fluid concentrate (PAFC) as a solvent of drugs (cisplatin, cyclophosphan, doxorubicin) according to the CAP regimen. The induction chemotherapy allowed remission to be achieved in 78.1% of cases (against 40% with standard intraperitoneal therapy), the standard volume of surgical treatment was performed in 28 (87.5%) patients (21 (70%) receiving the control regime); with the use of PAFC, the size of minimum residual tumour (less than 1 cm) was achieved in 81.3% versus 63.3% with standard intraperitoneal chemotherapy. This treatment enables the use large-dose chemotherapy regimens that cause no severe systemic toxic reactions. The method is highly-effective, low-toxic and may be recommended for the treatment of patients with the ascitic form of Stages III—IV ovarian cancer.*

**Key words:** ovarian cancer, ascites, intraperitoneal chemotherapy

На долю ранних стадий рака яичников (РЯ) приходится не более 30% выявленных больных, в то время как распространенные формы диагностируют в 70% наблюдений [1—4]. Результаты лечения диссеминированных форм заболевания остаются неудовлетворительными, а 5-летняя выживаемость составляет <10% даже при использовании цисплатинсодержащих режимов химиотерапии (ХТ) [5, 6].

В связи с этим заслуживают внимания комплексные методы лечения РЯ с включением ХТ, позволяющей подвести большие концентрации цитостатика непосредственно к опухоли с целью нивелирования выраженной токсичности химиопрепаратов.

В последние десятилетия в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте была на экспериментальном и клиническом материале изучена и доказана эффективность применения ХТ-методик, предусматривающих введение цитостатиков, на аутологичных жидких тканях организма после экстракорпоральной их инкубации. Фиксация большей части цитостатика на естественном носителе приводит к увеличению в несколько раз времени циркуляции химиопрепарата в организме, дополнительной его активации на поверхности клетки, усиливает биотрансформацию препарата и делает его более туморотропным [7].

С учетом биологических особенностей РЯ долгое время ограничиваться брюшной полостью, а также физических и анатомических характеристик брюшной полости и фармакологических свойств некоторых противоопухолевых препаратов внутрибрюшинная ХТ (ВБХТ) теоретически является более привлекательным методом лечения по сравнению с внутривенным введением лекарственных средств [8—11].

Вопрос о последовательности применения методов лечения, имеющихся в арсенале онкогинекологов, при данной патологии также остается спорным. Приоритет в разработке использования индукционной ХТ в лечении РЯ принадлежит клинике онкогинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена, а именно Н.И. Шуваевой (1973) и Е.Т. Антошечкиной (1974), которые в своих работах обосновали показания для предоперационной ХТ при асцитных формах РЯ и наличии плеврита [12].

Представляется перспективным проведение неоадьювантной ВБХТ на «очищенной» от опухолевых клеток и балластных веществ асцитической жидкости (АЖ).

**Цель исследования** — изучить эффективность и токсичность комплексного лечения больных асцитной формой РЯ путем проведения неоадьювантной ВБХТ на белковом концентрате АЖ (БКАЖ).

### Материалы и методы

В исследование включены 62 пациентки с первичным распространенным РЯ асцитной формы III—IV стадии, ранее не подвергавшиеся лечению. Больные были разделены на 2 группы: основную и контрольную. Пациенткам основной группы ( $n=32$ ) неоадьювантная ВБХТ проводилась с использованием БКАЖ (ВБХАТ). Больные контрольной группы ( $n=30$ ) лечились по стандартной методике ВБХТ, подразумевающей введение химиопрепаратов на 800—1000 мл теплого физиологического раствора. Группы больных были сопоставимы по возрасту, распространенности процесса, гистологическому типу, градации опухоли, статусу общего состояния по шкале ECOG-ВОЗ, локальному статусу. Цитологическая верификация диагноза осуществлялась у всех больных посредством исследования АЖ, полученной с помощью пункции заднего свода, и плеврального выпота, определенного при торакоцентезе.

Для получения БКАЖ под местной анестезией 10% раствором лидокаина производили лапароцентез. В брюшную полость имплантировали подключичный катетер диаметром 1,4 мм, эвакуировали экссудат. После помещения АЖ в стерильный пакет для сбора фильтрата Filtrat beuter/filtrate bag 10 l фирмы «Фрезениус» осуществлялась фильтрационная детоксикация АЖ аппаратом для проведения заместительной почечной терапии ADM фирмы «Фрезениус» с использованием гемофильтра с мембраной полиметилметакрилат (площадь — 1,6 м<sup>2</sup>, коэффициент ультрафильтрации — 31 мл/ч мм рт. ст.). Скорость перфузии 200—250 мл/ч. Полученный концентрат разделяли на 3 порции объемом по 300 мл каждая и подвергали криовоздействию в присутствии гепарина. В день проведения ХТ одну из ранее заготовленных порций белкового концентрата размораживали при комнатной температуре и инкубировали с курсовой дозой химиопрепаратов (цисплатин, циклофосфан) в термостате при температуре 37°C в течение 40 мин, затем вводили внутрибрюшинно. Оставшиеся 2 порции БКАЖ использовали для проведения двух последующих курсов поли-ХТ.

Всем больным назначалась ХТ по схеме CAP (цисплатин, циклофосфан, доксорубин). Цисплатин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> вводился внутрибрюшинно на фоне гипергидратации, форсированного диуреза, с применением антиэметиков, циклофосфан — 400 мг/м<sup>2</sup> — внутрибрюшинно, доксорубин — 40—50 мг/м<sup>2</sup> — внутривенно капельно.

Критериями для прекращения индукционного лечения и перехода к хирургическому эта-

пу служили резорбция выпота в брюшной и плевральной полостях, уменьшение размеров, появление подвижности опухоли, регрессия метастатических узлов в заднем своде, снижение или стабилизация уровня опухолевого маркера СА-125.

### Результаты исследования

При сравнительной оценке общего состояния больных по шкале ECOG-ВОЗ до и после проведения ХТ (табл. 1) было установлено, что число больных, находящихся в удовлетворительном состоянии, после проведения ВБХАТ значительно увеличилось — с 12,5% до лечения до 81,3% после ХТ, тогда как в контрольной группе этот показатель с 23,3% повысился лишь до 50%. Вместе с тем число больных, находившихся в момент поступления в состоянии сред-

ней тяжести в основной группе уменьшилось практически в 4 раза, тогда как в контрольной группе зафиксировано снижение этого показателя в 2 раза.

При сравнительном анализе изменения локального статуса на фоне проведения неoadъювантной ХТ (табл. 2) обращает на себя внимание значительно большее количество оставшихся неподвижными опухолей после стандартной ХТ (20% в контрольной группе против 6,2% основной группы), наличие сохраняющихся метастатических узлов от 1 до 3 см в диаметре в заднем своде (60% после ВБХТ против 21,9% после ВБХАТ) и асцита — в 26,7% после ВБХТ по сравнению с 6,3% случаев в основной группе.

При оценке непосредственных результатов предоперационной ХТ мы пользовались

Таблица 1. Сравнительная характеристика изменения общего состояния больных основной и контрольной групп по шкалам ECOG-ВОЗ и Карновского

Период	Число больных	0 (100)		1 (90–80)		Баллы 2 (60–70)		3 (40–50)		4 (20–30)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До ВБХАТ	32	—	—	4	12,5±5,7	23	71,9±7,3	5	15,6±6,4	—	—
После ВБХАТ	32	—	—	26	81,3±6,9*	6	18,7±6,9*	0	0*	—	—
До ВБХТ	30	—	—	7	23,3±7,6	20	66,7±8,5	3	10±5,4	—	—
После ВБХТ	30	—	—	15	50±9,1*	14	46,7±9,0*	1	3,3±3,1	—	—

\*Статистически достоверные различия по сравнению с данными до лечения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2. Сравнительная характеристика изменения локального статуса больных асцитной формой РЯ III–IV стадии до и после проведения индукционной ХТ

Период	Неподвижные опухоли		Метастазы в задний свод		Метастазы в большой сальник (пальпируемая опухоль в мезогастргии)		Асцит	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До ВБХАТ	19	59,4±8,6	28	87,5±5,7	22	68,8±8,3	32	100,0
После ВБХАТ	2	6,2±4,1*	7	21,9±7,3*	0	0	2	6,3±4,1*
До ВБХТ	16	53,3±9,1	30	100,0	11	36,7±8,5	30	100,0
После ВБХТ	6	20,0±7,3*	18	60,0±8,9*	6	20,0±7,3	8	26,7±8,1*

\*Статистически достоверные различия по сравнению с данными до лечения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3. Оценка непосредственных результатов неoadъювантной ВБХТ в основной и контрольной группах

Исследуемые группы	Число больных	Полная (100%)		Регрессия опухоли Частичная (75%)		Всего		Стабилизация (<=50%)		Прогрессирование	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВБХАТ	32	9	28,1±7,9	16	50±8,8	25	78,1±7,3	7	21,9±7,3	0	0
ВБХТ	30	2	6,7±4,3	10	33,3±8,5	12	40±8,9	16	53,3±9,1	2	6,7±4,3
Значимость различия ВБХАТ — ВБХТ		$p=0,019$ $t=2,34$		$p=0,09$ $t=1,34$		$p=0,002$ $t=3,15$		$p=0,009$ $t=2,61$		$p < 0,1$ $t=1,67$	

\*Статистически достоверные различия с основной группой ( $p < 0,05$ ;  $t > 1,96$ ).

RESIST-критериями и уровнем снижения CA-125.

Из табл. 3 видно, что более высокий процент достижения ремиссии наблюдался в основной группе — 78,1% против 40% в контрольной ( $p=0,002$ ). Так, в основной группе ВБХАТ позволила достичь полной регрессии опухоли у 9 (28,1%) женщин, в то время как в контрольной группе полная регрессия констатирована лишь у 2 (6,7%,  $p=0,019$ ). Частичная регрессия в основной группе зафиксирована в 50% случаев, в группе контроля — в 33,3%. Стабилизация процесса отмечена у 21,9% пациенток основной группы и у 53,3% — контрольной ( $p=0,009$ ), что можно рассматривать как положительный результат лечения; при стабилизации злокачественный процесс способен в течение длительного времени клинически себя не проявлять, тем самым не нарушая основные жизненные функции и не ухудшая качество жизни больных.

После проведения предоперационной ХТ всем больным было выполнено хирургическое лечение. Полным объемом оперативного пособия считали надвлагалищную ампутацию, или экстирпацию матки с придатками и большого сальника. Неполный объем оперативного пособия включал в себя удаление опухолей яичников с резекцией или экстирпацией большого сальника, или сочетание надвлагалищной ампутации матки с придатками с резекцией большого сальника. Полному объему хирургического лечения были подвергнуты 49 пациенток, из них 28 (87,5%) — из основной группы, 21 (70%) — из контрольной. Целесообразность применения ВБХАТ для повышения радикализма хирургических вмешательств подтверждается данными о снижении частоты операций неполного объема и пробных лапаротомий. Так, с внутрибрюшинным введением цитостатиков на БКАЖ число операций неполного объема в 2 раза меньше по сравнению со стандартной методикой ВБХТ. Однако необходимо отметить, что, по данным G.D. Aletti, M. Wu, S. Tingulstad [13–15], при III–IV стадии РЯ оптимальная циторедуктивная операция без неоадьювантной терапии выполняется с частотой 16–49%, что значительно ниже данных, полученных нами в обеих группах.

Целью операции при распространенных стадиях злокачественных новообразований является удаление матки с придатками и уменьшение размера резидуальной опухоли до оптимального объема, так как иногда даже при выполнении операции полного объема, считающейся при РЯ условно радикальной, размеры

опухолевых диссеминатов могут быть значительными. Согласно Международному консенсусу по РЯ (1998), оптимальным размером резидуальной опухоли считается 1 см и менее [16]. При анализе этого показателя в исследуемых группах установлено, что при использовании БКАЖ минимальная резидуальная опухоль (<1 см) оставалась у 26 (81,3%) больных, тогда как при стандартной ВБХТ она наблюдалась у 19 (63,3%) прооперированных женщин.

При сравнительной оценке двух способов лечения по их воздействию на организм выявлено, что проведение как ВБХАТ, так и ВБХТ приводит к развитию лейкопении, однако при стандартной методике осложнение данного характера возникало гораздо чаще. Так, в основной группе лейкопения I степени наблюдалась только у 4 (12,5%) больных и не требовала назначения гемостимулирующей терапии. У пациенток контрольной группы лейкопения I степени имела место в 15 (50%) случаях, II степени — в 4 (13,4%), III степени — в 1 (3,3%). Колонистимулирующие факторы после ВБХТ применялись у 3 (10%) больных. При сравнении частоты развития и тяжести анемий в исследуемых группах обнаружено, что данное осложнение чаще развивалось в контрольной группе, чем в основной. Так, у больных в основной группе анемия I–II степени наблюдалась у 9 (28,1%) больных, тогда как в контрольной группе — у 16 (53,3%). В обеих исследуемых группах показатели красной крови корректировались назначением гемостимулирующей терапии, ни в одном случае не требовалось переливания компонентов крови или прекращения проведения ХТ.

#### **Выводы**

Применение неоадьювантной внутрибрюшинной поли-ХТ на БКАЖ является оправданным и эффективным компонентом в комплексном лечении больных асцитной формой РЯ III–IV стадии, так как позволяет улучшить непосредственные результаты лечения и качество жизни больных, перевести больных из неоперабельного состояния в операбельное и создает возможность проведения большего числа операций полного объема. Благодаря этому методу можно применять дозоинтенсивные режимы ХТ, подводя цитостатики непосредственно к зоне опухолевого роста, удлинять время пребывания лекарственного вещества, фиксированного на собственном альбумине, в брюшной полости, не вызывая при этом тяжелых общетоксических реакций. Метод высокоэффективен, малотоксичен и может быть рекомендован для лечения больных асцитной формой РЯ III–IV стадии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Аксель Е.М., Козаченко В.П., Ушакова Т.И. Статистика злокачественных опухолей яичника. Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. Сборник статей, приуроченный к ESMO. Под ред. проф. В.А. Горбуновой. М., 2001. с. 4—9.
2. Горбунова В.А., Топчиева С.В., Блюменберг А.Г. Опыт применения Митотакса в комбинации с цисплатином в качестве химиотерапии I линии у больных распространенным раком яичников. Рус мед журн 2004;12(19):1094—6.
3. Жордания К.И. Некоторые аспекты диагностики и лечения рака яичников. Рус мед журн 2002;10(24—168):1095—102.
4. Кидралиев Р.Р., Адамян Л.В., Жордания К.И. и др. Лизофосфатидиловая кислота как биомаркер рака яичника. Опух жен репродукт сист 2007;(1—2): 80—4.
5. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. 2-е изд., доп. М.: Практическая медицина, 2005. с. 276.
6. Чекалова М.А., Поддубная И.В., Мазырко М.А., Сеницина М.Е. Место УЗТ при планировании лечения злокачественных эпителиальных опухолей яичников. Совр онкол 2007;9(1):66—70.
7. Сидоренко Ю.С. Аутогемохимиотерапия. Ростов н/Д: РостГМУ, 2002. с. 5—6.
8. Голотина Л.Ю. Современные подходы к диагностике и совершенствованию методов лечения рака яичников. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ростов н/Д, 2002.
9. Степура Л.А. Внутривнутрибрюшинная неoadьювантная химиоиммунотерапия в комплексном лечении асцитных форм рака яичников III—IV стадии. В сб. докладов Юбилейной конференции «50 лет онкологической службе Республики Адыгея». Майкоп, 1997. с. 86.
10. Dedrick R.L., Myers C.E., Bungay P.M. et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. Cancer Treat Rep 1978;62:1—11.
11. Markman M. Intraperitoneal therapy of ovarian cancer. Semin Oncol 1998;(25):356—60.
12. Новикова Е.Г., Корнеева И.А. Неoadьювантная химиотерапия при злокачественных опухолях яичников: «за» и «против». Акт вопр клин онкол 2003;5(1):11—7.
13. Aletti G.D., Dowdy S.C., Pordatz K.S., Cliby W.A. Analysis of factors impacting operability in stage IV ovarian cancer: rationale use of a triage system. Gynaecol Oncol 2007;105(1):84—9.
14. Tingulstad S., Skjeldestad F.E., Halvorsen T.B. et al. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. Obstet Gynaecol 2003;101(5):885—91.
15. Wu M., Shen K., Lang J. et al. Treatment and prognosis factor for stage IV epithelial ovarian cancer. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2000;35(4):2000—3.
16. Berek J.S., Bertelsen K., du Bois A. et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. Ann Oncol 1999;10(1):87—92.

Лечение опухолей репродуктивной системы

## ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ И МИОМОЙ МАТКИ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Н.В. Бочкарева, Л.А. Коломиец, И.В. Кондакова, А.Б. Мунтян, С.Л. Стуканов  
 ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, Томск

### ASSESSMENT OF RISK FOR CANCER OF THE ENDOMETRIUM IN PATIENTS WITH ITS HYPERPLASTIC PROCESSES AND UTERINE MYOMA IN DIFFERENT AGE GROUPS

N.V. Bochkareva, L.A. Kolomiyets, I.V. Kondakova, A.B. Muntyan, S.L. Stukanov

Research Institute of Oncology, Tomsk Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

*Based on clinical data, case histories, ultrasound studies, hormonal status, steroid hormone receptor levels, and estrogen metabolic enzyme activities, which are of the greatest informative value, the authors have determined a regression function for assessing a risk for endometrial cancer (EC) in patients with endometrial hyperplastic processes and calculating an individual risk. The application of this model could make an objective assessment of EC progress in these patients and use a treatment option on an individual basis. In patients with endometrial hyperplasia, the sensitivity of the EC risk prediction model was 87.5%; its specificity was 90%; these were 80 and 85.7 in the perimenopause and 92 and 83% in the postmenopause, respectively. For patients with endometrial hyperplasia concurrent with uterine myoma, these indices were 87 and 85%, respectively.*

*The mathematical model makes it possible to objectively assess the risk of EC in patient with endometrial hyperplasia in different age groups, to make up increased cancer risk groups, and to plan an individual treatment option, by taking into account both the traditional indicators and the specific features of estrogen reception and metabolism.*

**Key words:** estrogen receptors, endometrial hyperplasia, hormonal status, endometrial cancer

**Введение**

Оценка риска развития рака эндометрия (РЭ) необходима для своевременного его выявления у больных с гиперпластическими процессами эндометрия. Современная классификация гиперпластических процессов эндометрия позволяет лишь в некоторой степени определить риск развития РЭ и в каждом конкретном случае оценка этого риска представляет определенную сложность. Чаще всего оценка риска развития РЭ у больных с пролиферативными процессами эндометрия проводится без учета возрастной категории, а также сочетания с миомой матки.

В настоящее время отмечается увеличение удельного веса гиперпластических процессов, миомы матки и РЭ в репродуктивном и перименопаузальном возрастных периодах [1—4]. Остается много нерешенных вопросов в плане ранней диагностики, формирования группы повышенного онкологического риска при сочетанной патологии эндо- и миометрия с учетом возрастного периода, что имеет не только научное, но и практическое значение. Значительная распространенность гиперпластических процессов и миомы матки, общность некоторых аспектов патогенеза этих заболеваний и трудности диагностики РЭ на фоне миомы матки [5, 6] определили актуальность настоящего исследования. Наряду с оценкой традиционных факторов, предопределяющих риск злокачественной трансформации гиперпластических процессов эндометрия, впервые дан анализ активности ферментов метаболизма эстрогенов, роль которых в патогенезе РЭ несомненна [7].

**Материалы и методы**

Разработана математическая модель для оценки риска развития РЭ среди больных с гиперпластическими процессами эндометрия различных возрастных периодов с учетом комплексной оценки анамнестических, клинических, морфологических данных, результатов определения показателей гормонального статуса, рецепторов стероидных гормонов и активности ферментов метаболизма эстрогенов у 184 обследованных больных в возрасте от 33 до 70 лет. Для разработки использовались следующие параметры: возрастной период — репродуктивный, пери-, постменопаузальный, согласно определению ВОЗ (1990), дополненному Международным обществом по изучению менопаузы (1999) [8]; данные акушерско-гинекологического анамнеза (возраст менархе, регулярность менструального цикла,

число беременностей, родов и аборт в анамнезе, возраст естественной менопаузы, продолжительность менопаузы); генитальная (наличие доброкачественных образований и кист яичников, миомы матки) и экстрагенитальная (наличие сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе, гипертонической болезни, патологии щитовидной железы, хронической венозной недостаточности вен нижних конечностей или малого таза, избыточной массы тела или ожирения с подсчетом индекса массы тела — ИМТ по стандартной методике) патологии; уровень половых стероидных гормонов (эстрогена, эстрадиола и прогестерона) и глобулина, связывающего половые стероиды (SHBG) в сыворотке крови, индекс свободных эстрогенов; уровень рецепторов стероидных гормонов в эндометрии; активность ферментов метаболизма эстрогенов (ароматазы, стероидсульфатазы, суммарная активность 2/4-эстроген-гидроксилаз, катехол-О-метилтрансферазы — КОМТ и глутатион-S-трансферазы) в эндометрии. При построении регрессионной модели было проанализировано 55 признаков. Удельный вес пациенток разных возрастных периодов с учетом морфологической картины эндометрия и доли больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия представлен в таблице.

При построении модели для оценки риска развития РЭ у больных с гиперпластическими процессами эндометрия, сочетающимися с миомой матки, кроме клиничко-анамнестических, гормональных параметров и активности ароматазы в эндометрии, в исследование были включены следующие параметры: размеры и объем матки, возраст выявления миомы матки, локализация узлов относительно толщины маточной стенки и их размеры, наличие осложнений (быстрый рост опухоли, рождающийся подслизистый узел, острое нарушение питания или инфицирование узлов, железодефицитная анемия, бесплодие).

*Удельный вес больных разных возрастных периодов и доля пациенток с сочетанной патологией эндо- и миометрия с учетом морфологической картины эндометрия*

Группа	Число больных абс.	%	Средний возраст, годы	Сочетание патологии эндометрия с миомой матки, %
<b>Гиперпластические процессы эндометрия:</b>				
репродуктивный период	35	19,8	41,2±0,53	68,6
перименопауза	60	32,6	48,9±0,32	88,3
постменопауза	15	8,1	59,6±2,1	60,0
<b>РЭ:</b>				
репродуктивный период	9	4,9	40,6±1,45	33,3
перименопауза	17	9,2	49,9±0,60	66,7
постменопауза	48	26,1	60,5±1,01	58,3
<b>Всего ...</b>	<b>184</b>	<b>100</b>		

Всем пациенткам проводилось клиническое обследование, включающее оценку гинекологического и общесоматического статуса, анализ сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проводилось на аппарате «Aloka SSD 500» с трансабдоминальным (3,5 Гц) и эндовагинальным (5 Гц) датчиками. Объем матки рассчитывали по стандартной формуле [9]. Материал для морфологического исследования забирался во время гистероскопии с отдельным диагностическим вмешательством или при оперативном вмешательстве. В исследование не вошли женщины, получавшие гормональную терапию (ГТ) по поводу гинекологической патологии в течение последних 3 мес, больные острым и хроническим эндометритом и эндометриозом II—III степени. При формировании клинических групп исключались пациентки с диагностированным раком шейки матки, яичников, молочной железы и саркомы тела матки.

В сыворотке крови, взятой в секреторную фазу при сохраненном менструальном цикле у женщин репродуктивного возраста и в перименопаузе или в любое время при нарушенном менструальном цикле в перименопаузе, а также у пациенток в постменопаузе, определяли уровень половых стероидных гормонов и SHBG с использованием наборов для радиоиммунного и радиометрического анализа фирм «Immunotech» (Чехия), «DSL» (США) и «Orion» (Финляндия). Индекс свободных эстрогенов рассчитывали по традиционной формуле [3].

Активность ферментов метаболизма эстрогенов, а также уровень рецепторов стероидных гормонов определяли в образцах гиперплазированной эндометрии и РЭ, которые брали во время гистероскопии, оперативных вмешательств и хранили в жидком азоте до исследования. Активность ароматазы оценивалась по образованию тяжелой воды из меченного тритием в 1 $\beta$ -положении андростендиона в описанной ранее модификации [10]. Использованный в методике [1 $\beta$ -<sup>3</sup>H]-андростендион с молярной радиоактивностью не менее 30 Ки/ммоль был синтезирован в лаборатории изотопного обмена Института молекулярной генетики РАН (Москва) по оригинальной методике [11]. Оценку радиоактивности проводили на тритиевом канале жидкостного сцинтилляционного счетчика MICROBETA («Perkin Elmer», США). Активность стероидсульфатазы определяли радиометрическим методом [12]. [<sup>3</sup>H]-эстрон-сульфат с молярной радиоактивностью не менее 70 Ки/ммоль был синтезирован в Институте молекулярной генетики РАН по методу G.N. Ranadive и соавт. [13]. Суммарную активность эстроген-2/4-гидроксилаз в эндометрии устанавливали радио-

ферментативным методом, а активность КОМТ — радиометрическим методом [14, 15]. Активность глутатион-S-трансферазы определяли по образованию хромогенных конъюгатов глутатиона с 1-хлоро-2,4-динитробензолом, регистрируемого спектрофотометрически [16]. Кинетику ферментативной реакции регистрировали на спектрофотометре «Spectrum M40» (Германия). Уровни рецепторов эстрогенов и прогестерона измеряли в цитозолях гиперплазированного эндометрия и опухолей радиолигандным методом [17]. В методике использовали [2,4,6,7-<sup>3</sup>H]-эстрадиол и [1,2,6,7-<sup>3</sup>H]-прогестерон («Amersham Biosciences»). Белок в пробах определяли по Лоури.

При построении математической модели был применен метод мультиномиальной логистической регрессии (SPSS 11.5). Логистическая регрессия является одним из методов нелинейного регрессионного анализа, а логистический регрессионный анализ позволяет строить модель для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся данным (например, факторам риска) [18].

### Результаты

По выбранной оптимальной совокупности признаков с уровнем значимости  $p < 0,05$  определена регрессионная функция ( $F$ ) для расчета риска развития РЭ среди больных с гиперпластическими процессами эндометрия в различные возрастные периоды.

У пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия репродуктивного периода в регрессионную функцию вошли следующие информативные показатели ( $p < 0,05$ ): уровень эстрогена и прогестерона в сыворотке крови, индекс свободных эстрогенов, суммарная активность эстроген-2/4-гидроксилаз в ткани эндометрия и наличие миомы матки. Было определено значение регрессионной функции ( $F$ ) по формуле:

$$F(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5) = -1,970 + ax_1 + bx_2 + cx_3 + dx_4 + ex_5,$$

где коэффициенты регрессионной функции  $a = -0,149$ ,  $b = 4,285$ ,  $c = -0,153$ ,  $d = 0,095$ ,  $e = -4,275$ ,  $x_1$  — уровень эстрогена в сыворотке крови,  $x_2$  — индекс свободных эстрогенов,  $x_3$  — уровень прогестерона в сыворотке крови,  $x_4$  — суммарная эстроген-2/4-гидроксилазная активность в эндометрии,  $x_5$  — наличие миомы матки (1 — миома есть, 0 — миомы нет).

У больных с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузальном периоде в регрессионную функцию были включены следующие информативные показатели: уровень эстрогена и прогестерона в сыворотке крови, активность КОМТ в ткани эндометрия. Значение регрессионной функции ( $F$ ) имело следующую формулу:

$$F(x_1, x_2, x_3) = -4,338 + ax_1 + bx_2 + cx_3,$$

где  $a = 0,014$ ,  $b = 0,089$ ,  $c = -0,174$ ,  $x_1$  — активность КОМТ в эндометрии,  $x_2$  — уровень эстрогена в сыворотке крови,  $x_3$  — уровень прогестерона в сыворотке крови.

У больных постменопаузального периода регрессионная функция включала следующие признаки: уровень рецепторов эстрогенов, уровень прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови, возраст менархе, наличие гипертонической болезни. Значение регрессионной функции ( $F$ ) определялось по формуле:

$$F(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5) =$$

$$-29,723 + ax_1 + bx_2 + cx_3 + dx_4 + ex_5,$$

где  $a = 6,761$ ,  $b = 0,794$ ,  $c = 1,970$ ,  $d = -11,217$ ,  $e = 4,877$ ,  $x_1$  — уровень эстрогенных рецепторов в эндометрии,  $x_2$  — уровень прогестерона в сыворотке крови,  $x_3$  — возраст менархе,  $x_4$  — уровень эстрадиола в сыворотке крови,  $x_5$  — наличие гипертонической болезни (1 — гипертоническая болезнь есть, 0 — гипертонической болезни нет).

В последующем с учетом значения регрессионной функции и основания натурального логарифма ( $\exp$ ) была разработана математическая модель в виде формулы для оценки риска развития РЭ у больных с гиперпластическими процессами эндометрия в различные возрастные периоды. Общий вид математической модели:

$$P = \exp F [1 + \exp F]^{-1},$$

где  $P$  — вероятность развития РЭ у больных с гиперпластическими процессами эндометрия,  $F$  — регрессионная функция для каждого возрастного периода. При значении  $p \geq 0,5$  констатировали наличие онкологического риска, при  $p < 0,5$  — его отсутствие. Проверку модели проводили на референсной группе больных ( $n=69$ ) с гиперпластическими процессами эндометрия всех возрастных периодов, данные которых не включались в построение математической модели. Чувствительность модели для прогноза общего риска развития РЭ у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия репродуктивного возраста составила 87,5%, специфичность — 90%, в перименопаузе — 80 и 85,7% соответственно, в постменопаузе — 92 и 83%.

Приводим клинические примеры применения модели для прогноза онкологического риска у больных с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе.

**Больная М., 49 лет.** Поступила в гинекологическое отделение НИИ онкологии с явлениями гиперполименореи в перименопаузе. Около 2 лет назад была выявлена миома матки малых размеров. Выполнена диагностическая гистероскопия с биопсией эндометрия. Гистологическое заключение: очаговая атипичная гиперплазия эндометрия. С учетом наличия сочетанной патологии эндометрия и миометрия в перименопаузе у данной пациентки

определили риск развития РЭ. В соскобе, полученном при выполнении гистероскопии с биопсией эндометрия, оценена активность КОМТ, которая составила 209 нмоль гваякола/мг белка в час. Уровень эстрогена в сыворотке крови — 20 нг/мл, прогестерона — 6,15 нмоль/мл. На 1-м этапе определяли значение регрессионной функции ( $F$ ) с учетом активности КОМТ в эндометрии (209 нмоль гваякола/мг белка в час —  $x_1$ ), уровня эстрогена (20 нг/мл —  $x_2$ ) и прогестерона (6,15 нмоль/л —  $x_3$ ) в сыворотке крови. Тогда по формуле  $F(x_1, x_2, x_3) = -0,702$ . На 2-м этапе определяли риск развития РЭ,  $p=0,33$ , который у данной больной составил 33%. Назначена ГТ.

**Больная Т., 51 год.** Обратилась в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН на консультативный прием с жалобами на ациклические кровянистые выделения из половых путей в течение 4 мес на фоне 10-месячной менопаузы. В гинекологическом отделении по месту жительства выполнялось раздельное диагностическое выскабливание полости матки. Морфологическое заключение: данные, свидетельствующие об атипичной гиперплазии эндометрия. У больной — выраженная сопутствующая патология: ожирение IV степени, гипертоническая болезнь III степени, варикозное расширение вен нижних конечностей. При УЗИ органов малого таза изменений со стороны М-эхо не выявлено. Морфологическое заключение биопсии эндометрия, полученное при гистероскопии: сложная атипичная гиперплазия эндометрия. Был оценен риск развития РЭ. Уровень эстрогена в сыворотке крови составил 44,5 нг/мл, прогестерона — 0,31 нмоль/мл, активность КОМТ в соскобе эндометрия — 104 нмоль гваякола/мг белка в час. На 1-м этапе определяли значение регрессионной функции ( $F$ ) с учетом активности КОМТ в эндометрии (104 нмоль гваякола/мг белка в час —  $x_1$ ), уровня эстрогена (44,5 нг/мл —  $x_2$ ) и прогестерона (0,31 нмоль/л —  $x_3$ ) в сыворотке крови.  $F(x_1, x_2, x_3)=1,094$ . На 2-м этапе оценивали риск развития РЭ,  $p=0,749$ , составивший 74,9%. С учетом высокого онкологического риска и выраженной сопутствующей патологии больной было проведено оперативное лечение в объеме электрохирургической абляции эндометрия. Через 5 мес после проведения абляции пациентка вновь обратилась в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН с жалобами на метроррагию. При морфологическом исследовании материала, полученного при выполнении диагностической гистероскопии, — данные за высокодифференцированную аденокарциному эндометрия.

При разработке математической модели для прогноза риска развития РЭ у больных с гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки в результате проведенной логистической регрессии была установлена регрессионная функция ( $F$ ):



$$F = 27,209 + 0,307 \times x_1 + 0,478 \times x_2 + (-1,027) \times x_3 + 0,194 \times x_4 + (-0,194) \times x_5,$$

где  $x_1$  = возраст;  $x_2$  = ИМТ;  $x_3$  = ширина матки (мм);  $x_4$  = объем матки (см<sup>3</sup>);  $x_5$  = уровень SHBG (нмоль/л). Далее риск оценивали по приведенной выше формуле. Проверку модели осуществляли на группе больных с гиперпластическими процессами эндометрия с миомой матки, которые не включались в построение модели ( $n=30$ ). Чувствительность модели составила 87%, специфичность — 85%. Приводим клинические примеры.

**Больная К., 51 год,** обратилась с жалобами на явления гиперполименореи, которые наблюдались в течение 4—5 мес. Из анамнеза: миома матки малых размеров выявлена 4 года назад, по поводу кровотечения из половых путей дважды в гинекологических отделениях выполнялось раздельное диагностическое выскабливание. Морфологическое заключение — сложная типичная гиперплазия эндометрия, по поводу которой больная получала терапию 17-оксипрогестерона капронатом в течение 3 мес. При обращении размеры матки, по данным УЗИ, 61 × 45 × 60 мм, в миометрии узлы от 10 до 27 мм, толщина М-эхо — 21 мм. Объем матки составил 75,25 мм<sup>3</sup>. ИМТ — 23,2 кг/м<sup>2</sup>. Больной выполнена гистероскопия с биопсией эндометрия, при гистологическом исследовании полученного материала — данные за простую типичную гиперплазию эндометрия. При исследовании гормонального статуса — SHBG — 98,5 нмоль/л. С учетом рецидивирующего характера гиперплазии оценен риск развития РЭ. На 1-м этапе определяли значение регрессионной функции на основании возраста — 51 год, ИМТ (23,2 кг/м<sup>2</sup>), ширины матки при УЗИ органов малого таза (60 мм), объема матки (75,25 мм<sup>3</sup>), уровня SHBG (98,5 нмоль/л).  $F = -1,25$ . На следующем этапе определяли наличие риска развития РЭ,  $p = 0,22$ . Онкологический риск составил 22%. Было рекомендовано проведение ГТ. При динамическом наблюдении клинических и ультразвукографических данных, подтверждающих наличие патологии эндометрия, не получено. Срок наблюдения составляет 35 мес.

**Пациентка Б., 66 лет,** обратилась в НИИ онкологии с жалобами на кровянистые выделения из половых путей на фоне 11-летней менопаузы. При ультразвукографии размеры матки 38 × 30 × 31 мм, в миометрии узлы 18 и 20 мм, толщина М-эхо — 12 мм, объем матки составил 26,35 мм<sup>3</sup>. Из сопутствующей патологии: ожирение III степени (ИМТ 33,2 кг/м<sup>2</sup>), жировой гепатоз, варикозная болезнь вен нижних конечностей. Больной была выполнена гистероскопия с биопсией эндометрия, гистологическое заключение: простая атипичная гиперплазия эндометрия. Уровень SHBG — 106,64 нмоль/л. У больной оценен риск развития РЭ. На 1-м этапе определяли значение регрессионной функции с уче-

том возраста — 66 лет, ИМТ (33,2 кг/м<sup>2</sup>), ширины (31 мм) и объема матки (26,35 мм<sup>3</sup>), уровня SHBG (106,64 нмоль/л).  $F = 27,75$ . На следующем этапе определяли наличие риска развития РЭ,  $p = 1,0$ . Онкологический риск составил 100%, в связи с чем ей было предложено оперативное лечение, от которого она отказалась. Назначена ГТ. Через 6 мес пациентке выполнена контрольная гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия. При гистологическом исследовании полученного материала — данные за аденокарциному эндометрия высокой степени дифференцировки.

### Обсуждение

Проведенное исследование позволило объективизировать оценку риска развития РЭ у больных с гиперпластическими процессами эндометрия с учетом не только возрастного периода, но и особенностей рецепции и метаболизма эстрогенов при гиперпластических процессах эндометрия. Анализ факторов, вошедших в уравнения регрессионной функции, свидетельствует, что гормональные факторы были одинаково значимы для всех возрастных групп при определении онкологического риска. Такие клинические показатели, как возраст менархе, наличие гипертонической болезни и миомы матки, значимы для оценки риска развития РЭ у больных в репродуктивном и постменопаузальном периоде. Кроме того, у больных репродуктивного и перименопаузального возраста значимыми факторами в оценке риска развития РЭ были суммарная активность эстроген-2/4-гидроксилаз и КОМТ в эндометрии.

При обсуждении возможных вариантов гормонального канцерогенеза в эндометрии у женщин в различные возрастные периоды следует подчеркнуть, что в репродуктивном периоде и перименопаузе, по-видимому, наиболее вероятен промоторный вариант. По данным Ю.С. Сидоренко и соавт. [19], у женщин молодого возраста злокачественный процесс в матке развивается на фоне снижения секреции половых стероидов всех классов — эстрогенов, прогестиннов, андрогенов. Собственные результаты о выраженном снижении уровня эстрогена в сыворотке крови у больных РЭ репродуктивного периода соответствуют этим данным [6]. Кроме того, у больных с гиперпластическими процессами эндометрия и РЭ в репродуктивном периоде выявлены наиболее высокие показатели суммарной 2/4-эстрогенгидроксилазной активности по сравнению с пациентками других возрастных периодов. Принимая во внимание наличие рецепторов стероидных гормонов в большинстве этих опухолей, можно предположить развитие промоторного варианта гормонального канцерогенеза у больных РЭ в репродуктивном периоде. Причем, вероятно, этот вариант канцерогенеза протекает без системной гиперэстрогемии,

но с локальной тканевой гиперэстрогемией, поскольку катехолэстрогены — конечные продукты эстрогенгидроксилазных реакций — обладают высоким сродством к рецепторам эстрогенов [20].

В перименопаузе развитие злокачественного процесса в эндометрии происходит на фоне повышения активности КОМТ при отсутствии увеличения активности других ферментов по сравнению с больными с гиперпластическими процессами эндометрия других возрастных групп. У перименопаузальных больных РЭ определенный вклад в малигнизацию эндометрия вносит выявленная, по данным наших исследований, гипопрогестеронемия и сниженный уровень SHBG в сыворотке крови [6]. Таким образом, у больных РЭ в перименопаузе антипролиферативный и проапоптотический эффекты прогестерона на эндометрий оказываются в значительной степени нивелированы.

В постменопаузе развитие РЭ возможно как по промоторному, так и по генотоксическому варианту, что обусловлено полученными нами и рядом авторов результатами об отсутствии изменений в гормональном статусе, высокой доле рецептор-отрицательных опухолей, сочетанного повышения активности ароматазы и стероид-

сульфатазы в малигнизированном эндометрии по сравнению с больными РЭ других возрастных периодов [6, 21]. Существенное повышение активности стероидсульфатазы в опухоли выявлено только у пациенток с РЭ в постменопаузе, что созвучно данным Л.Ф. Гуляевой и соавт. [22] о значительном повышении содержания мРНК и активности стероидсульфатазы в опухолевой ткани у больных РЭ по сравнению с нетрансформированной тканью.

Особенность модели для оценки риска развития РЭ у пациенток с гиперпластическими процессами в сочетании с миомой матки состояла в том, что признаками, вошедшими в модель, были как топографические характеристики миомы матки (ширина и объем матки), изучение которых доступно при стандартном ультразвукографическом исследовании, так и показатели системного гормонального гомеостаза (уровень SHBG).

Таким образом, разработка математической модели прогноза онкологического риска у больных с гиперпластическими процессами эндометрия позволяет наряду с традиционными параметрами учитывать особенности гормонального канцерогенеза на основании возрастного аспекта.

## ЛИТЕРАТУРА

- Каппушева Л.М., Комарова С.В., Ибрагимова З.В. и др. Выбор метода терапии гиперплазии эндометрия в перименопаузе. *Акуш гинекол* 2005;(5):37—42.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. *Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2007;18(2, прил. 1):8—154.
- Чернуха Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999.
- Чулкова О.В. Предрак и рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2003.
- Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Кондакова И.В. Сочетание гиперплазии и рака эндометрия с миомой матки: роль половых гормонов, их рецепторов и ферментов метаболизма эстрогенов. *Вопр онкол* 2005;51(4):427—33.
- Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Кондакова И.В. и др. Метаболизм и рецепция эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Томск: Изд-во НТЛ, 2007.
- Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000.
- Utian W.T. The international Menopause Society menopause-related terminology definitions. *Climacteric* 1999;2:284—6.
- Brunn J., Blok U., Ruf G. et al. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl). *Dtsch Med Wochenschr* 1981;106:1338—40.
- Ларионов А.А. Конверсия андростендиона в опухолевой и экстрагонадных тканях и ее связь с гормонально-метаболическими факторами у больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1997.
- Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф. и др. Оптимизация условий введения тритиевой метки в органические соединения изотопным обменом с тритиевой водой с использованием представлений о процессах, происходящих на поверхности катализатора. *Радиохимия* 2005;47(4):368—73.
- Barth A., Romer W., Oettel M. Influence of subchronic administration of oestrone-3-O-sulphamate on oestrone sulphatase activity in liver, spleen and white blood cells of ovariectomized rats. *Arch Toxicol* 2000;74:366—71.
- Ranadive G.N., Mistry J.S., Damodaran K. Rapid, convenient radioimmunoassay of estrone sulfate. *Clin Chem* 1998;44:244—9.
- Theron C.N., Russel V.A., Taljard J.J. et al. Substrate dependency of specific and non-specific estrogen-2/4-hydroxylase activities measured by the radioenzymatic method in rat brain microsomes. *Steroid Biochem* 1986;25(4):585—91.
- Zurcher G., Da Prada M. Rapid and sensitive single-step radiochemical assay for COMT. *J Neurochem* 1982;38(1):191—5.
- Ланкин В.З., Тахазе А.К., Ковальская А.Л. и др. Докл. АН СССР 1981;261(6):1467—70.
- Бассалык Л.С., Муравьева Н.И., Кузьмина З.В. и др. Определение рецепторов стероидных гормонов в гормонозависимых опухолях при назначении эндокринной терапии: методические рекомендации. М.: Типография ВОНЦ, 1987.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2006.
- Сидоренко Ю.С., Шурыгина Э.С., Тютюнова А.М. Гормонально-метаболические нарушения при раке тела матки. Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1996.
- Zhu B.T., Conney A. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis* 1998;19(1):1—27.
- Хаджимба А.В. Характеристика клинического течения заболевания и эндокринно-обменных нарушений при рецепторнегативном раке эндометрия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003.
- Gulyaeva L.F., Mikhailova O.N., Prudnikov A.V. Estrogen-metabolizing gene polymorphisms in the assessment of female hormone-dependent cancer risk. *Pharmacogenomics* 2006:189—93.

## ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В СОХРАНЕНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

М.В. Киселёва, Е.В. Абакушина, А.Ф. Цыб

ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES FOR FERTILITY PRESERVATION OF CANCER PATIENTS

M.V. Kiseleva, E.V. Abakushina, A.F. Tsyb

Medical Radiology Research Centre of Russian Academy of Medical Science, Obninsk

*Over the past years the number of young people diagnosed with cancer has been increasing. Aggressive chemotherapy and radiotherapy have resulted in an increased number of long-term cancer survivors of young cancer patients, but major side effects of these treatments are ovarian failure and subsequently lead to a loss of fertility. When cancer is diagnosed, patients and oncologists generally focus on treating the disease, and as a result, critical questions about fertility can go unasked or unanswered. If this happens, cancer patients may miss the only opportunity they have to preserve their ability to have a biological child. Fertility preservation should be an integral part of improving the quality of life in cancer survivors.*

**Key words:** cryopreservation, in-vitro fertilization, oocysts, intracytoplasmic spermatozoon injection, cryoprotectant

В настоящее время число пациентов, перенесших какое-либо онкологическое заболевание, достигает 10 млн. Доля молодых людей с вновь выявленным онкологическим заболеванием ежегодно возрастает. К 2010 г. ожидается, что одним из 250 взрослых пациентов будет тот, кто перенес онкологическое заболевание в детстве [1]. В России к 2006 г. насчитывалось около 1730,9 случая онкологических заболеваний на 100 тыс. населения, или 2,466 млн жителей, т.е. 1,7% популяции России. Среди всех онкологических диагнозов 15% приходится на пациентов моложе 40 лет.

Применение агрессивной химио- (ХТ) и радиотерапии у молодых онкологических пациентов привело к увеличению продолжительности их жизни, но, с другой стороны, это лечение часто вызывает бесплодие из-за массивного повреждения клеток гаметогенеза, что ведет к истощению овариального резерва и преждевременной менопаузе у женщин [2] и нарушению сперматогенеза у мужчин. По данным статистики, 60% пациентов хотели бы иметь собственных детей в будущем [3].

Ионизирующая радиация оказывает негативное воздействие на функцию гонад у пациентов всех возрастных групп. Степень и распространенность повреждения зависят от полученной дозы, области облучения и возраста пациента. Показано, что чем старше женщина, тем более высокий риск повреждения фолликулов у нее наблюдается [4]. Это можно объяснить наличием исходно большего овариального резерва у молодых пациентов, который уменьшается с возрастом вследствие атрезии примордиальных фолликулов.

Действие всех ХТ-препаратов основано на прерывании жизненных процессов клетки и задержке нормальной клеточной пролиферации. Часто ХТ-средства используются в комбинации из-за их синергических эффектов, но это приводит и к дополнительному увеличению их неблагоприятных эффектов на организм, в частности на фолликулярный резерв яичников. В экспериментах на животных D. Meigow и соавт. [5] продемонстрировали, что наличие регулярных менструаций и беременности после проведенной ХТ не всегда является показателем сохранного овариально-фолликулярного резерва. Авторы также выявили, что пациенткам с истощением яичников вследствие применения высокодозной ХТ или лучевой терапии (ЛТ) не следует откладывать рождение ребенка на долгие годы. Такие больные должны задумываться о беременности через несколько лет после лечения в период стабилизации процесса, но не раньше чем через 6—12 мес из-за возможных токсических эффектов терапии на растущие ооциты [6].

В настоящее время во всем мире в онкологию активно внедряются различные методы и новшества вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которые могут предоставить пациенту выбор и возможность сохранения фертильности. Эти технологии устойчиво привлекают внимание онкологов, все больше увеличивая их интерес, однако в каждодневной работе большое значение имеет междисциплинарное сотрудничество между онкологами, гинекологами, педиатрами, хирургами, репродуктологами, иммунологами и эндокринологами. Оно необходи-

мо для того, чтобы выбрать индивидуальный вариант сохранения репродуктивной функции для конкретного пациента перед началом лечения основного заболевания.

Для сохранения репродуктивной функции у женщин существует несколько способов [7, 8]: транспозиция яичников из зоны облучения, гормональная супрессия функции яичников с использованием агонистов гонадотропинвысвобождающего гормона (GnRH-a), применение ингибиторов апоптоза, криоконсервация эмбрионов, криоконсервация ооцитов со стимуляцией или в естественном цикле, криоконсервация ткани яичника, а также создание искусственных ооцитов с помощью клонирования, т.е. пересадка ядра соматической клетки в донорский ооцит.

У пациенток, подвергающихся гонадотоксической радиотерапии, транспозиция яичников из области облучения может частично поддерживать овариальную функцию. Это показано при лимфомах Ходжкина, раке шейки матки, влагалища, прямой кишки и саркоме малого таза. Доза облучения, приходящаяся на яичники после транспозиции, уменьшается приблизительно на 5–10% от той, которая была бы получена для яичников *in situ* [9].

В экспериментах было установлено, что назначение известного ингибитора апоптоза — сфингозин-1-фосфата мышам, леченным доксорубицином, привело к защите ооцитов от апоптоза [10], а также сохраняло фертильность у облученных мышей женского пола и не вызвало каких-либо повреждений генома у потомства [11]. Исследования показывают, что ингибиторы апоптоза — это многообещающие агенты, но они все еще находятся в очень ранней экспериментальной стадии. Также известно, что большинство цитостатических препаратов действует путем активации апоптоза у опухолевых клеток, а следовательно, использование ингибиторов апоптоза может отрицательно отразиться на редукции опухолевой массы. В дальнейших исследованиях должен быть разъяснен отрицательный эффект применения ингибиторов апоптоза в сочетании с традиционными химиопрепаратами.

Криоконсервация эмбрионов является самым успешным и отработанным на сегодняшний день подходом к сохранению фертильности. Человеческий эмбрион очень устойчив к повреждающему воздействию криопротекторов. Обычные нормы выживания эмбрионов после оттаивания находятся в диапазоне 35–90%, в то время как нормы их имплантации оцениваются в среднем между 8 и 30%. Если криоконсервации подвергаются несколько эмбрионов, то со-

вокупный показатель беременностей может быть больше, чем в 60% случаев [12]. Частота пересадки одного замороженного эмбриона в среднем оценивается как успешная только в 18–20% наблюдений [12]. Если от одной пациентки удалось получить много зрелых ооцитов, то существует возможность выполнить несколько попыток переноса эмбрионов. Однако этот подход требует оплодотворения яйцеклетки *in vitro* и наличия партнера. Также метод криоконсервации эмбрионов не приемлем для юных девочек и противопоказан пациенткам с гормонозависимыми формами рака, так как для индукции овуляции, созревания и последующего забора ооцитов требуется гормональная стимуляция яичников. Сегодня благодаря использованию современных возможностей методов ВРТ мужской фактор бесплодия является проблемой только в очень редких случаях, когда имеет место полная необструктивная азооспермия, и даже в этих случаях можно использовать замороженную сперму донора.

Сбор и консервация ооцитов более проблематичны, чем криоконсервация спермы или эмбрионов. Первое препятствие — это высокая чувствительность ооцитов к охлаждению, вероятно, из-за большого содержания липидов в цитоплазме и ранимого хромосомного аппарата. Второе — охлаждение, образование внутрицитоплазматических кристаллов льда и добавление криопротекторов повреждают цитоскелет ооцита и могут увеличить число анеуплоидий в человеческих ооцитах [13]. Инкубация с криопротекторами также вызывает затвердевание блестящей оболочки ооцита, поэтому все протоколы криоконсервации и оттаивания включают последующее введение единичного сперматозоида в яйцеклетку, т.е. внутрицитоплазматическую инъекцию спермы, или так называемую процедуру ИКСИ (ICSI — intracytoplasmic sperm injection) как меру предосторожности и перестраховки. Оплодотворение в этих случаях должно быть выполнено в интервале от 3 до 5 ч после размораживания, в то время пока ооцит остается способным к оплодотворению.

Дальнейшие недостатки этого метода заключаются в том, что онкологические больные имеют только единственную возможность для забора ооцитов перед началом потенциально стерилизующего лечения, так как цикл индукции стимуляции яичников требует нескольких недель и задерживает начало лечения основного заболевания на несколько месяцев, что подчас тоже является критичным. Успех метода также зависит от общего числа собранных ооцитов. Если количество ооцитов <10, то это означает низкую вероятность наступления бе-



ременности. Общая доля зарегистрированной рождаемости детей из замороженных ооцитов равна приблизительно 2% — это намного ниже, чем для методов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с использованием свежих ооцитов [14].

Несмотря на все трудности забора, заморозки и оплодотворения ооцитов, в последние годы был достигнут успех в области криоконсервации ооцитов человека. В настоящее время в результате применения замороженных ооцитов в мире уже рождено около 200 младенцев. Выживание ооцитов после процесса замораживания/размораживания находится в пределах 70–95%, что сопоставимо с криоконсервацией эмбрионов и зависит от используемых методов. Благодаря изменению среды результаты криоконсервации ооцитов улучшились. После того как была разработана прогрессивная методика мгновенного замораживания биологического материала — витрификация (*vitrification*), ученые стали получать гораздо лучшие результаты выживания ооцитов без потребности в использовании сложного и дорогостоящего оборудования [15].

Обычный процент оплодотворения замороженных ооцитов с использованием метода ИКСИ равен приблизительно 70–90, что сопоставимо с процентом оплодотворенных свежих ооцитов. Однако число беременностей, полученных из замороженных ооцитов, варьирует от 10 до 40%. Главные причины переменного успеха — различия в технике криоконсервации и использование токсичных криопротекторов. Клинически криоконсервация ооцитов может быть показана для сохранения фертильности у женщин, перенесших онкологическое заболевание, чтобы отложить рождение ребенка и сохранить ооциты для дальнейшего использования в программах ЭКО. Заморозка ооцитов может также быть выполнена как метод альтернативный криоконсервации эмбрионов из-за этических предпосылок. Но не всем онкологическим пациентам показана гормональная стимуляция в связи с возможностью прогрессии опухолевого роста, а забор единственного ооцита в естественном цикле абсурден. Таким образом, альтернативным методом сохранения фертильности является криоконсервация ткани яичника.

Метод криоконсервации ткани яичников появился относительно недавно, в начале 1950-х годов, и охарактеризовал себя как легкий, быстрый и недорогой. Идея относительно замораживания овариальной ткани основана на том, что кортикальный слой яичника, содержащий огромное число фолликулов, является за-

щитной оболочкой для незрелых ооцитов, а они более устойчивы к криопротекторам, чем зрелые, потому что имеют неактивный метаболизм [16]. Клинические показания для криоконсервации ткани яичника почти не отличаются от таковых для криоконсервации ооцитов, но имеют меньше ограничений (любая фаза менструального цикла, детский возраст) и больший потенциал для фертильности [17], поскольку ткань яичника содержит 1000 примордиальных фолликулов (у девочек до 10 лет — в 3 мм<sup>3</sup>, в возрасте 10–15 лет — в 15 мм<sup>3</sup>, от 15 до 34 лет — в 50 мм<sup>3</sup>) и продемонстрирована жизнеспособность фолликулов после замораживания и оттаивания [18]. Тем не менее остается множество нерешенных вопросов, касающихся выбора криопротектора, наименее токсичного для незрелых ооцитов, условий замораживания и оттаивания, а также проблем аутотрансплантации ткани яичника и гормональной стимуляции онкологических больных. Необходимы дальнейшее изучение и методики культивирования незрелых ооцитов *in vitro* после размораживания ткани яичника. На сегодняшний день в мире известно только 2 случая рождения детей в результате использования криоконсервированной ткани яичника [19, 20]. Методика криоконсервации все еще остается экспериментальной и требует проведения дальнейших испытаний на животных моделях.

Метод криоконсервации ткани яичников доступен как для половозрелых пациенток, так и для больных детского возраста. Овариальная ткань может быть получена также во время любого другого оперативного вмешательства вне зависимости от менструального цикла. Применение прогрессивного и высокоэффективного метода витрификации ткани яичников, т.е. прямого и мгновенного погружения ткани после пропитывания ее криораствором в жидкий азот, позволяет максимизировать замораживание и предотвратить образование кристаллов льда, которые повреждают клетки и ткани в процессе медленной заморозки. Выбор невысокой доли криопротектора в замораживающем растворе минимизирует токсическое действие этого химического агента на фолликулы и окружающие их клетки и ткани.

В настоящее время использование методов ВРТ, в частности криоконсервации овариальной ткани, дает онкологическим больным реальный шанс на сохранение фертильности, что также чрезвычайно важно для пациентов и по психологическим причинам [21].

В связи с видимым прогрессом в лечении онкозаболеваний увеличивается и продолжительность жизни онкологических больных. Ос-

новная задача врачей состоит в улучшении качества жизни таких пациентов. Особенно это касается онкологических больных репродуктивного возраста. Хорошо известно, что комплексное лечение онкологического заболевания — комбинация агрессивной ХТ и ЛТ — приводит к стерилизации как женского, так и мужского организма. Следовательно, первоочередной задачей является сохранение половых клеток и тканей, их содержащих, до начала лечения на стадии постановки диагноза. Перед ХТ и ЛТ, которые потенциально могут привести к потере фертильности, необходимо забирать, криоконсервировать и хранить материал (яйцеклетки, сперматозоиды, овариальную ткань), чтобы использовать его в дальнейшем при наступлении стадии ремиссии. Специальное оборудование позволяет хранить замороженный материал в течение 15–25 лет при температуре  $-196^{\circ}\text{C}$ , чего нельзя достичь в обычной жизни. Для онкологических больных репродуктивного возраста необходимо активнее создавать банки половых клеток и тканей. Использование современных методов ВРТ позволит пациентам обрести радость материнства и отцовства.

Однако первоначальной целью любого врача должно быть повышение уровня выживаемости онкологических больных, а уже вторично необхо-

димо улучшать качество жизни пациентов и заботиться об их воспроизводстве.

Молодые женщины и мужчины с вновь диагностированным раком, а также родители детей, которые будут подвергнуты ХТ или облучению для лечения онкологического заболевания, должны знать о возможном негативном действии терапии на репродуктивную функцию. Информирование пациентов необходимо для того, чтобы каждый больной имел возможность сохранить функцию гонад или гамет (сперматозоиды, яйцеклетки или эмбрионы) до начала агрессивной терапии. Следует также учитывать, что большинство онкологов не знакомы с этими вопросами или не затрагивают их. В таких случаях целесообразно прибегать к консультации со специалистами в области репродукции и бесплодия.

Сохранение фертильности должно быть неотъемлемой частью улучшения качества жизни пациентов, перенесших онкологическое заболевание. Тем не менее по многим причинам невозможно и неэтично рекомендовать всем пациентам один и тот же метод сохранения фертильности. Бесспорно, что первая и основная цель любого врача состоит в том, чтобы вылечить рак, даже если это лечение станет причиной бесплодия.

## ЛИТЕРАТУРА

- Maltaris T., Seufert R., Fischl F. et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 2007;130:148–55.
- Donnez J., Godin P.A., Qu J., Nisolle M. Gonadal cryopreservation in the young patient with gynaecological malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12:1–9.
- Carter J. Cancer-related infertility. *Gynecol Oncol* 2005;99:122–3.
- Meirow D., Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001;7:535–43.
- Meirow D., Epstein M., Lewis H. et al. Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice: effects on reproductive performance and fetal malformations. *Hum Reprod* 2001;16:632–7.
- Meirow D. Ovarian injury and modern options to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radio-chemotherapy for hemato-oncological neoplasias and other cancers. *Leuk Lymphoma* 1999;33:65–76.
- Sonmezer M., Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004;10:251–66.
- Donnez J., Martinez-Madrid B., Jadoul P. et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update* 2006;12(5):519–35.
- Morice P., Juncker L., Rey A. et al. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertil Steril* 2000;74:743–8.
- Morita Y., Perez G.I., Paris F. et al. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat Med* 2000;6:1109–14.
- Paris F., Perez G.I., Fuks Z. et al. Sphingosine 1-phosphate preserves fertility in irradiated female mice without propagating genomic damage in offspring. *Nat Med* 2002;9:901–2.
- Seli E., Tangir J. Fertility preservation options for female patients with malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;173:299–308.
- Pickering S.J., Braude P.R., Johnson M.H. et al. Transient cooling to room temperature can cause irreversible disruption of the meiotic spindle in the human oocyte. *Fertil Steril* 1990;54:102–8.
- Gosden R.G. Prospects for oocyte banking and in vitro maturation. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:60–3.
- Eroglu A., Toner M., Toth T.L. Beneficial effect of microinjected trehalose on the cryosurvival of human oocytes. *Fertil Steril* 2002;77:152–8.
- Oktay K., Newton H., Aubard Y. et al. Cryopreservation of immature human oocytes and ovarian tissue: an emerging technology? *Fertil Steril* 2003;69:1–7.
- Feigin E., Abir R., Fisch B. et al. Laparoscopic ovarian tissue preservation in young patients at risk for ovarian failure as a result of chemotherapy/irradiation for primary malignancy. *J Pediatr Surg* 2007;42:862–4.
- Sonmezer M., Shamonki M.I., Oktay K. Ovarian tissue cryopreservation: benefits and risks. *Cell Tissue Res* 2005;322:125–32.
- Donnez J., Dolmans M.M., Demylle D. et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364:1405–10.
- Meirow D., Levron J., Eldar-Geva T. et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005;353:318–21.
- Hovatta O. Methods for cryopreservation of human ovarian tissue. *Reprod BioMed Online* 2005;10(6):729–34.

## ИММУНОПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В.П. Козаченко, Г.З. Чкадуа, К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

### IMMUNOPROPHYLAXIS OF CANCER OF THE CERVIX UTERI

V.P. Kozachenko, G.Z. Chkagua, K.I. Zhordania, Yu.G. Payanidi

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

*The prevention of cancer of the cervix uteri (CCU) is an interdisciplinary problem that may be solved only via joint efforts of gynecologists, oncologists, virologists, and immunologists. Since there is currently strong evidence for the viral origin of CCU, vaccination is prominent in its primary. The present paper considers and comparatively analyzes 2 different lines of biotherapy for CCU.*

**Key words:** cancer of the cervix uteri, human papillomaviruses, dendritic cells, vaccination, prevention

Проблема профилактики рака шейки матки (РШМ) является междисциплинарной, поскольку она может быть разрешена только путем совместных усилий гинекологов, онкологов, вирусологов и иммунологов.

Впервые серьезное предположение о возможной роли вирусов папилломы человека (ВПЧ) в возникновении РШМ было высказано в середине 1970-х годов Н. zur Hausen. Исследования двух последних десятилетий подтвердили правильность этой гипотезы [1, 2].

Информационный бюллетень ВОЗ в июле 1996 г. внес окончательную ясность в длительно обсуждавшийся вопрос о роли вирусов в возникновении РШМ.

Папилломавирусная инфекция относится к заболеваниям, передаваемым половым путем [3]. По данным ВОЗ, число инфицированных ВПЧ за последние 10 лет увеличилось более чем в 10 раз, достигнув 23,5% населения. В РФ признаки ВПЧ выявляются у 15–34% населения общей популяции и у 44,9% пациенток с подозрением на наличие инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [2].

В настоящее время известно свыше 120 типов ВПЧ, из них более 30 поражают половой тракт. Все виды ВПЧ делятся на 2 группы: высокого онкогенного риска, выявляемые в злокачественных опухолях, и низкого — обнаруживаемые при доброкачественных заболеваниях шейки матки. В группу высокого онкогенного риска входят вирусы типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82, в группу низкого — 6, 11, 36, 42, 43, 44, 46, 47, 50.

Онкогенные типы ВПЧ, как правило, поражают переходную зону шейки матки, в которой могут возникнуть предраковые изменения. Риск инфицирования людей в течение жизни достигает 70–90%. Это означает, что каждый человек, ведущий активную половую жизнь, может заразиться ВПЧ.

У многих инфицированных женщин ВПЧ может подвергнуться спонтанному удалению из организма. В то же время стойкий иммунитет в течение инфекционного процесса не формируется, поэтому возможна реинфекция тем же самым типом ВПЧ или даже несколькими типами.

Важную роль в возникновении РШМ помимо ВПЧ-инфекции играют и другие факторы риска. К ним относят: раннее начало половой жизни, наличие большого числа половых партнеров и частая их смена, наличие других ИППП, активное и пассивное курение, иммунодефицитное состояние. До сих пор специфические противовирусные препараты для подавления ВПЧ не существуют. Применяют 2 вида лечения: удаление патологически измененного эпителия шейки матки и стимуляция противовирусного иммунитета.

Поскольку в настоящее время имеются убедительные данные о вирусном происхождении РШМ, особое место в проведении первичной профилактики принадлежит вакцинации [4–6]. Возраст людей в момент проведения вакцинации определяется в первую очередь их сексуальным поведением. Два основных фактора свидетельствуют о необходимости применения вакцин против ВПЧ-инфекции у девочек: 1) снижение возраста начала половой жизни, 2) неодинаковая иммуногенность вакцин против ВПЧ в различные возрастные периоды [6–8].

Сегодня доля сексуально активных подростков превышает 50%. Опыт половой жизни имеют 40% девочек и 60% мальчиков из числа обследованных в РФ. Мальчики обычно начинают половую жизнь раньше девочек, к 14-летнему возрасту многие из них уже имеют половые контакты. К возрасту 18 лет почти все юноши имеют тот или иной опыт половой жизни. Такое раннее вступление мальчиков в половую жизнь

обусловлено наблюдающейся гиперсексуальностью подростков и их более активной поведенческой реакцией.

Число девочек, вступающих в интимные отношения до 14 лет, значительно увеличивается и к 18 годам почти у 70% из них уже есть опыт половой жизни. При этом 10,3% девушек и 23,3% юношей имеют более 6 половых партнеров [7].

Поскольку РШМ является следствием инфицирования ВПЧ, он стоит в ряду заболеваний, которые можно предотвратить путем проведения вакцинации. На данном этапе существуют 2 профилактические вакцины против ВПЧ 16-го и 18-го типов на основе вирусоподобных частиц [9, 10]. При их изготовлении используют наиболее иммуногенные вирусные белки, полученные генно-инженерным способом. На основе самосборки они превращаются в вирусоподобные частицы, не содержащие ДНК. В связи с этим сами они не способны вызывать инфекционный процесс. Двухвалентная вакцина против ВПЧ 16-го и 18-го типов (церварикс) способна предотвратить более 70% случаев инфицирования, тетравалентная вакцина (гардасил) — около 80% случаев инфицирования.

Включение в вакцину большего числа типов ВПЧ может незначительно повысить ее эффективность при резком увеличении ее стоимости.

Нейтрализующие антитела против папилломавирусной инфекции являются основным фактором защиты. Уже через месяц после введения 3-й дозы вакцины практически у всех привитых определяется сероконверсия к каждому генотипу вируса, при этом уровни антител превышают естественные значения во много раз (10—100). Максимальный титр антител достигается через 7 мес после курса вакцинации. К 18-му месяцу происходит понижение, а затем достигается плато, сохраняющееся в течение как минимум 5 лет от момента вакцинации.

Использование противовирусных вакцин важно не только у девочек, но и у мальчиков, так как под влиянием высокоонкогенных типов ВПЧ возможно возникновение у мужчин онкопатологии полового члена. Помимо этого, они могут непреднамеренно передавать ВПЧ своим половым партнерам, тем самым подвергая их риску заражения с последующим возникновением РШМ. Около половины сексуально активных мужчин в США инфицированы ВПЧ в различные возрастные периоды жизни.

Как показали клинические исследования по оценке иммуногенности у лиц мужского пола, иммунный ответ на вакцинацию у мальчиков 9—15 лет аналогичен таковому у девочек и женщин в возрасте от 16 до 23 лет.

Иммунизация, направленная на профилактику РШМ и других инфекционных заболеваний, работает по одному принципу. Так как эффективность вакцинации против интраэпителиальных неоплазий и РШМ у подростков можно оценить только спустя многие годы, то на сегодняшний день возможно проследить ее результативность в основном у взрослых женщин. Как показывают клинические данные, иммунизация против ВПЧ эффективна и безопасна также у женщин 26—55 лет.

Тем не менее следует иметь в виду, что вакцинация не должна привести к изменению сексуального поведения в сторону распушенности.

Существуют и противопоказания к применению вакцины против папилломавирусной инфекции. К ним относят повышенную чувствительность к активным компонентам и наполнителям вакцины. В случае возникновения симптомов повышенной чувствительности после введения вакцины дальнейшее проведение вакцинации противопоказано. Вторым противопоказанием служит наличие нарушений свертываемости крови, связанных с гемофилией, тромбоцитопенией или приемом антикоагулянтов. Однако они являются относительным противопоказанием к внутримышечному введению вакцины, если только потенциальные преимущества вакцинации не превышают в значительной мере связанные с ней риски. При проведении вакцинации у таких лиц необходимо принять меры по снижению риска появления постинъекционной гематомы. Возможность применения вакцинации у беременных женщин не определена. Другими противопоказаниями для вакцинации служат сильные реакции в виде подъема температуры тела выше 40°C, гиперемия в месте инъекции диаметром >8 см или явления анафилаксии, коллапса, энцефалических реакций, афебрильных судорог. Временным противопоказанием является наличие острых и обострений хронических заболеваний. В этих случаях вакцинацию следует отложить до наступления выздоровления или ремиссии. Вакцины против папилломавирусной инфекции можно вводить одновременно в разных шприцах и в разные участки тела в сочетании с вакциной против гепатита В, дифтерийно-столбнячным анатоксином и поливакциной. Иммунный ответ при этом подобен таковому при раздельном проведении вакцинации. Следует иметь в виду, что первую дозу ВПЧ-вакцины желателно вводить изолированно, чтобы исключить реакции, связанные с применением других вакцин (дифтерийно-столбнячной и полиомиелитной).

Вакцина совместима с другими лекарственными препаратами. Так, применение анальгети-



ков, противовоспалительных препаратов, антибиотиков, витаминов, а также комбинированных гормональных контрацептивов не оказывает влияния на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцинации.

Профилактическая массовая вакцинация против ВПЧ высокого риска дает обоснованную надежду на предупреждение возникновения РШМ в глобальном масштабе.

Если для предотвращения развития ВПЧ разработаны профилактические вакцины на основе рекомбинантных вирусных белков, которые вызывают образование защитных антител в организме, то для лечения папилломавирусной инфекции единые стандарты пока отсутствуют, и вся терапия, как правило, представляет собою сочетание различных иммуномодуляторов и хирургического метода лечения. Использование иммуномодуляторов относится к неспецифической терапии, так как они оказывают активирующее воздействие на иммунную систему общего характера, в связи с чем их эффективность при лечении папилломавирусной инфекции невысока. Для специфической терапии ВПЧ необходимо, чтобы в состав лекарственного средства входили вирусные антигены, способные вызывать иммунный ответ. Антительный ответ, который развивается после вакцинации квадριвалентной вакциной, способен лишь предотвращать заболевание ВПЧ, но не лечить инфекцию.

Специфический клеточный иммунный ответ реализуется за счет цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), которые способны убить инфицированные вирусом клетки. Для того чтобы из «наивных» Т-лимфоцитов образовывались ЦТЛ, необходимо взаимодействие специфических лимфоцитов с антиген-презентирующими клетками (АПК), которые адекватно представляют вирусные антигены на своей поверхности в комбинации с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) 1-го и 2-го классов. Кроме того, во взаимодействии АПК с лимфоцитами важную роль играют костимуляторные сигналы, а также цитокины, секретируемые АПК. В организме существует множество типов клеток, способных презентировать антигены, но наиболее мощными индукторами иммунного ответа считают дендритные клетки (ДК) [11].

ДК располагаются в тканях организма в «незрелом» состоянии. Незрелые ДК способны поглощать вирусы, бактерии, погибшие клетки, белки и иммунные комплексы. Если после захвата антигена ДК на клетку будут воздействовать факторы воспаления, то произойдет ее дифференцировка (созревание), в результате чего она будет способна мигрировать в регио-

нарный лимфатический узел, где сможет представить переработанные антигены специфическим Т-лимфоцитам [12]. В результате этого взаимодействия сформируются ЦТЛ, о чем говорилось выше. Простое введение вирусных белков в организм приведет лишь к образованию защитных антител, что, собственно, и наблюдается при вакцинации квадριвалентной вакциной, но не приводит к развитию клеточного иммунного ответа.

После того как был разработан метод получения ДК вне организма, их стали активно исследовать в отношении клинического применения для специфической иммунотерапии (ИТ) различных заболеваний [13]. Все зависит от того, каким антигеном будут нагружены ДК. Если это опухолевый антиген, то ДК можно применять при онкологических заболеваниях, если вирусный — при вирусных инфекциях и т.д. Клиническое использование ДК, нагруженных антигенами, для стимуляции специфического иммунного ответа стали относить к подразделу ИТ, а именно — к вакцинотерапии [14]. На сегодняшний день наиболее распространенным способом получения ДК является их культивирование из моноцитов периферической крови. В присутствии ряда цитокинов моноциты дифференцируются в незрелые ДК, и на этой стадии к ДК добавляют антиген, который они интенсивно захватывают. Для окончательной дифференцировки (созревания) к ДК добавляют провоспалительные цитокины, в результате чего они приобретают достаточную иммуностимуляторную активность. Зрелые и нагруженные антигеном ДК вводят больному внутривенно в несколько точек по ходу лимфатических коллекторов [15].

Ключевым моментом для вакцинотерапии является выбор антигена, которым будут нагружать ДК. При папилломавирусной инфекции выбор доступных вирусных антигенов невелик. Во-первых, это квадριвалентная вакцина, содержащая белок L1 ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов. Достоинством применения квадριвалентной вакцины в качестве источника вирусных антигенов является ее стандартность и известное число рекомбинантных белков. Между тем основной недостаток данного подхода заключается в том, что вакцина содержит всего 1 тип вирусного антигена — поверхностный белок L1, что, безусловно, уменьшает возможность генерации эффективного клеточного иммунного ответа. Помимо этого, содержание рекомбинантных белков невысокое, и оно в десятки раз меньше, чем содержание вспомогательных веществ, входящих в состав вакцины. И наконец, в данном случае можно рассматривать вакцино-

терапию только 4 типов ВПЧ, тогда как потенциально онкогенными могут быть и другие типы вируса папилломы.

Во-вторых, источником вирусных антигенов для нагрузки ДК может служить сам вирус, полученный из мазка цервикального канала. Главным достоинством этого подхода является то, что в качестве антигена выступает сам ВПЧ со всем разнообразием вирусных белков. В этом случае будет развиваться более мощный противовирусный иммунный ответ, направленный по нескольким вирусным антигенам. Преимущество использования мазка цервикального канала перед применением квадριвалентной вакцины в качестве источника вирусных антигенов состо-

ит в возможности проведения терапии пациентов, инфицированных различными типами ВПЧ, а не только 6, 11, 16 и 18-м. Слабым местом данного подхода является неизвестная вирусная нагрузка материала из цервикального канала. При небольшом количестве вируса нагрузка ДК будет слабой, а вакцинотерапия в итоге — малоэффективной.

С учетом изложенного выше следует подчеркнуть, что, несмотря на существенные успехи, достигнутые в исследовании папилломавирусной инфекции, дальнейшая разработка методов иммунопрофилактики и ИТ РШМ представляется нам чрезвычайно перспективным направлением.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев Ф.Л. Папилломавирусы человека как этиологический фактор развития рака женских половых органов. В кн.: Клиническая онкология. М.: Медицина, 2005. с. 6—11.
2. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. Томск: НТЛ, 2002.
3. Bosch E.X., Burchell A.N., Schiffman M. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008;26(Suppl. 10):1—16.
4. Минкина Г.Н. Вакцинопрофилактика рака шейки матки, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией. *Эпидемиол и вакцинопроф* 2007;6(37):47—51.
5. Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Т. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
6. Роговская С.И. Вакцины против вируса папилломы человека: новые возможности профилактики цервикального рака. *Гинекология* 2007;9(1):15—20.
7. Уварова Е.В. Медико-социальный взгляд на проблему репродуктивного поведения девочек-подростков в РФ. *Жен репродукт здор* 2007;(5):6—11.
8. Horlik G., Shaw F.E., Gorji M., Fishbein D.B. Delivering new vaccines to adolescents: the role of school-entry laws. *Pediatrics* 2008;121(Suppl. 1):579—84.
9. Garland S.M., Hernandez-Aula, Wheeler C.M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928—43.
10. Herper D.M., Franco E.J., Wheeler C.M. et al. Sustainer efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-live particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18 follow-up from a randomized control trial. *Lancet* 2006;367:1247—55.
11. Banchereau J., Steinman R.M. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245.
12. Guermonprez P., Valladeau J., Zitvogel L. et al. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2002;20:621.
13. Чкадуа Г.З., Заботина Т.Н., Буркова А.А. и др. Адаптирование методики культивирования дендритных клеток человека из моноцитов периферической крови для клинического применения. *Рос биотерапевт журн* 2002;3:56.
14. Михайлова И.Н., Петенко Н.Н., Чкадуа Г.З. и др. Вакцинотерапия метастатической меланомы с использованием дендритных клеток: клиническое исследование I/II фазы. *Рос биотерапевт журн* 2007;2:39.
15. O'Neill D., Adams S., Bhardwaj N. Manipulating dendritic cell biology for the active immunotherapy of cancer. *Blood* 2004;104:2235.



## Уважаемые коллеги!

Подписаться на журнал  
**«ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ»**  
 на 2009 г. можно в любом отделении связи.  
 Подписной индекс в каталогах:  
 «Почта России» — **12286**,  
 «Пресса России» — **42166**.



**ВОЗМОЖНОСТИ ОДНОЭТАПНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЭКСПАНДЕР-ЭНДОПРОТЕЗОМ БЕККЕРА**

*Н.Р. Федянина, В.А. Соболевский, О.В. Крохина, Ю.С. Егоров, Э.М. Никитина  
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

*Благодаря совершенствованию методов лекарственной и лучевой терапии появилась возможность выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств. В случае когда выполнение радикальной резекции противопоказано, пациентке производится радикальная мастэктомия, что является для женщины серьезной психологической травмой.*

*В связи с этим возрастает значение реконструктивно-пластических операций при злокачественных новообразованиях молочной железы. Операция имплантации силиконовых протезов значительно проще в техническом плане и менее травматична для больных, поэтому важное место занимает одноэтапный метод реконструкции экспандер-эндопротезом Беккера как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с перемещенными лоскутами.*

**Ключевые слова:** молочная железа, реконструкция, эндопротез

**Контакты:** *Нэлли Руслановна Федянина [fedyaninanr@mail.ru](mailto:fedyaninanr@mail.ru)*

**СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ  
КЛИНИКО-РЕНТГЕНОСОНОПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ МАСТОПАТИЙ**

*С.Б. Запирова, А.М. Берцанская, Н.Л. Чазова, Н.И. Рожкова  
Маммологический центр ФГУ РНЦР Росмедтехнологий, Москва*

*Современная диагностика диффузных и узловых дисплазий молочной железы основана на использовании клинической, неинвазивной и инвазивной рентгенологической, ультразвуковой, радионуклидной диагностики, патоморфологических, цитометрических и молекулярно-биологических методов исследования. Анализ преимуществ и ограничений различных методов определил оптимальную тактику обследования и показания к хирургическому лечению узловых дисплазий, обусловленных различными заболеваниями молочной железы.*

**Ключевые слова:** мастопатия, диагностика, классификация

**Контакты:** *Самира Бадрузамановна Запирова [z\\_samira@list.ru](mailto:z_samira@list.ru)*

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ МЕСТНОГО РЕЦИДИВА ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО  
ЛЕЧЕНИЯ РАННИХ СТАДИЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

*Н.Р. Молодикова, М.И. Нечушкин, В.А. Уйманов, А.В. Триголосов, М.В. Черных, Н.В. Бекузарова  
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва*

*В настоящее время существует ряд многочисленных нерешенных проблем, связанных с оптимизацией лечения больных раком молочной железы (РМЖ), перенесших органосохраняющие операции. Остро встает вопрос о проблемах развития рецидивов РМЖ после органосохраняющего лечения, их определения и прогностических факторах возникновения.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, местный рецидив, прогностические факторы

**Контакты:** *Наталья Робертовна Молодикова [molodikovan@mail.ru](mailto:molodikovan@mail.ru)*

**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ АНАТОМИИ ПОДМЫШЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ**

*А.И. Шведавченко, И.В. Высоцкая, О.С. Михайленко, Г.В. Мартынова, Е.А. Ким  
Кафедра анатомии человека, кафедра онкологии ММА им. И.М. Сеченова*

*Представлен краткий обзор классификаций подмышечных лимфатических узлов, рассмотрены различные подходы в их формировании. Авторами выделена подмышечная лимфатическая цепочка, состоящая из латеральной, центральной и верхушечной групп узлов, через которые происходит отток лимфы в вышележащие лимфатические коллекторы, а также подлопаточной и медиальной группы узлов, откуда лимфа направляется в подмышечную лимфатическую цепочку.*

**Ключевые слова:** анатомия, лимфатические узлы, подмышечная область

**Контакты:** *Анатолий Иванович Шведавченко (495-2037409)*

**ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Г.А. Хакимов, Н.Р. Шаюсупов, Г.Ф. Мирюсупова  
Ташкентский городской онкологический диспансер*

*Представленные данные основаны на анализе наблюдений за 121 женщиной, больной раком молочной железы, которая находилась на лечении и наблюдалась в Ташкентском городском онкологическом диспансере в период с 1999 по 2008 г. Отдаленные результаты подведены в сентябре 2008 г.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, местно-распространенная форма, лечение

**Контакты:** *Гуля Мирюсупова [gulya\\_uz2003@rambler.ru](mailto:gulya_uz2003@rambler.ru)*

**ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И С РЕЦИДИВОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИХ РОЛЬ В ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ**

*М.Б. Козлова, Е.М. Францияни, Г.А. Неродо, Р.Н. Салатов, Р.Г. Луганская, И.П. Сидоренко, М.В. Кашубина  
ФГУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий*

*Проведено изучение гормонального фона у 32 менопаузальных больных первичным раком молочной железы III стадии и с рецидивом рака в послеоперационном рубце. У пациенток с первичным процессом в отличие от женщин с рецидивом заболевания обнаружены повышение кортизолобразующей активности коры надпочечников и изменения в тиреоидном гомеостазе. При обоих видах злокачественного процесса в значительном числе случаев нарушено содержание в крови больных эстрадиола, тестостерона, пролактина, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, при этом отличительная особенность первичного процесса и его рецидива состоит в их противоположной направленности. Проанализирована связь индивидуальных различий статуса эстрадиола и тестостерона у пациенток с рецидивом рака с эффективностью неoadъювантной химиотерапии.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рецидив, гормональный профиль, химиотерапия

**Контакты:** Юрий Сергеевич Сидоренко [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru)

**ЗОМЕТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

*Л.В. Болотина  
МНИОИ им. П.А. Герцена*

*Приведено клиническое наблюдение больной генерализованным раком молочной железы, для лечения которой был применен препарат Зомета в сочетании с химиотерапией. Продемонстрирована необходимость добавления золедроната к химиотерапии при наличии костных изменений для улучшения результатов проводимого противоопухолевого лечения.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, поражение костей, Зомета

**Контакты:** Лариса Владимировна Болотина [ibolotina@yandex.ru](mailto:ibolotina@yandex.ru)

**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ**

*И.В. Высоцкая  
ММА им. И.М. Сеченова*

*В настоящее время достаточно хорошо изучены патогенетические механизмы развития гиперпластических процессов в молочной железе. На успех в профилактике и лечении возникающих на этой основе патологических состояний можно рассчитывать с помощью блокирования основных каналов проведения сигналов, стимулирующих пролиферацию клеток молочной железы. Одним из препаратов, блокирующих развитие гиперпластических процессов в гормонозависимых тканях, является Индинол, применение которого рассматривается в данной статье.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, мастопатия, Индинол

**Контакты:** Ирина Викторовна Высоцкая [alex-vysotskaya@mail.ru](mailto:alex-vysotskaya@mail.ru)

**ТАКСОТЕР: НОВЫЕ ДАННЫЕ (ОБЗОР СООБЩЕНИЙ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА 31-М ЕЖЕГОДНОМ СИМПОЗИУМЕ ПО РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В САН-АНТОНИО, США)**

*М.Б. Стенина  
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

*В статье рассмотрены сообщения, представленные на 31-м ежегодном симпозиуме по раку молочной железы, проходившем в Сан-Антонио (США) в декабре 2008 г., и касающиеся различных аспектов использования Таксотера при этой патологии.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, терапия, Таксотер

**Контакты:** Марина Борисовна Стенина [m.stenina@mail.ru](mailto:m.stenina@mail.ru)

**РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И/ИЛИ ЯИЧНИКОВ В СОСТАВЕ НАСЛЕДСТВЕННОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

*Л.Н. Любченко, Н.И. Поспехова, А.А. Пароконная, А.А. Лушикова, Е.М. Чевкина  
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; МГНЦ РАМН, Москва*

*Вопросы ранней диагностики, первичной и вторичной профилактики наследственного рака молочной железы (РМЖ) и/или яичников (РЯ) с успехом решаются в рамках медико-генетического консультирования в условиях онкологической клиники. При клинико-генетическом обследовании подтверждается генетический диагноз, рассчитываются индивидуальные риски развития РМЖ и/или РЯ, изучаются факторы модификации риска, обсуждаются вопросы лечения, планирования семьи и деторождения.*

**Ключевые слова:** молочная железа, яичники, ДНК-диагностика, генетическое консультирование

**Контакты:** Анастасия Анатольевна Пароконная [ANAPARI@yandex.ru](mailto:ANAPARI@yandex.ru)

**ИММУННЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОК С ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

*Б.О. Толокнов, Е.Г. Славина, З.Г. Кадагидзе, К.П. Лактионов, Е.Е. Махова, А.И. Черткова, И.В. Маркина*  
 ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

*В исследование включены 39 больных различными формами трофобластической болезни, у которых с помощью современных методик изучалось состояние иммунной системы. Пациентки были условно разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 29 больных, перенесших пузырный занос, которым химиотерапия (ХТ) не проводилась, так как в процессе обследования данных о наличии трофобластической опухоли не получено. 2-ю группу составили 10 больных с установленной трофобластической опухолью, которым проводилась ХТ различными препаратами. Установлено, что у пациенток с трофобластической болезнью имеются некоторые повреждения количественных показателей иммунитета, однако они мало различаются среди больных со злокачественным и доброкачественным течением заболевания и не могут служить прогностическим фактором. В обеих группах существенно повышено число активированных лимфоцитов, что свидетельствует об активном иммунном ответе на присутствие антигенно-чужеродных клеток, экспрессирующих наряду с отцовскими антигенами. У больных с пузырным заносом имеется признак, требующий его дальнейшего изучения, — снижение количества CD25-позитивных Т-лимфоцитов, возможно клеток-супрессоров.*

**Ключевые слова:** клетки-супрессоры, трофобластическая болезнь, пузырный занос, химиотерапия, иммунитет

**Контакты:** Борис Олегович Толокнов [kad-zaira@yandex.ru](mailto:kad-zaira@yandex.ru)

**БЕРЕМЕННОСТЬ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*А.А. Пароконная, М.И. Нечушкин, Л.Н. Любченко, Е.Б. Кампова-Полевая*  
 ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; МНИОИ им. П.А. Герцена; ГКБ № 33 им. А.А. Остроумова, Москва

*В исследовании продемонстрировано, что выполнение медицинского аборта у женщин, перенесших рак молочной железы, при последующей беременности в качестве лечебного мероприятия не оправдано. При начальных стадиях рака, благоприятном прогнозе и активном желании больной иметь ребенка по прошествии 2 лет с момента окончания лечения возможно наступление беременности. При этом необходимо проведение полного обследования пациентки, включающего консультацию генетика.*

**Ключевые слова:** беременность, репродукция, рак молочной железы, прогноз

**Контакты:** Анастасия Анатольевна Пароконная [ANAPAR1@yandex.ru](mailto:ANAPAR1@yandex.ru)

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ**

*В.А. Пушкарев, В.А. Кулавский, Т.В. Викторова, Г.М. Исхакова, Е.В. Кулавский*  
 Кафедры акушерства и гинекологии и биологии Башкирского государственного медицинского университета,  
 Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Башкортостан, Уфа

*Проведены исследование и анализ ассоциации рака эндометрия (РЭ) с различными аллельными вариантами генов системы детоксикации ксенобиотиков. Работа основана на достаточном материале (102 женщины в опытной и 149 — в контрольной группах). Используемые методы вполне адекватны для решения поставленной задачи.*

*Имеются существенные различия по распределению частот генотипов гена GSTM1 между больными РЭ и контрольной группой ( $\chi^2 = 3,9$ ;  $p = 0,05$ ).*

*Гомозиготные носители мутации гена GSTP1 у больных РЭ встречаются чаще, чем в группе контроля (5,9 и 3,4% соответственно), что указывает на увеличение вероятности развития РЭ у женщин с данным генотипом; гетерозиготные носители мутации с генотипом Pe/Val также чаще встречались у больных РЭ (47,05%), чем в группе контроля (33,5%,  $p=0,04$ ), показатель отношения шансов равнялся 1,76, что говорит о высоком риске развития РЭ.*

**Ключевые слова:** рак эндометрия, детоксикация ксенобиотиков, мутации

**Контакты:** Василий Александрович Пушкарев. 450052, г.Уфа, ул. Гоголя, д.80, кв.99

**СТАТИСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ**

*Е.М. Аксель*  
 ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

*Успех борьбы со злокачественными новообразованиями определяется наличием и возможностью реализации научно обоснованной национальной противораковой программы, направленной на снижение заболеваемости, смертности и повышение продолжительности жизни больных. Различия в уровнях заболеваемости между отдельными группами населения и регионами служат основой не только для выявления предполагаемых факторов риска, но и для определения теоретических возможностей профилактики заболевания. В статье представлены данные по соответствующим показателям заболеваемости и смертности населения России при злокачественных новообразованиях женских половых органов.*

**Ключевые слова:** заболеваемость, смертность, профилактика, рак шейки матки, рак тела матки, рак яичников

**Контакты:** Евгения Мильевна Аксель [34ira@mail.ru](mailto:34ira@mail.ru)

**ОРГАНСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕЗРЕЛОЙ ТЕРАТОМЫ ЯИЧНИКА**  
*И.Ю. Давыдова, В.В. Кузнецов, А.И. Карселадзе, О.Н. Стрельцова, В.М. Нечушкина, К.Ю. Морхов, Л.А. Мещерякова*  
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

*Незрелая тератома яичника — герминогенная опухоль, содержащая разное количество незрелых тканей эмбрионального типа. Средний возраст больных составляет 18 лет. Опухоль, как правило, односторонняя, ввиду этого преимущество должно отдаваться органосохраняющим операциям, которые позволяют сохранить репродуктивную функцию. При распространенных стадиях заболевания выполняется оптимальная циторедуктивная операция, при этом целесообразно сохранение матки и противоположного яичника, так как расширение объема хирургического вмешательства прогностического значения не имеет.*

**Ключевые слова:** опухоль яичника, герминогенная опухоль яичника, незрелая тератома яичника, химиотерапия, хирургическое лечение.

**Контакты:** Ирина Юрьевна Давыдова [davydova06@mail.ru](mailto:davydova06@mail.ru)

**ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ УРОВНЯМИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6, СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА, sFas, FasL И ЭНДОСТАТИНА У БОЛЬНЫХ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ**

*Н.Е. Кушлинский, М.М. Высоцкий, Е.К. Дворова*  
Лаборатория клинической биохимии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва;  
кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ

*Анатомическое строение ряда органов, таких как шейка матки, вульва, позволяет изучать особенности их фоновых и предраковых заболеваний в отличие от затрудненной визуализации яичников, при которой изучение ранней семиотики бластогенеза в этом органе недоступно. Это в свою очередь сказывается на несовершенстве методов ранней диагностики и неутешительных результатах лечения данной патологии. В связи с этим необходим поиск новых путей и возможностей доклинической диагностики новообразований яичников.*

**Ключевые слова:** VEGF, sFas, новообразования яичников, факторы, FasL

**Контакты:** Максим Маркович Высоцкий [visotsky-gyn@net.ru](mailto:visotsky-gyn@net.ru)

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ В МНОГОКОМПОНЕНТНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ И РЕЦИДИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ**

*Л.Н. Шевченко, В.А. Титова, Ю.М. Крейнина, А.Н. Шипилова*  
ФГУ РНЦР Росмедтехнологий, Москва

*Повышение чувствительности опухоли к специфическому воздействию с минимизацией повреждения здоровых тканей — актуальная задача в терапии гинекологического рака любой локализации. Лазер-индуцированная гипертермия (ЛИГТ) — крайне перспективный по эффективности, безопасности и рентабельности способ модификации опухолевого ответа для различных вариантов многокомпонентного лечения гинекологического рака, в том числе для эффективной терапии местно-распространенных форм опухолей и рецидивов, резистентных к традиционным видам воздействий.*

*Преимущества ЛИГТ заключаются в первую очередь в возможности регулировки температуры, глубины и равномерности прогрева в режиме реального времени посредством изменения параметров лазерного излучения (длина волны, мощность, экспозиция) в ходе процедуры на основании данных прямой термометрии.*

**Ключевые слова:** местно-распространенный рак женских половых органов, рецидивы гинекологического рака, лучевая терапия, многокомпонентное лечение

**Контакты:** Юлия Михайловна Крейнина [kreyнина@yandex.ru](mailto:kreyнина@yandex.ru)

**МЕТОДИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО, КОМБИНИРОВАННОГО И ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА**

*Л.Т. Мамедова, В.В. Кузнецов, Э.К. Таңривердиева*  
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

*Приводятся данные о 510 больных верифицированным раком шейки матки (РШМ) пожилого (60—74 года), старческого (75 лет и старше) и молодого (18—45 лет) возраста, которым было проведено хирургическое, лучевое и комбинированное лечение. Больные РШМ пожилого и старческого возраста в основном подвергались лучевой терапии — 181 (69,9%), а наибольшее число пациентов молодого возраста — лучевому (41,5%) и комбинированному лечению (38,6%).*

**Ключевые слова:** рак, шейка матки, возраст

**Контакты:** Лала Тофиковна Мамедова [L.M.1972@mail.ru](mailto:L.M.1972@mail.ru)

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИБРЮШИННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ В КАЧЕСТВЕ РАСТВОРИТЕЛЯ ХИМИОПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ**

*Ю.С. Сидоренко, Г.А. Неродо, А.П. Меньшенина, Л.Ю. Голотина, Н.Д. Ушакова*  
ФГУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий

32 больным раком яичников (РЯ) III—IV стадии асцитной формы проведено от 1 до 3 курсов внутривнутрибрюшинной полихимиотерапии с применением белкового концентрата асцитической жидкости (БКАЖ) в качестве растворителя химиопрепаратов по схеме CAP (цисплатин, циклофосфан, доксорубин). Это позволило достичь ремиссии в 78,1% случаев (против 40% при стандартной интраперитонеальной терапии), стандартный объем хирургического лечения выполнен в 28 (87,5%) пациентке, в режиме контроля — 21 (70%) больной; при использовании БКАЖ размер минимальной резидуальной опухоли (<1 см) достигнут в 81,3% случаев, тогда как при стандартной внутривнутрибрюшинной химиотерапии (ХТ) — в 63,3%. Благодаря данному методу можно применять дозоинтенсивные режимы ХТ, не вызывая при этом тяжелых общетоксических реакций. Метод высокоэффективен, малотоксичен и может быть рекомендован для лечения больных асцитной формой РЯ III—IV стадии.

**Ключевые слова:** рак яичников, асцит, внутривнутрибрюшинная полихимиотерапия

**Контакты:** Юрий Сергеевич Сидоренко [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru)

**ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ И МИОМОЙ МАТКИ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ**

*Н.В. Бочкарева, Л.А. Коломиец, И.В. Кондакова, А.Б. Мунтян, С.Л. Стуканов*  
ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, Томск

На основании выбранной совокупности признаков (анамнестических, клинических, результатов ультразвукового исследования, данных по гормональному статусу, рецепторам стероидных гормонов и активности ферментов метаболизма эстрогенов), обладающих наибольшей информативностью, определена регрессионная функция для оценки риска развития рака эндометрия (РЭ) у больных с гиперпластическими процессами эндометрия с последующим расчетом индивидуального риска. Применение модели позволило объективизировать оценку риска развития РЭ у этих больных и индивидуализировать тактику лечения. Чувствительность модели для прогноза риска развития РЭ у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия репродуктивного возраста составила 87,5%, специфичность — 90%, в перименопаузе соответственно 80 и 85,7%, в постменопаузе — 92 и 83%. Чувствительность и специфичность модели для прогноза риска развития РЭ у больных с гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки — 87 и 85%.

Математическая модель позволяет объективно оценивать риск развития РЭ у больных с гиперпластическими процессами эндометрия в различные возрастные периоды и в сочетании с миомой матки, формировать группы повышенного онкологического риска и планировать индивидуальное лечение с учетом как традиционных параметров, так и особенностей рецепции и метаболизма эстрогенов.

**Ключевые слова:** рецепторы эстрогенов, гиперплазия эндометрия, гормональный статус, рак эндометрия

**Контакты:** Наталья Валерьевна Бочкарева [BochkarevaNV@oncology.tomsk.ru](mailto:BochkarevaNV@oncology.tomsk.ru)

**ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В СОХРАНЕНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

*М.В. Киселёва, Е.В. Абакушина, А.Ф. Цыб*  
ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

В последние годы увеличилось число онкологических пациентов молодого возраста. Применение агрессивной химио- и радиотерапии привело к увеличению продолжительности жизни онкологических больных репродуктивного возраста, но главный побочный эффект такого лечения — снижение овариального резерва, что впоследствии приводит к потере фертильности. Когда рак диагностирован, пациенты и онкологи обычно сосредотачиваются на том, чтобы лечить болезнь, и в результате вопросы, касающиеся репродуктивной функции, могут быть не заданы или остаются без ответа. В этом случае онкологические больные могут лишиться единственной возможности сохранить способность иметь своего собственного ребенка. Сохранение фертильности должно быть неотъемлемой частью улучшения качества жизни таких пациентов.

**Ключевые слова:** криоконсервация, ЭКО, ооциты, ИКСИ, криопротектор

**Контакты:** Елена Вячеславовна Абакушина [abakushina@mail.ru](mailto:abakushina@mail.ru)

**ИММУНОПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

*В.П. Козаченко, Г.З. Чкадуа, К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди*  
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Проблема профилактики рака шейки матки (РШМ) является междисциплинарной и может быть разрешена только путем совместных усилий гинекологов, онкологов, вирусологов и иммунологов. Поскольку в настоящее время имеются убедительные данные о вирусном происхождении РШМ, особое место в проведении первичной профилактики принадлежит вакцинации. В настоящей работе рассматриваются и подвергаются сравнительному анализу 2 различных направления биотерапии РШМ.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, вирусы папилломы человека, дендритные клетки, вакцинация, профилактика

**Контакты:** Георгий Зурабович Чкадуа [gechkadua@yandex.ru](mailto:gechkadua@yandex.ru)



Для пациентов с метастазами в кости  
**ЦЕННОСТЬ КАЖДОГО ДНЯ –  
АКТИВНОСТЬ**  
ПОД контролем **ЗОМЕТА**

**ЗАМЕДЛЯЕТ РАЗРУШЕНИЕ  
И ВОССТАНАВЛИВАЕТ  
КОСТНУЮ ТКАНЬ<sup>2</sup>**

.....

**СНИЖАЕТ РИСК ПЕРЕЛОМОВ<sup>3</sup>**

.....

**УМЕНЬШАЕТ  
ИНТЕНСИВНОСТЬ БОЛИ<sup>3</sup>**

.....



**ЗОМЕТА®**   
золедроновая кислота  
Стойкая защита от постоянной угрозы

Входит в список ДЛО/ОНЛС<sup>1</sup>

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 сентября 2006 г. № 665. 2. Glatt M Eur Cells Materials. 2000; 296:238-242. 3. Rosen LS, Gorden D et al., Cancer J. 2001; 7(5):337-87.

Полную информацию о препарате  
можно получить в ООО «Новартис Фарма»  
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2  
Тел.: (495) 967 1270 • Факс: (495) 967 1268 • [www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)



Bayer HealthCare  
Bayer Schering Pharma

На правах рекламы



# Бонефос® –

Ваша защита  
в Ваших руках

## Бонефос – это...

- Мощное средство для профилактики скелетных осложнений и борьбы с метастазами в кости
- Отличная переносимость и безопасность
- Простота использования пероральной формы

**Краткая информация о препарате Бонефос® (Bonafos®)** Международное непатентованное название: Клодроновая кислота (clodronic acid) **Лекарственные формы:** концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения. 1 мл концентрата содержит 60,0 мг динатрия клодроната безводного (в виде динатрия клодроната тетрагидрата). Таблетки. 1 таблетка содержит 800,0 мг динатриевой соли клодроната безводного (в виде динатрия клодроната тетрагидрата) Капсулы. 1 капсула содержит 400,0 мг динатрия клодроната безводного (в виде динатрия клодроната тетрагидрата) **Показания:** Остеолитические метастазы злокачественных опухолей в кости и миеломная болезнь (множественная миелома). Профилактика развития костных метастазов первичного рака молочной железы. Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к клодроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата. Беременность и период кормления грудью. Сопутствующая терапия другими бисфосфонатами. Бонефос не следует назначать детям в связи с отсутствием клинического опыта. **Применение с осторожностью:** В связи с тем, что клодронат выводится преимущественно почками, следует соблюдать осторожность при назначении клодроната пациентам с почечной недостаточностью. **Наиболее часто встречающиеся побочные реакции:** тошнота, рвота, диарея. **Регистрационные удостоверения:** раствор для внутривенного введения – П №014659/03 от 27.01.2005; Капсулы – П №014659/02 от 27.01.2005; Таблетки П №014659/01 от 17.05.2004 Отпускается по рецепту врача. **Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.**

05.09 – 0515 – RU

**ЗАО «АО ШЕРИНГ», полномочный представитель Bayer Schering Pharma в России**

Москва (495) 231 12 00 • Санкт-Петербург (812) 331 36 00 • Ростов-на-Дону (863) 268 86 47

Казань (843) 267 61 27 • Екатеринбург (343) 378 41 26 • Новосибирск (383) 222 18 97

Хабаровск (4212) 75 56 96

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

  
**Бонефос®**  
К Л О Д Р О Н А Т

Ваша защита в Ваших руках