

60,
7-3

ОЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ВЫСОКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
В ДИАГНОСТИКЕ
И СТАДИРОВАНИИ РМЖ

МОЛЕКУЛЯРНО-
БИОЛОГИЧЕСКИЕ
И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
МАРКЕРЫ В ПРОГНОЗЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ

НЕОБХОДИМОСТЬ
ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ
И СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ ПРИ РМЖ

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ —
ШАГ ВПЕРЕД?

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ РАК
И ПСИХОГЕННЫЕ СОСТОЯНИЯ

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Жизнь прекрасна, спасибо!

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



RU.DOC. 09.03.02.

Каждое МГНОВЕНИЕ ЖИЗНИ бесценно...

sanofi aventis
Главное – здоровье

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

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

ТАКСОТЕР®
ДОЦЕТАКСЕЛ

Время **жить**

адъювантная терапия рака молочной железы



Для пациентов с метастазами в кости
**ЦЕННОСТЬ КАЖДОГО ДНЯ –
АКТИВНОСТЬ**
ПОД контролем **ЗОМЕТА**

**ЗАМЕДЛЯЕТ РАЗРУШЕНИЕ
И ВОССТАНАВЛИВАЕТ
КОСТНУЮ ТКАНЬ²**

.....

СНИЖАЕТ РИСК ПЕРЕЛОМОВ³

.....

**УМЕНЬШАЕТ
ИНТЕНСИВНОСТЬ БОЛИ³**

.....



ЗОМЕТА® 
золедроновая кислота
Стойкая защита от постоянной угрозы

Входит в список ДЛО/ОНЛС¹

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 «Новartis Фарма»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 967 1270 • Факс: (495) 967 1268 • www.novartis.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

34'09

ОПУХОЛИ

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

МАММОЛОГИЯ / ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Заместители главного редактора:

проф., д.м.н. И.В. Высоцкая,

проф., д.м.н. Н.И. Рожкова

Ответственный секретарь:

д.м.н. А.Д. Зикиряходжаев

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

проф., д.м.н. В.И. Борисов (Москва)

проф., д.м.н. Л.М. Бурдина (Москва)

к.м.н. Я.В. Вишневская (Москва)

проф., д.м.н. И.К. Воротникова (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. Тюлядин (Москва)

проф., д.м.н. В.А. Хайленко (Москва)

проф., д.м.н. Р.Ш. Хасанов (Казань)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Заместители главного редактора:

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

Ответственный секретарь:

д.м.н. Ю.Г. Паяниди

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

проф., д.м.н. Л.А. Ашрафян (Москва)

проф., д.м.н. В.В. Баринев (Москва)

проф., д.м.н. А.М. Гарин (Москва)

проф., д.м.н. А.Н. Грицай (Москва)

д.м.н. М.В. Киселева (Обнинск)

проф., д.м.н. В.П. Козаченко (Москва)

проф., д.м.н. Л.А. Коломиец (Томск)

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

проф., д.м.н. К.П. Лактионов (Москва)

проф., д.м.н. Е.Г. Новикова (Москва)

проф., д.м.н. В.А. Титова (Москва)

проф., д.м.н. Б.О. Толокнов (Москва)

Зарубежные редакторы

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

д.м.н. И.А. Косенко (Белоруссия)

проф., д.м.н. В.И. Рятсеп (Эстония)

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

Адрес редакции:

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

НИИ канцерогенеза, 3-й этаж,

офис «АБВ-пресс»

тел./факс: (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvgrp.ru

Статьи направлять по адресу:

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

проф. Летягину В.П.

e-mail: azizz@mail.ru

Заведующая редакцией А.Г. Шерай

Редактор Н.В. Черножукова

Корректор Ю.А. Алексеева

Дизайн и верстка Р.Р. Саргсян

Служба подписки и распространения Н.А. Гаркавецова

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

Журнал зарегистрирован

в Федеральной службе по надзору в сфере

связи, информационных технологий

и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

ПИ № ФС77-36991 от 21 июля 2009 г.

При перепечатке материалов ссылка

на журнал «Опухоли женской

репродуктивной системы» обязательна

ISSN 1994-4098. Опухоли женской

репродуктивной системы. 2009.

№ 3-4, 1-136.

© ООО «АБВ-пресс», 2009

Подписной индекс в каталогах:

«Почта России» — 12286

«Пресса России» — 42166

Отпечатано в типографии ЗАО «Д-графикс»

Тираж 2000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

МАММОЛОГИЯ

Актуальная тема

В.А. Уйманов, М.И. Нечушкин, И.А. Гладилина, А.В. Тригослов, Н.Р. Молодикова, М.В. Черных

Отдаленный прогноз у пациенток с местным рецидивом рака молочной железы после органосохраняющего лечения	5
--	---

Е.А. Соцкова, А.В. Петровский, И.В. Поддубная, М.И. Нечушкин

Роль прогностических факторов в развитии рецидива рака молочной железы центральной локализации	11
--	----

Проблема

А.И. Бершвиц, Н.Н. Тупицын, К.П. Лактионов

Иммунофенотипическая характеристика отечно-инфильтративной формы рака молочной железы	15
---	----

Диагностика опухолей молочной железы

С.В. Серебрякова, Г.Е. Труфанов, Е.А. Юхно

Магнитно-резонансная семиотика рака молочной железы	20
---	----

Н.И. Рожкова, В.К. Боженко, Д.К. Фомин, А.И. Плошница, А.А. Тащан, Е.А. Кудинова, Е.Ф. Васкевич, М.Л. Мазо

Молекулярно-биологические и радиологические технологии в комплексной диагностике патологии аксиллярной области	25
--	----

Лечение опухолей молочной железы

Е.В. Артамонова

Общие принципы лекарственного лечения первично-операбельного и местно-распространенного рака молочной железы	29
--	----

К.С. Титов, Л.В. Демидов, М.В. Киселевский, И.Н. Михайлова, И.Ж. Шубина, А.Н. Грицай, И.Е. Синельников, Л.М. Родионова

Внутриплевральная иммунотерапия метастатических плевритов у больных раком молочной железы	34
---	----

Новые технологии

Е.С. Герштейн, А.М. Платова, В.П. Летагин, Н.Е. Кушлинский

Клинические перспективы исследования ядерного транскрипционного фактора NF-κB при раке молочной железы	39
--	----

Я.А. Удалова, Н.В. Бовин, П.С. Обухова, Н.В. Шилова, А.М. Ковригина,

А.А. Субботина, В.В. Тимошенко, О.Е. Галанина, З.Г. Кадагидзе, В.П. Летагин, Н.Н. Тупицын

Мембранная экспрессия Le ^a на клетках рака молочной железы	43
---	----

Л.Т. Алимходжаева

Диагностическое значение изучения уровней про- и противовоспалительных цитокинов иммунной системы у больных раком молочной железы	49
---	----

Фармакотерапия

Н.С. Бесова, В.А. Горбунова, И.В. Поддубная, Н.П. Макаренко

Комбинация Таксотера с доксорубицином и циклофосфаном в адъювантной химиотерапии операбельного рака молочной железы на фоне первичной профилактики гранулоцитарными колоннестимулирующими факторами	53
---	----

Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания

Искусственная менопауза и опыт применения экстракта цимицифуги (климадинон)	58
---	----

ГИНЕКОЛОГИЯ

Проблема

С.В. Иванов, М.А. Самушия, Е.А. Мустафина

Психогенные реакции у женщин со злокачественными опухолями органов репродуктивной системы	63
---	----

Диагностика опухолей репродуктивной системы

О.В. Мухомотова, И.П. Асланиди, Л.А. Ашрафян, И.В. Шурупова, Е.П. Деревянко, Т.А. Катунина, Д.Б. Алимардонов, А.В. Ульянова

Позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸ F-фтордезоксиглюкозой у онкологических больных: методика обследования всего тела	70
--	----

Л.Е. Комарова

Современные аспекты цитологического скрининга рака шейки матки: обзор	78
---	----

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

Радионуклидная диагностика функционального состояния мочеточников в процессе комбинированного лечения больных раком шейки матки	84
---	----

М.А. Чекалова, В.В. Кузнецов, В.В. Брюзгин, Т.А. Спиридонова, М.Н. Колпакова

Значение ультразвуковой томографии для стадирования рака эндометрия	89
---	----

И.Е. Бахлаев, П.И. Ковчур

Профилактика рака шейки матки в условиях женской консультации	94
---	----

Лечение опухолей репродуктивной системы

О.А. Кравец, Л.А. Марьина, М.И. Нечушкин, Ю.В. Андреева, Н.А. Пирогова

Результаты лучевой терапии рака шейки матки с использованием ¹⁹² Ir для контактного облучения	99
--	----

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

Стандарты и нерешенные вопросы в лечении раннего рака яичников	101
--	-----

В.А. Титова, Ю.М. Крейнина, А.Н. Шипилова, Л.Н. Шевченко, В.Ю. Петровский

Комплексная коррекция осложнений многокомпонентного лечения злокачественных опухолей различных локализаций с использованием озонотерапии и низкоинтенсивного лазерного излучения	108
--	-----

А.М. Бейшембаев, В.А. Хайленко, Н.В. Любимова, Ю.Г. Паяниди, О.А. Анурова, О.Н. Стрельцова, К.И. Жордания

Диагностика и лечение рецидивов гранулезоклеточных опухолей яичников	112
--	-----

Новые технологии

Е.В. Зуева, С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов, А.В. Моженкова, Н.В. Кокосадзе, В.В. Тимошенко, М.Ж. Каирбаева, Н.Н. Тупицын

Иммуногистохимическая и проточно-цитометрическая характеристика интраутеральных лимфоцитов при серозной аденокарциноме яичников	117
---	-----

И.А. Косенко, Э.А. Жаврид, О.П. Матвеевич, Т.М. Литвинова, В.С. Дударев

Непосредственные результаты хирургического вмешательства после неoadъювантной полихимиотерапии с селективной химиоземблизацией маточных артерий у больных первично нерезектабельным раком шейки матки	121
---	-----

В.А. Горбунова, А.С. Одинцова, С.В. Хохлова

Таргетная терапия диссеминированного рака шейки матки	125
---	-----

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

Topical subject

V.A. Uimanov, M.I. Nechushkin, I.A. Gladilina, A.V. Trigoloso, N.R. Molodikova, M.V. Chernykh

Long-term prognosis in patients with a local breast cancer relapse after organ-saving treatment 5

E.A. Sotskova, A.V. Petrovsky, I.V. Poddubnaya, M.I. Nechushkin

Role of prognostic factors in the development of centric breast cancer recurrence 11

Problem

A.I. Berishvili, N.N. Tupitsyn, K.P. Laktionov

Immunophenotypic characteristics of inflammatory breast cancer 15

Diagnosis of breast tumors

S.V. Serebryakova, G.E. Trufanov, E.A. Yukhno

Magnetic resonance semiotics of breast cancer. 20

N.I. Rozhkova, V.K. Bozhenko, D.K. Fomin, A.I. Ploshnitsa, A.A. Tashchan, E.A. Kudinova, E.F. Vaskevich, M.L. Mazo

Molecular biological and radiological technologies in the complex diagnosis of auxiliary pathology 25

Treatment of breast tumors

E.V. Artamonova

General principles of drug treatment for primary operable and locally advanced breast cancer. 29

K.S. Titov, L.V. Demidov, M.V. Kiselevsky, I.N. Mikhailova, I.Zh. Shubina, A.N. Gritsai, I.E. Sinelnikov, L.M. Rodionova

Intrapleural immunotherapy for metastatic pleurisies in patients with breast cancer 34

New technologies

E.S. Gershtein, A.M. Platova, V.P. Letyagin, N.E. Kushlinsky

Clinical perspectives for studying the nuclear transcription factor NF- κ B in breast cancer. 39

Ya.A. Udalova, N.V. Bovin, P.S. Obukhova, N.V. Shilova, A.M. Kovrigina,

A.A. Subbotina, V.V. Timoshenko, O.E. Galanina, Z.G. Kadagidze, V.P. Letyagin, N.N. Tupitsyn

Membrane Lec expression in breast cancer cells 43

L.T. Alimkhodjaeva

Diagnostic value of studying the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines of the immune system in patients with breast cancer 49

Pharmacotherapy

N.S. Besova, V.A. Gorbunova, I.V. Poddubnaya, N.P. Makarenko

A combination of Taxotere, doxorubicin, cyclophosphan in adjuvant chemotherapy for operable breast cancer during primary prevention using granulocyte colony-stimulating factors 53

Yu.G. Payanidi, K.I. Zhordania

Artificial menopause and experience in using Cimicifuga extract (Climadinon) 58

GYNECOLOGY

Problem

S.V. Ivanov, M.A. Samushia, E.A. Mustafina

Psychogenic reactions in women with reproductive organ malignancies 63

Diagnosis of reproductive system tumors

O.A. Mukhortova, I.P. Aslanidi, L.A. Ashrafyan, I.V. Shurupova, E.P. Derevyanko, T.A. Katunina, D.B. Alimardonov, A.V. Ulyanova

¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cancer patients: a whole-body examination procedure 70

L.E. Komarova

Current aspects of cytological screening for cancer of the cervix uteri: a review. 78

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

Radionuclide diagnosis of the functional status of the ureters in cervical cancer patients receiving combination treatment. 84

M.A. Chekalova, V.V. Kuznetsov, V.V. Bryuzgin, T.A. Spiridonova, M.N. Kolpakova

Value of ultrasonic tomography in the staging of endometrial cancer 89

I.E. Bakhlaev, P.I. Kovchur

Prevention of cancer of the cervix uteri at an antenatal clinic 94

Diagnosis of reproductive system tumors

O.A. Kravets, L.A. Maryina, M.I. Nechushkin, Yu.V. Andreyeva, N.A. Pirogova

Results of ¹⁹²Ir contact radiation therapy for cervix uteri cancer 99

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

Management in early ovarian cancer: standards and unsolved problems 101

V.A. Titova, Yu.M. Kreytnina, A.N. Shipilova, L.N. Shevchenko, V.Yu. Petrovsky

Complex correction of complications due to multimodality treatment for malignancies at various sites, by using ozone therapy and low-intensity laser irradiation 108

A.M. Beishembayev, V.A. Khaileiko, N.V. Lyubimova, Yu.G. Payanidi, O.A. Anurova, O.N. Streltsova, K.I. Zhordania

Recurrent ovarian granulosa cell tumors: diagnosis and treatment 112

New technologies

E.V. Zuyeva, S.O. Nikogosyan, V.V. Kuznetsov, A.V. Mozhenkova, N.V. Kokosadze, V.V. Timoshenko, M.Zh. Karibayeva, N.N. Tupitsyn

Immunohistochemistry and flow cytometric characteristics of intratumoral lymphocytes in ovarian serous adenocarcinoma. 117

I.A. Kosenko, E.A. Zhavrid, O.P. Matylevich, T.M. Litvinova, V.S. Dudarev

Short-term results of surgical intervention after neoadjuvant multidrug chemotherapy with selective chemoembolization of uterine arteries in patients with initially unresectable cervix uteri cancer 121

V.A. Gorbunova, A.S. Odintsova, S.V. Khokhlova

Target therapy for disseminated cancer of the cervix uteri 125

ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОК С МЕСТНЫМ РЕЦИДИВОМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ

В.А. Уйманов, М.И. Нечушкин, И.А. Гладиллина,
А.В. Тригolosов, Н.Р. Молодикова, М.В. Черных
Отделение радиохирургии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

LONG-TERM PROGNOSIS IN PATIENTS WITH A LOCAL BREAST CANCER RELAPSE AFTER ORGAN-SAVING TREATMENT

V.A. Uimanov, M.I. Nechushkin, I.A. Gladilina, A.V. Trigolosov, N.R. Molodikova, M.V. Chernykh
Radiology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper presents the results of a follow-up of 861 patients who have undergone organ-saving treatment (OST) for early breast cancer. The relapse rate was 7.3% (63/861). The main task was to study an association of survival rates with the predictors characterizing a local relapse. Five-year overall survival after the start of treatment for a local relapse was 65.7% (standard error 8.3). A Cox multivariate regression analysis led to the conclusion that the local relapse is a statistically significant factor of worsening survival without distant metastases when it develops within 3 years after primary OST.

Key words: breast cancer, local relapse, long-term prognosis.

В настоящее время на основании длительного пути развития методов лечения больных раком молочной железы (РМЖ) считается неоспоримым использование в комплексном лечении ранних стадий этого заболевания органосохраняющих операций [1–4].

Считается, что ежегодно во всем мире около 300 000 женщин с I и II стадиями РМЖ подвергаются органосохраняющему лечению (ОСЛ) [4].

С учетом постоянного роста количества пациенток, перенесших ОСЛ, ожидается увеличение числа пациенток с местным рецидивом в будущем. Частота возникновения рецидивов в сохраненной железе колеблется между 2 и 10% на протяжении 5 лет и между 5 и 15% — в течение 10 лет [3–5].

В литературе продолжают дебаты относительно прогноза для пациенток с местным рецидивом после ОСЛ. Ранее исследователи докладывали о 5-летней выживаемости, составившей от 70 до 84% после лечения местного рецидива, что равно или только немного хуже по сравнению с больными без местных рецидивов [6, 7]. Некоторые исследователи, однако, доложили о меньшей 5-летней выживаемости от момента лечения рецидива, колеблющейся между 55 и 68% [4, 8].

Неудовлетворительный прогностический эффект местного рецидивирования подтверждается в других исследованиях, в которых был проведен мультифакторный анализ факторов, зависящих от времени, и показано, что местный рецидив является сильным независимым прогностическим фактором риска развития отдаленного метастазирования [9–11].

Во многих исследованиях пациентки с местными рецидивами в пределах 2–3 лет после первичного лечения, вероятно, имеют худший прогноз по сравнению с больными с длительностью безрецидивного периода > 3 лет. Исследователи считают, что повышенный риск метастазирования при безрецидивном интервале < 3 лет может быть отражением биологической агрессивности опухоли. Рецидивы, развившиеся после 3 лет наблюдения, могут являться повторными первичными опухолями. Это, возможно, объясняет тот факт, что соотношение пациенток с новыми опухолями обычно больше в исследованиях с длительными сроками наблюдения и почему поздние рецидивы, по результатам исследований, имеют лучший прогноз, чем ранние [5, 9–13].

Больные с рецидивом, возникшим вне первичного расположения опухоли, по-видимому, имеют лучший прогноз, чем пациентки, у которых рецидив развился в месте расположения первичной опухоли или рядом с ней. Наиболее вероятное объяснение этого факта заключается в том, что в 1-й группе отмечено много случаев развития второго рака в оперированной железе, в то время как рецидивы, которые локализируются в месте первичной опухоли или рядом с ней, являются настоящими рецидивами, порожденными опухолевой тканью, не удаленной во время первичной операции [14, 15].

По мнению некоторых авторов, не только локализация рецидива, но также его размер служат важной информацией о риске развития отдаленных метастазов. У пациенток с рецидивом

размером < 1 см ниже риск отдаленного метастазирования по сравнению с больными с большим диаметром рецидива [11]. Таким образом, это свидетельствует о потенциальной пользе проведения ранней диагностики локального рецидива.

Вовлечение кожи является сильным прогностическим фактором по отношению к развитию метастазов, последующим местным рецидивам и смерти [11, 16, 17]. Вероятнее всего такие рецидивы являются маркерами метастатического потенциала опухоли.

Исследователи отмечают также прогностическую значимость развития отдаленного метастазирования после местного рецидива таких факторов, включенных в мультифакторный анализ, как размер первичной опухоли > 2 см и поражение регионарных лимфоузлов (ЛУ) [10, 11, 16, 17]. Этот факт логично отражает худший прогноз заболевания при усугублении стадии злокачественного процесса.

Несмотря на большое число публикаций на обсуждаемую тему в литературе, многие вопросы до сих пор все еще остаются нерешенными, необходимо накопление статистического материала.

Цель исследования — оценка отдаленных результатов наблюдения за больными РМЖ I—IIb клинических стадий (классификация злокачественных опухолей Международного противоракового союза, 2002) с местным рецидивом, развившимся после органосохраняющего комбинированного или комплексного лечения.

Данные для анализа представляли собой результаты наблюдения за 861 пациенткой, получавшей лечение на базе отделения радиохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1985 по 2002 г.

Таблица 1. *Распределение больных после операции по стадиям*

Стадия, pTрNM	Число больных	
	абс.	%
I		
pT1pN0	355	41,2
IIa		
pT1pN1	153	17,8
pT2pN0	149	17,3
IIb		
pT2pN1	88	10,2
IIIa		
pT1—2pN2a—b	69	8
IIIb		
pT1—2pN3a—b	47	5,5
Всего ...	861	100

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS 13-й версии, критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05.

Характеристика клинического материала на момент лечения первичной опухоли

Медиана возраста пациенток во время лечения первичной опухоли составила 50 (интерквартильный размах 42—58) лет.

Распределение первичной опухоли по патологоанатомическому критерию pT было следующим: pT1 — 66,1% (569 больных из 861), pT2 — 33,9% (292 из 861).

Характеристика распределения пациенток по стадиям после операции и уточнения статуса поражения подмышечных и парастеральных лимфоузлов представлена в табл. 1.

Оперативное лечение выполнялось в объеме радикальной резекции молочной железы.

Послеоперационная дистанционная лучевая терапия (ЛТ) на молочную железу проведена 69,8% больных (601 из 861). Облучение молочной железы осуществлялось с 2 тангенциальных полей в режиме стандартного и ускоренного фракционирования до суммарной очаговой дозы (СОД) 48—60 иГр.

Послеоперационная внутритканевая ЛТ по методике remote afterloading источниками излучения ¹³⁷Cs с использованием жестких игольчатых имплантатов в качестве единственной методики проведена 11,3% пациенток (97 из 861), к ложу удаленной опухоли подводилась доза от 30 до 40 Гр. Послеоперационная сочетанная ЛТ использовалась у 18,9% больных (163 из 861). На I этапе применяли локальное облучение ложа удаленной опухоли (внутритканевый буст) до СОД 30 Гр. На II этапе проводилась дистанционная ЛТ в стандартном режиме фракционирования до СОД от всего курса сочетанного лечения 48—60 иГр [18].

При патологоанатомическом подтверждении метастатического поражения > 3 подмышечных ЛУ выполнялась ЛТ на подмышечную и над-подключичную области в СОД 44—46 Гр.

Пациенткам с внутренней локализацией опухоли осуществляли облучение зоны парастеральных ЛУ с использованием одной из методик: дистанционное — до СОД 44—46 Гр (9,2% случаев, 79 из 861) или внутритканевое (11,6% случаев, 100 из 861) — до СОД 80 иГр [18].

Гормонотерапию тамоксифеном выполняли пациенткам с положительным гормональным статусом опухоли (36,2% случаев, 312 из 861) в течение 2—5 лет. У больных с сохраненной менструальной функцией осуществляли предварительное выключение функции яичников оперативным или лучевым методами (8,9% случаев, 76 из 861).

Химиотерапия (ХТ) проводилась по схеме CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) в 15,5% (133 из 861) случаев, по схеме FAC (5-фторурацил, доксорубин, циклофосфан) — в 15,7% (136 из 861). Основными показаниями служили метастазирование в регионарные ЛУ, отрицательный гормональный статус опухоли, молодой возраст.

Характеристика клинического материала на момент лечения рецидивной опухоли

Повторно опухоль в оперированной молочной железе обнаружена у 7,3% женщин (63 из 861). Полученная нами частота развития местных рецидивов после ОСЛ сопоставима с данными литературы, приведенными в начале статьи.

Из 63 пациенток с местным рецидивом 42 (67,3%) выполнена мастэктомия, 21 (32,7%) — резекция молочной железы, 42 больные в последующем получали системное лечение, ХТ или эндокринную терапию.

Распределение местных рецидивов по времени возникновения их после первичного лечения представлено в табл. 2.

Следует отметить, что после 10 лет наблюдения после ОСЛ рецидивы продолжают появляться, что подтверждает необходимость продолжения динамического наблюдения в течение всей жизни пациенток.

У 20 человек рецидивная и первичная опухоли не совпадали по локализации в молочной железе, у 7 — по гистологическому строению. Эти случаи не исключали из анализа. В литературе о рецидивах понятия второго рака (новой первичной опухоли) и истинного рецидива играют важную роль. Разница между ними окончательно не определена. В большинстве исследований диагноз новой опухоли выставляется при расположении рецидива вне места первичной опухоли, наличии у него другой гистологии или при конвертации от анеуплоидной опухоли к диплоидной при ДНК проточной цитофлуорометрии [14, 15].

Для оценки влияния рецидивов на прогноз заболевания в целом решено анализировать выживаемость без отдаленного метастазирования, так как она в основном и определяет этот прогноз. Вполне ло-

гично предположить, что из числа больных с местным рецидивом для анализа влияния различных прогностических факторов на выживаемость без отдаленного метастазирования необходимо выделить тех пациенток, у которых рецидив предшествует появлению отдаленных метастазов.

Из 63 больных с рецидивом у 5 (7,9%) местный рецидив диагностирован после появления отдаленных метастазов и у 9 (14,3%) метастазы были обнаружены в пределах 3 мес после выявления местного рецидива. У остальных 49 пациенток, составивших группу исследования, имели место изолированные местные рецидивы.

Клиническая характеристика анализируемой группы больных (n=49) с местными рецидивами по перечисленным во введении изучаемым факторам прогноза метастазирования представлена в табл. 3.

У 17 (34,7%) из 49 пациенток появились метастазы. Из 17 случаев метастазирования в 7 (41,2%) отдаленные метастазы зарегистрированы в период первого года наблюдения, в 3 (17,6%) — в течение второго, в 2 (11,8%) — в течение 3-го, в 4 (23,5%) — в течение 4-го, в 1 (5,9%) — после 10 лет наблюдения.

Из 17 пациенток с метастазами 15 умерли, 2 — живы в пределах 4 лет наблюдения после развития метастазов в кости в обоих случаях.

Таблица 2. *Распределение местных рецидивов по времени их возникновения*

Период наблюдения, годы	Число больных		Всего	
	абс.	%	абс.	%
Первые 3	27	3,1	63	7,3
Первые 5	4	0,6		
С 6-го по 10-й	16	1,9		

Таблица 3. *Клиническая характеристика группы пациенток с местными рецидивами*

Факторы	Число больных	
	абс.	%
Период до возникновения местного рецидива, годы:		
> 3	29	59,2
≤ 3	20	40,8
Расположение рецидивной опухоли по отношению к первичной:		
не совпадает	16	32,7
совпадает	33	67,3
Размер рецидивной опухоли, см:		
≤ 1	14	28,6
> 1	35	71,4
Вовлечение кожи в рецидивную опухоль:		
нет	41	83,7
есть	8	16,3

Результаты

Общая 5-летняя выживаемость в рассматриваемой группе ($n=49$) от момента лечения местного рецидива составила $65,7 \pm 8,3\%$. Для расчета выживаемости использовался метод Каплана — Майера. За точку отсчета принималась дата начала лечения рецидивной опухоли. Полученные показатели выживаемости сопоставимы с данными литературы (55 и 68%) авторов, предполагающих неудовлетворительный эффект местного рецидивирования на отдаленный прогноз заболевания [4, 8].

Для оценки влияния наличия местного рецидива на выживаемость без отдаленных метастазов в совокупности с другими факторами был проведен мультифакторный регрессионный анализ по модели Кокса (табл. 4). Отношения рисков (ОР, в англоязычной литературе hazard ratio — HR) развития отдаленного метастазирования между группами с их 95% доверительным интервалом (ДИ), уровень статистической значимости (p) оценены для каждого фактора. По отношению к значению Реф определялись риски отдаленного метастазирования другой группы данного прогностического фактора, что и составляет ОР. В модель, кроме наличия местного рецидива, были включены такие заранее значимые прогностические факторы, как возраст пациенток во время лечения первичной опухоли (< 45 и ≥ 45 лет), критерий рТ первичной опухоли (рТ1 и рТ2) и статус регионарных ЛУ (поражены или нет метастазами). Число случаев, вошедших в модель, равнялось 847 ($p < 0,001$).

Результаты проведенного мультифакторного регрессионного анализа по модели Кокса свидетельствуют об отсутствии значимого статисти-

ческого влияния наличия местного рецидива после органосохраняющих операций на отдаленное метастазирование. Другие факторы имеют заранее известное статистически значимое влияние на анализируемый вид выживаемости. Возраст < 45 лет, размер первичной опухоли, характеризующий критерием рТ2, метастазирование в регионарные ЛУ статистически значимо увеличивают шансы возникновения отдаленных метастазов.

Закономерным продолжением нашего анализа является попытка выяснить, влияют ли на частоту метастазирования в анализируемой группе пациенток с местным рецидивом такие характеристики местного рецидива, как период до возникновения местного рецидива, расположение рецидивной опухоли по отношению к первичной, ее размер, вовлечение кожи в рецидивную опухоль. Для выявления такого влияния нами проведен мультифакторный логистический регрессионный анализ (табл. 5). В модель был также введен такой статистически значимый прогностический фактор, как статус регионарных ЛУ (поражены или нет метастазами) во время лечения первичной опухоли. Для каждого фактора были оценены ОР развития отдаленного метастазирования между группами, 95% ДИ и p . По отношению к значению Реф определяли риски метастазирования другой группы данного прогностического фактора, что и составило ОР. Число случаев, вошедших в модель, равнялось 49 ($p=0,035$).

Проведенный мультифакторный логистический регрессионный анализ позволяет сделать вывод о том, что статистически значимым прогностическим фактором ($p=0,025$), влияющим на возникновение отдаленных метастазов,

Таблица 4. Результаты мультифакторного регрессионного анализа зависимости выживаемости без отдаленного метастазирования от изучаемых прогностических факторов по модели Кокса

Фактор	Число больных	Доля отдаленного метастазирования, %	Реф*	ОР	ДИ	p
Возраст, годы:						
≥ 45	580	21,6	+			
< 45	267	32,2	—	1,43	1,1—1,9	0,011
рТ:						
рТ1	561	19,1	+	—	—	—
рТ2	286	36,4	—	1,91	1,5—2,5	$< 0,001$
Метастазы в регионарные ЛУ:						
нет	496	20,2	+	—	—	—
есть	351	31,6	—	1,69	1,3—2,2	$< 0,001$
Местный рецидив:						
нет	798	24,3	+	—	—	—
есть	49	34,7	—	1,19	0,7—2	0,5

*Реф (здесь и далее) — группы прогностического фактора, ОР развития отдаленных метастазов в которых принималось за референтное значение.

Таблица 5. Результаты мультифакторного логистического регрессионного анализа зависимости частоты отдаленного метастазирования от изучаемых прогностических факторов местного рецидива

Фактор	Число больных	Доля отдаленного метастазирования, %	Реф	ОР	ДИ	p
Метастазы в регионарные ЛУ:						
нет	32	31,3	+			
есть	17	41,2	—	1,62	0,4—6,5	0,5
Безрецидивный период, годы:						
> 3	29	20,7	+			
≤ 3	20	55	—	4,74	1,2—18,5	0,025
Расположение рецидивной и первичной опухолей:						
совпадает	33	30,3	+			
не совпадает	16	43,8	—	2,05	0,5—8,2	0,31
Размер рецидива, см:						
> 1	35	31,4	+			
≤ 1	14	42,9	—	1,18	0,3—5,2	0,83
Вовлечение кожи в рецидивную опухоль:						
есть	8	25	+			
нет	41	36,6	—	1,51	0,2—10,3	0,68

является длительность периода времени от первичного лечения до возникновения местного рецидива. Риск развития отдаленных метастазов увеличивается в группе пациенток, у которых местные рецидивы проявляются в ближайшие 3 года по сравнению с группой больных с возникновением местных рецидивов спустя 3 года наблюдения.

Влияние других прогностических факторов на развитие местных рецидивов статистически незначимо, что может объясняться недостаточным числом анализируемых случаев.

Для подтверждения полученных результатов мы провели мультифакторный регрессионный анализ по модели Кокса (табл. 6), аналогичный предыдущему (см. табл. 4). Однако в данном слу-

чае в модель был включен фактор наличия местного рецидива в период до 3 лет наблюдения после первичного лечения (т.е. из анализа были исключены пациентки, у которых местные рецидивы возникли после 3 лет наблюдения). Другие факторы были прежними: возраст пациенток во время лечения первичной опухоли (< 45 и ≥ 45 лет), критерий рТ первичной опухоли (рТ1 и рТ2) и статус регионарных ЛУ (поражены или нет метастазами).

Число случаев, вошедших в модель, равнялось 818 ($p < 0,001$).

По данным проведенного анализа установлено, что при учете только местных рецидивов, развившихся в первые 3 года наблюдения после лечения первичной опухоли, этот фактор являет-

Таблица 6. Результаты мультифакторного регрессионного анализа зависимости выживаемости без отдаленного метастазирования от изучаемых прогностических факторов (с фактором местного рецидива в срок до 3 лет наблюдения после первичного лечения)

Фактор	Число больных	Доля отдаленного метастазирования, %	Реф	ОР	ДИ	p
Возраст, годы:						
≥ 45	568	21,7	+			
< 45	250	32,8	—	1,38	1—1,8	0,028
рТ:						
рТ1	544	19,1	+	—	—	—
рТ2	274	36,9	—	1,95	1,5—2,6	<0,001
Метастазы в регионарные ЛУ:						
нет	477	20,3	+	—	—	—
есть	341	31,7	—	1,68	1,3—2,2	<0,001
Местный рецидив в срок до 3 лет наблюдения:						
нет	798	24,3	+	—	—	—
есть	20	55	—	2,49	1,3—4,6	0,004

ся статистически значимым ($p=0,004$) прогностическим фактором появления отдаленных метастазов наравне с другими закономерно статистически значимыми факторами, включенными в анализ.

Выводы

На основании всего анализа, представленного в статье, продемонстрировано, что местный рецидив является статистически значимым фактором прогноза повышения частоты отдаленного метастазирования в том случае, если он развивается в сроки до 3 лет после первичного ОСЛ. В литературе данный рецидив характеризуется как «ранний». С учетом приведенных выше данных литературы можно предположить, что он служит только индикатором биологической агрессивности опухоли и распространен-

ности заболевания и не является причиной развития отдаленных метастазов. В связи с этим выявление раннего рецидива должно насторожить клиницистов, и пациентке могут быть предложены ХТ, эндокринная терапия или их сочетание совместно с оперативным вмешательством.

Также следует учитывать факт появления местных рецидивов после первичного лечения спустя 10 лет наблюдения и более. Необходимо проявление постоянной настороженности в отношении пациенток, получивших ОСЛ, которая не должна ослабевать на протяжении всей их жизни.

Данные выводы согласуются с результатами других исследователей, представленными во введении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко В.М. «Естественная история» роста рака молочной железы. *Практ Онкол* 2002;3(1): 6—14.
2. Fisher B., Fisher E. Biologic aspects of cancer-cell spread. *Proceedings of the Fifth National Cancer Conference*. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, 1965. p. 105—22.
3. Van Dongen J.A., Voogd A.C., Fentiman I.S. et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143—50.
4. 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.
5. 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: 731—40.
6. Calle R., Vilcoq J.R., Zafrani B. et al. Local control and survival of breast cancer treated by limited surgery followed by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;(12):873—8.
7. Kurtz J.M., Amalric R., Brandone H. et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989;63(10):1912—7.
8. 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.
9. Fisher B., Anderson S., Fisher E.R. et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991;338(8763):327—31.
10. Rouzier R., Extra J.-M., Carton M. et al. Primary chemotherapy for operable breast cancer: Incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *J Clin Oncol* 2001;19(18):3828—35.
11. Voogd A.C., van Oost F.J., Rutgers E.J. 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—2544.
12. Fredriksson I., Liljegren G., Arnesson L.G. 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):1860.
13. Lê M.G., Arriagada R., Spielmann M. et al. Prognostic factors for death after an isolated local recurrence in patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2002;94(11): 2813—20.
14. Huang E., Buchholz T.A., Meric F. et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002;95(10):2059—67.
15. Smith T.E., Lee D., Turner B. et al. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1281—9.
16. Fortin A., Larochelle M., Laverdiere J. et al. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17(1):101—9.
17. Gage I., Schnitt S.J., Recht A. et al. Skin recurrences after breast-conserving therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(2):480—6.
18. Нечушкин М.И. Лечение больных раком молочной железы центральной и медиальной локализации с использованием радиохирургических методик. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2001.

РОЛЬ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ РЕЦИДИВА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Е.А. Соцкова, А.В. Петровский, И.В. Поддубная, М.И. Нечушкин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

ROLE OF PROGNOSTIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CENTRIC BREAST CANCER RECURRENCE

E.A. Sotskova, A.V. Petrovsky, I.V. Poddubnaya, M.I. Nechushkin

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

The purpose of the study was to define the factors influencing the development of a recurrence depending on the volume of surgical intervention and to investigate the possibility of performing organ-saving surgery (OSS) for centric breast cancer.

The study used the clinical findings of 200 patients treated at the Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center in 1996 to 2006. According to the volume of surgical intervention, the patients were divided into 2 groups: 1) 106 patients who had undergone radical mastectomy; 2) 94 patients who had undergone radical resection. According to our data, the disease progressed in 32 (16%) cases. There were 12 local recurrences: in 8 (7.5%) and 4 (4.2%) cases after radical mastectomy and radical resection, respectively. The findings suggest that OSS may be performed after carefully patient selection, with all contraindications being kept in mind.

Key words: *centric breast cancer, development of a recurrence, organ-saving operations, prognostic factors*

Использование маммографического скрининга и определенные успехи в ранней диагностике рака молочной железы (РМЖ) способствуют увеличению выявляемости числа больных с начальными стадиями заболевания.

В связи с этим в последнее десятилетие интенсивно разрабатываются альтернативные радикальной мастэктомии (РМЭ) органосохраняющие операции (ОСО) как компонент комбинированного и комплексного лечения РМЖ.

Международные и отечественные исследования в области лечения РМЖ начальных стадий показали эффективность применения ОСО, которые имеют ряд преимуществ перед традиционными радикальными видами хирургического лечения [1–6].

Тем не менее единого мнения относительно возможности выполнения ОСО при РМЖ центральной локализации до сих пор не существует. Ряд авторов определяют в качестве противопоказания к выполнению ОСО центральную локализацию опухоли, поскольку это расположение опухоли считается прогностически неблагоприятным вследствие более частого развития местных рецидивов [2, 7]. По другим данным, центральная локализация РМЖ не служит препятствием для выполнения ОСО. Об этом не упоминается в рекомендациях Национального института США, Европейского общества маммологов [8], 10-й Международной конференции по адъювантному лечению РМЖ в Сан-Галене [9].

Обращает на себя внимание большое рандомизированное исследование, проведенное B.L. Fowble и соавт. [10], результаты которого были опубликованы еще в 1992 г. Оно посвящено анализу выживаемости и частоты возникновения

рецидивов после органосохраняющего лечения в зависимости от локализации опухолевого узла в молочной железе. На примере анализа течения болезни у 886 больных РМЖ начальных стадий показано, что при наружной локализации опухоли 5-летняя выживаемость составляет 93%, а при внутренней локализации — 88%. Интересно, что при центральной и субареолярной локализациях опухоли выживаемость составила 94 и 91% соответственно. Авторы указывают на незначительную разницу в частоте развития локальных рецидивов: 7% — при наружной локализации, 4% — при внутренней, 5 и 8% при локализации опухоли в центральной и субареолярной зонах соответственно.

Существует большое число работ, в которых обсуждаются ОСО при РМЖ центральной локализации, однако в большинстве исследований представлены обобщенные результаты лечения без учета особенностей течения заболевания и прогноза у больных с центральной локализацией процесса. Данные литературы, позволяющие судить о том, насколько эффективно органосохраняющее лечение у этой группы больных по сравнению с РМЭ, чрезвычайно скудны.

Цель исследования — определение прогностических факторов в развитии рецидива в зависимости от объема оперативного вмешательства и возможности выполнения ОСО при РМЖ центральной локализации.

Материалы и методы

Проанализировано течение болезни 200 пациенток с диагнозом РМЖ центральной локализации, наблюдавшихся в отделении радиохирургии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1996 по 2006 г.

Возраст больных колебался от 24 до 88 лет (в среднем 57,8 года). Медиана возраста — 58 лет. Преобладающее число больных относилось к возрастным группам 50—59 ($n=54$, 27%) и 60—69 ($n=61$, 30,5%) лет. Количество больных другого возраста было меньше, однако группы 40—49 и 70—79 лет также содержали немало пациенток — 38 (19%) и 30 (15%) соответственно.

По менструальному статусу больные различались следующим образом: сохраненная менструальная функция отмечена у 55 (27,5%) пациенток, менопауза — у 145 (72,5%), в том числе искусственная — у 17. Патологический процесс у больных локализовался с равной частотой в правой ($n=90$, 45%) и левой ($n=110$, 55%) молочных железах (табл. 1).

У большинства больных ($n=89$, 44,5%) диагностирована II стадия заболевания, у 51 (25,5%) — I и у 60 (30%) — III.

Рецепторный статус определен у 169 (84,5%) из 200 пациенток. Исследование проводилось в биохимической лаборатории РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с помощью биохимического метода. В зависимости от рецепторного статуса больные распределялись следующим образом: РЭ+РП⁺ — 48 (28,4%) пациенток, РЭ+РП⁻ — 51 (30,1%), РЭ-РП⁺ — 11 (6,5%), РП-РЭ⁻ — 59 (35%).

Среди морфологических вариантов РМЖ наиболее часто диагностирован инфильтративный протоковый рак — 106 (53%) из 200 случаев. Другие варианты встречались с меньшей частотой: инфильтративный дольковый рак — 62 (31%) случая, смешанная форма — 21 (10,5%). Сочетание инфильтративного протокового рака и рака Педжета соска выявлено у 10 (9,4%) из 106 больных.

Редкие гистологические формы представлены 11 (5,5%) наблюдениями: тубулярный рак — 5, папиллярный — 4, слизистый — 2.

Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 106 (53%) пациенток, которым была выполнена РМЭ с сохранением обеих грудных мышц. Во 2-ю группу вошли 94 (47%) пациентки, подвергшиеся оперативному вмешательству в объеме радикальной резекции молочной железы (табл. 2).

Оценка состояния аксиллярных лимфатических узлов (ЛУ) проводилась на основании исследования операционного материала. Поражения аксиллярного лимфатического коллектора не выявлено у 90 (45%) пациенток, а увеличение размеров ЛУ, зафиксированное на дооперационном этапе у 30 больных, объясняется наличием у них липоматоза ($n=13$), реактивной гиперплазии ($n=9$), синус-гистиоцитоза ($n=8$) — доказано гистологически.

Метастатическое поражение аксиллярных ЛУ установлено у 110 (55%) пациенток. Объем поражения ЛУ был неодинаковым: в 57 (28,5%) из 110 случаев поражено до 3 ЛУ (общее число исследованных узлов в этой подгруппе колебалось от 3 до 12). До 10 метастатически пораженных аксиллярных ЛУ выявлено у 47 (23,5%) больных (общее число исследованных в данной подгруппе узлов колебалось от 4 до 15). Метастатическое поражение до 15 ЛУ имело место в 5 (2,5%) случаях. Необходимо отметить, что во всех этих 5 наблюдениях зафиксированы прорастание капсулы ЛУ и наличие опухолевых клеток в окружающей клетчатке.

Подавляющему большинству больных ($n=174$, 87%) осуществлялось комбинированное или комплексное лечение (послеоперационная лучевая и лекарственная терапия). Хирургическое вмешательство как самостоятельный вариант лечения

Таблица 1. Клиническая характеристика больных в зависимости от объема операции

Показатель	РМЭ ($n=106$)		Радикальная резекция ($n=94$)	
	абс.	%	абс.	%
Возраст, годы:				
< 30	2	1,9	0	0
31—40	5	4,7	7	7,5
41—50	19	17,9	24	25,5
51—60	29	27,4	26	27,7
61—70	35	33	26	27,7
> 70	16	15	11	11,7
Менструальный статус:				
сохранен	24	22,6	31	33
менопауза				
< 5 лет	15	14,2	6	6,4
> 5 лет	55	51,9	52	55,3
искусственная	12	11,3	5	5,3
Гистологический тип:				
инфильтративный протоковый	54	50,9	52	5,3
инфильтративный дольковый	39	36,8	23	24,5
смешанный	8	7,5	13	13,8
другие варианты	5	4,7	6	6,4
Стадия				
I	7	6,6	44	46,8
IIa	34	32	21	22,3
IIb	21	19,8	13	13,8
IIIa	30	28,3	15	16
IIIb	9	8,5	0	0
IIIc	5	4,7	1	1,1
Размер узла, см:				
< 3	49	46,2	86	91,5
> 3	57	53,8	8	8,5

проведено только 26 (13,5%) пациенткам, что было обусловлено наличием у них сопутствующей патологии. У всех этих больных диагностирована I или II стадия заболевания, все они находились в менопаузе > 5 лет.

При гормонозависимых опухолях назначалась эндокринная терапия (тамоксифен в дозе 20 мг/сут, в течение ≥5 лет).

Результаты

За время наблюдения прогрессирование болезни (развитие локального рецидива или отдаленное метастазирование) отмечено у 32 (16%) пациенток. Среднее время развития рецидива заболевания после оперативного вмешательства составило $40,17 \pm 2,11$ мес. Преобладало проявление генерализации болезни с наличием множества метастазов в различных органах — 20 наблюдений из 32, локальные рецидивы возникали реже — у 12 из 32 больных (табл. 3).

При анализе зависимости частоты и характера прогрессирования болезни от вида хирургического вмешательства выявлены некоторые закономерности, хотя в связи с относительно небольшим числом наблюдений эти данные считаются пока предварительными. Общее количество пациенток с прогрессированием болезни после выполнения РМЭ составило 22,5% (24 из 106 наблюдений) и было в 2 раза больше, чем после радикальных резекций — 8,6% (8 из 94 случаев).

Сравнение клинических проявлений рецидива болезни в зависимости от объема хирургического вмешательства показало, что локальный рецидив в 2 раза чаще развивался после РМЭ (8 случаев из 12, 66,6%), чем после радикальной резекции (4 наблюдения из 12, 33,4%). Та же тенденция прослеживается и при возврате болезни в виде генерализации: после РМЭ прогрессирование диагностировано у 16 (80%) больных из 20, а после радикальных резекций — только у 4 (20%).

Оптимальным для выполнения ОСО при РМЖ считается (и доказано во многих исследованиях) размер первичного опухолевого узла, не превышающий 3 см. Для более корректного сопоставления мы выделили в обеих группах подгруппы больных с размером опухолевого узла до 3 см. В подгруппе с операцией

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от объема операции

Стадия, TNM	РМЭ		Радикальная резекция	
	абс.	Число больных %	абс.	%
I				
T1N0	7	6,6	44	46,8
IIa				
T1N1	8	7,5	13	13,8
T2N0	26	24,5	8	8,5
IIb				
T2N1	17	16	12	12,7
T3N0	4	3,8	1	1,1
IIIa				
T1N2	4	3,8	8	8,5
T2N2	19	18	6	6,4
T3N1	2	1,9	1	1,1
T3N2	5	4,7	0	0
IIIb				
T4N0—2	9	8,5	0	0
IIIc				
anyTN3	5	4,7	1	1,1
Всего ...	106	100	94	100

в объеме мастэктомии с сохранением обеих грудных мышц было 49 больных, в подгруппе с хирургическим вмешательством в объеме радикальной резекции молочной железы — 86. Анализ частоты развития локальных рецидивов и отдаленного метастазирования показал следующее: местный рецидив после РМЭ развился в 3 (6,1%) случаях, после радикальной резекции — тоже в 3 (3,5%). Генерализация процесса наблюдалась достоверно чаще в подгруппе больных, подвергшихся операции в объеме мастэктомии — 6 (12,25%) наблюдений против 4 (4,65%) — у пациенток после радикальной резекции ($p < 0,05$).

При анализе зависимости развития рецидива от размера опухоли нами получены данные, характерные для всех опухолей в целом: чем больше размер первичного опухолевого узла, тем чаще происходит развитие рецидива (табл. 4).

С учетом особенностей центральной локализации опухоли нами уделено особое внимание такому клиническому фактору, как кожные симптомы. При осмотре пациенток на дооперационном

Таблица 3. Частота развития рецидива болезни в зависимости от объема операции

Показатель	РМЭ (n=106)		Радикальная резекция (n=94)	
	абс.	Число больных %	абс.	%
Локальный рецидив	8	7,5	4	4,3
Метастазирование	16	15	4	4,3
Всего ...	24	22,5	8	8,6

Таблица 4. Соотношение размера опухолевого узла и частоты развития рецидива

Размер опухоли	Число больных с рецидивом РМЖ абс.	%
< 1	3	9,4
1,1—2	5	15,6
2,1—3	7	21,9
> 3	17	53,2
Итого ...	32	100

Таблица 5. Соотношение рецепторного статуса опухолевого узла и частоты развития рецидива

Рецепторный статус	Число больных с рецидивом РМЖ абс.	%
РЭ ⁺ РП ⁺	4	12,5
РЭ ⁺ РП ⁻	8	25
РЭ ⁻ РП ⁺	1	3,1
РЭ ⁻ РП ⁻	13	40,6
Не определен	5	18,8
Итого ...	32	100

этапе выявлялись следующие симптомы: отек кожи и соска, втянутость соска, гиперемия кожи над опухолью, а также различные сочетания симптомов. Отсутствие кожной симптоматики достоверно чаще наблюдалось в группе без возврата болезни: 42,9% по сравнению с 25% ($p < 0,05$).

При анализе каждого симптома в отдельности можно отметить следующее: в группе с прогрессированием болезни симптом гиперемии кожи над опухолью встречался достоверно более часто — в 4 (12,5%) случаях, чем в подгруппе без развития рецидива болезни — в 2 (1,2%) наблюдениях ($p < 0,05$).

Другие кожные симптомы (втянутый сосок, выделения из соска и отек соска) значимо не влия-

ли на прогрессирование заболевания. Выявлена определенная зависимость частоты возникновения прогрессирования РМЖ центральной локализации от гистологической структуры опухоли. В группе с прогрессированием заболевания инфилтративный протоковый рак диагностирован у 71,9% больных по сравнению с 49,4% в группе без прогрессирования ($p < 0,05$). Не зарегистрировано ни одного случая прогрессирования заболевания при редко встречающихся гистологических формах РМЖ.

Нами проанализирована частота развития рецидива в зависимости от объема поражения аксиллярного лимфоколлектора. У пациенток без поражения аксиллярного коллектора достоверно реже выявляется рецидив заболевания — 21,9 и 49,4% случаев соответственно ($p < 0,02$), при поражении > 3 подмышечных ЛУ рецидивы обнаружены у 43,8% больных против 19,6% без них ($p < 0,05$). Также была проведена оценка влияния рецепторного статуса на прогрессирование заболевания (табл. 5).

Установлено, что в группе без прогрессирования заболевания достоверно чаще — в 26,2% случаев — имели место опухоли с рецепторположительным статусом, чем в группе с прогрессированием (12,5%, $p < 0,05$). Одновременно с этим в группе с рецидивом отмечено достоверно значимое увеличение рецепторотрицательных опухолей — 40,6% против 27,4% ($p < 0,05$).

По результатам нашего исследования, при РМЖ центральной локализации наиболее неблагоприятными факторами, определяющими возможность развития рецидива и генерализации, являются размер опухолевого узла, отрицательный рецепторный статус, поражение > 3 аксиллярных ЛУ. Агрессивность течения заболевания также увеличивается при наличии кожной симптоматики (в частности, гиперемии кожи над опухолевым узлом).

Таким образом, нами получены предварительные данные, свидетельствующие о возможности выполнения ОСО при РМЖ центральной локализации с учетом выявленных факторов, повышающих риск возврата болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишнякова В.В. Эффективность экономных операций при раке молочной железы. *Вопр онкол* 1990;36(5):540—4.
2. Летагин В.П. Современные тенденции в лечении первичного рака молочной железы. *Вестн ВОНЦ АМН СССР* 1990;(1):40—2.
3. Портной С.М., Лактионов К.П., Барканов А.И. и др. Органосохраняющие операции при раке молочной железы I—II стадиях. *Материалы I съезда онкологов стран СНГ*. М., 1996.
4. Семглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы. СПб.: Гиппократ, 1992.
5. Fisher B., Slack N.H., Cavanaugh P.J. Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: results of the NSABP clinical trial. *Ann Surg* 1970;172(4):711—32.
6. Veronesi U., Luini A., Del Vecchio M. et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in woman with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993;328:1587—91.
7. Путырский Л.А. Рак молочной железы. Минск, 1998.
8. Rutgers E.J.Th. for the EUSOMA Consensus Group. Quality assurance guidelines for surgery. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*, 2006.
9. Goldhirsch A., Wood W., Gelber R. et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18(7):1133—44.
10. Fowble B.L., Solin L.J., Schultz D.J. Breast recurrence and survival related to primary tumor location in patients undergoing conservative surgery and radiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(5):933—9.

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТЕЧНО-ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ ФОРМЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.И. Беришвили, Н.Н. Тупицын, К.П. Лактионов

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

IMMUNOPHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF INFLAMMATORY BREAST CANCER

A.I. Berishvili, N.N. Tupitsyn, K.P. Laktionov

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

The investigation enrolled 31 patients with inflammatory breast cancer (IBC) treated at the N. N. Blokhin Cancer Research Center from 2006 to 2008. IBC is diagnosed on the basis of signs of rapid progression, such as localized or generalized breast induration, redness and edema. IBC accounts for less than 5% of all diagnosed breast cancers and is the most lethal form of primary breast cancer. We studied tumor markers of the immunophenotype of IBC and levels and subpopulations of immunocompetent tumor-infiltrating cells. We found that expression of HLA-DR is in negative correlation with MUC-1 expression and lymphoid cells tumor infiltration is associated with the increase in T-cell subpopulations.

Key words: breast cancer, inflammatory breast cancer, immunophenotyping

Отечно-инфильтративная форма (ОИФ) рака молочной железы (РМЖ) является частью местно-распространенного (МР) РМЖ и составляет 1–6% всех случаев РМЖ в США [1–3]. ОИФ РМЖ характеризуется тремя биологическими особенностями: быстрым ростом опухоли, высокой ангиоинвазивностью и ангиогенностью и, наконец, высоким метастатическим потенциалом. Несмотря на мультимодальное лечение, прогноз данного заболевания остается неблагоприятным, а 3-летняя выживаемость не превышает 30–40%, тогда как при МР РМЖ она достигает 85% [2, 4].

В настоящее время выделяют ряд опухолевых маркеров, коррелирующих с основными биологическими и прогностическими характеристиками опухоли:

- HLA I — главный комплекс гистосовместимости, ответственный за связывание белков, синтезируемых в клетке или поступающих извне, и их транспорт на мембрану клетки для распознавания Т-киллерами или Т-хелперами [5]; в 50% случаев утрачивается при РМЖ [6];
- HLA-DR — играет важную роль в иммунном ответе, являясь рецептором для антигенных пептидов, распознающихся Т-хелперными (CD4) лимфоцитами;
- MUC-1 — один из наиболее значимых опухолевых маркеров РМЖ, являющийся комплексом гликопротеинов на клеточной поверхности со способностью отделяться от нее и циркулировать в крови, сигнализируя о существовании опухоли, а при последовательном его определении — и о рецидивировании, прогрессировании или ответе на лечение [7];

вировании, прогрессировании или ответе на лечение [7];

- панцитокератин (набор цитокератинов, выявляемых антителами KL-1) — определяется в 100% случаев РМЖ и является важным маркером микрометастазирования и циркулирующих опухолевых клеток;
- ЕрСАМ (HEA-125) — панэпителиальный антиген, представленный на клетках первичного и метастатического РМЖ; может быть полезен в оценке степени распространенности РМЖ [8];
- рецептор трансферрина (CD71) — мембранный гликопротеин, обеспечивающий транспорт железа через клеточную мембрану; является косвенным критерием пролиферации опухолевых клеток, имеющих повышенное число трансферриновых рецепторов и дающих им ростовые преимущества.

Ключевая роль в осуществлении противоопухолевого иммунитета принадлежит цитотоксическим Т-лимфоцитам, активированным различными опухолеассоциированными антигенами [9]. Наряду с общей инфильтрацией опухолевой ткани важное значение имеет количественный и качественный состав опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, главным образом CD8⁺-Т-киллеров, являющихся эффекторами противоопухолевого иммунитета [10].

Цель исследования — выявление иммунофенотипических особенностей ОИФ РМЖ, имеющих прямую связь с опухолевой прогрессией и противоопухолевым иммунитетом, а также уровней и субпопуляций иммунокомпетентных клеток, инфильтрирующих РМЖ.

Материалы и методы

В исследование вошла 31 пациентка с ОИФ РМЖ, получавшая лечение в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 2006 по 2008 г. Исследование проведено с использованием панели моноклональных антител (МКА).

Срезы опухолей молочных желез фиксировали в ацетоне, после этого отмывали в среде 199 в течение 10 мин. Затем наносили меченные флуоресцеинизотиоцианатом антисыворотки или МКА и инкубировали на протяжении 30 мин, после чего снова отмывали в среде 199 10 мин. Клетки консервировали 50% глицерином на физиологическом растворе и учитывали специфическое свечение на люминисцентном микроскопе.

При иммунофенотипировании выделяли 3 типа взаимодействия антител с опухолевыми клетками:

- 1) *отрицательная реакция* (-) — < 10% антигенположительных опухолевых клеток;
- 2) *мозаичная реакция* ($\pm$) — антиген присутствовал на части (от 10 до 80%) опухолевых клеток;
- 3) *мономорфная реакция* (+) — антиген экспрессируется большинством (> 80%) опухолевых клеток.

Также при иммунофенотипировании иммунокомпетентных клеток в гистологических срезах опухоли выделяли 3 типа иммунных реакций:

- 1) *отрицательная* — антигенположительные клетки не определяются или определяется небольшое их число в препарате;
- 2) *умеренная* — умеренное количество антигенположительных клеток, расположенных разрозненно или мелкими группами;
- 3) *выраженная* — множество антигенположительных клеток в срезе, могут встречаться крупные группы и инфильтраты из этих клеток.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS: корреляционный анализ, сравнение средних величин, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия χ^2 .

Результаты

Исследование иммунофенотипа опухолевых клеток при ОИФ РМЖ проведено у 31 пациентки. Частота экспрессии различных маркеров опухолевых клеток представлена в таблице.

В 100% случаев опухолевые клетки экспрессировали панцитокератины и общеэпителиальный антиген ЕрСАН-1 (МКА HEA-125), в большинстве (96,8%) — MUC-1. С различной частотой отмечалась экспрессия молекул гистосовместимости I и II классов, а также трансферрино-

го рецептора CD71. Среди интратуморальных лимфоцитов преобладали Т-киллеры (CD45⁺, CD7⁺, CD8⁺), а инфильтрация опухоли макрофагами, В-лимфоцитами и НК-клетками была незначительной.

Проведен анализ взаимосвязи экспрессии различных иммунологических маркеров опухолевых клеток. Следует отметить, что наиболее хорошо известные и неоднократно подтвержденные закономерности в экспрессии иммунологических маркеров при ОИФ РМЖ не наблюдались. Так, экспрессия молекул гистосовместимости I и II классов не была взаимосвязанной, хотя многократные исследования, проведенные на большом количестве материала, подтвердили, что экспрессия HLA-DR имеет место только при наличии молекул HLA I. При ОИФ РМЖ экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (мономорфная и мозаичная) характеризовалась высокой частотой — 67,7%. Вместе с тем в 20% случаев при полном отсутствии молекул HLA I на опухолевых клетках выявлялись молекулы HLA-DR ($p=0,48$).

Молекулы MUC-1 встречаются почти в 100% случаев РМЖ [6]. В нашей выборке частота экспрессии MUC-1 при ОИФ РМЖ составила 96,8%. В 16,1% случаев антиген обнаруживался лишь на части клеток. Интересен тот факт, что именно при полном или частичном отсутствии на клетках молекулы MUC-1 наблюдалась максимальная частота мономорфной экспрессии HLA-DR. Так, при мономорфном характере экспрессии MUC-1 данный тип реакции HLA-DR отмечен в 4% случаев, при мозаичном — в 40%, отрицательном — в 100% ($p=0,011$). Напомним, что в целом по группе мономорфный тип экспрессии HLA-DR зафиксирован всего лишь у 4 (12,9%) из 31 больной.

Таким образом, особенности экспрессии иммунологических маркеров на клетках РМЖ ОИФ касаются в основном молекул HLA-DR. Эти молекулы могут появляться при отсутствии HLA I класса и находятся в обратной корреляционной связи с экспрессией MUC-1, т.е. максимальная частота мономорфной экспрессии HLA-DR наблюдается при отсутствии MUC-1.

На следующем этапе проводилась оценка того, насколько уровни ОИФ РМЖ с различными субпопуляциями лимфоцитов и макрофагами зависят от иммунофенотипических особенностей опухолевых клеток — экспрессии HLA I и II классов, MUC-1 и трансферринового рецептора CD71.

Уровни инфильтрации опухоли иммунокомпетентными клетками не зависели от фенотипа РМЖ. Единственным исключением явился

Частота экспрессии маркеров опухолевых клеток у больных ОИФ РМЖ

Показатель	Экспрессия	Число больных	Число случаев с данным типом экспрессии	Частота реакции, %
Опухолевый маркер:				
HLA I	Мономорфная	31	13	41,9
	Мозаичная	31	8	25,8
	Отрицательная	31	10	32,3
HLA-DR	Мономорфная	31	4	12,9
	Мозаичная	31	6	19,4
	Отрицательная	31	21	67,7
MUC-1	Мономорфная	31	25	80,6
	Мозаичная	31	5	16,1
	Отрицательная	31	1	3,2
панцитокератины (KL-1)	Мономорфная	23	23	100
ErCAM (HEA-125)	Мономорфная	24	24	100
рецептор трансферрина (CD71)	Мономорфная	31	20	64,5
	Мозаичная	31	8	25,8
	Отрицательная	31	3	9,7
Уровень инфильтрации макрофагами и субпопуляциями интратуморальных лимфоцитов:				
макрофаги (CD163, D11)	Выраженная	22	3	13,7
	Умеренная	22	7	31,8
	Слабая	22	12	54,5
Все лейкоциты (CD45)	Выраженная	31	13	41,9
	Умеренная	31	8	25,8
	Слабая	31	10	32,3
Т-клетки (CD7)	Выраженная	31	6	19,5
	Умеренная	31	11	35,5
	Слабая	31	14	45,2
Т-хелперы (CD4)	Умеренная	23	7	30,4
	Слабая	23	16	69,6
Т-киллеры (CD8)	Выраженная	23	2	8,7
	Умеренная	23	5	21,7
	Слабая	23	16	69,6
NK-клетки (CD16)	Умеренная	23	2	8,7
	Слабая	23	21	91,3
В-клетки (CD20)	Умеренная	7	10	70
	Слабая	3	10	30

антиген MUC-1. Инфильтрация опухоли CD16⁺-лимфоцитами находилась в обратной зависимости от экспрессии этого антигена. Максимальные уровни инфильтрации зафиксированы при отсутствии экспрессии MUC-1 или при мозаичной его экспрессии ($p=0,04$). Следует отметить, что в целом NK-клеточная (CD16) инфильтрация опухоли была слабой, и для окончательных выводов необходимо дальнейшее накопление материала.

Наиболее интересные данные получены при анализе взаимосвязи между различными субпопуляциями лимфоцитов, инфильтрирующих опухолевую ткань ОИФ РМЖ. Общий уровень лейко-

цитарной инфильтрации (CD45) коррелировал со степенью инфильтрации опухоли CD7⁺ Т-клетками ($p=0,014$), CD8⁺ Т-киллерами ($p=0,0001$), CD4⁺ Т-хелперами ($p=0,0001$), CD20⁺ В-клетками и CD16⁺ NK-клетками ($p=0,052$). Связи с макрофагальной инфильтрацией нами не установлено ($p=0,26$).

При анализе сопряженности признаков связь между общелейкоцитарной (CD45) и Т-клеточной (CD7) инфильтрацией была довольно сильной ($p=0,002$). Слабая Т-клеточная инфильтрация наблюдалась в 57% случаев на фоне слабо выраженной лейкоцитарной инфильтрации, в 43% — на фоне умеренной и никогда (0%) — на фоне выра-

женной инфильтрации. Напротив, выраженная лимфоцитарная инфильтрация (CD45) доминировала (83%) при наличии значительной Т-клеточной реакции.

Аналогичные закономерности отмечены в отношении Т-киллерных клеток. Выраженная инфильтрация опухоли этими клетками имела место только при наличии сильной общелейкоцитарной инфильтрации. Напротив, при отсутствии последней значительной Т-клеточной инфильтрации не наблюдали ($p=0,001$).

Общая лейкоцитарная инфильтрация коррелировала с уровнями интратуморальных Т-хелперных клеток ($p=0,002$), а взаимосвязь с В-лимфоцитами ($p=0,08$) и NK-клетками ($p=0,08$) была близка к достоверной.

Таким образом, выраженность общей инфильтрации опухолевой ткани лимфоидными клетками сопровождается достоверным нарастанием уровней инфильтрации субпопуляциями Т-клеток, включая Т-хелперы и Т-киллеры. Взаимосвязей с В-лимфоцитами, CD16⁺-клетками и макрофагами не установлено.

Из числа изученных популяций лимфоцитов наиболее выраженные уровни инфильтрации были характерны для Т-клеток (CD7⁺), причем Т-клеточная инфильтрация отражалась как на числе интратуморальных Т-киллеров, так и Т-хелперов. Значительно более тесная связь отмечена с Т-киллерами ($p=0,001$), нежели с Т-хелперами ($p=0,033$). Общий уровень Т-клеток был взаимосвязан с макрофагальной инфильтрацией ($p=0,036$).

Субпопуляции интратуморальных Т-хелперов и Т-киллеров были взаимосвязаны ($p=0,01$). В свою очередь, уровни Т-киллеров коррелировали с макрофагами ($p=0,036$), а уровни Т-хелперов — с CD16⁺-клетками ($p=0,03$).

Обсуждение

Иммунофенотипические особенности РМЖ ОИФ изучены нами у 31 больной. Объектом исследования явилась ткань опухоли, удаленной во время операции. Субпопуляции интратуморальных лимфоцитов и макрофагов, а также антигенную структуру опухолевых клеток изучали на свежемороженых (криостатных) срезах.

Полученные нами данные, с одной стороны, подтверждают некоторые общие закономерности в иммунофенотипической структуре РМЖ, а с другой — позволяют предполагать существование некоторых уникальных особенностей, присущих именно данной форме рака.

Если судить по частоте экспрессии тех или иных маркеров опухолевых клеток, то ОИФ РМЖ не отличается существенно от основной группы РМЖ. То же касается и уровней инфильтрации

опухоли макрофагами и субпопуляциями лимфоцитов. Однако при более внимательном рассмотрении становится очевидным, что многие закономерности в экспрессии антигенов опухолевыми клетками и взаимосвязи с субпопуляциями интратуморальных лимфоцитов, присущие другим формам РМЖ, при ОИФ РМЖ не наблюдаются.

Общность ОИФ РМЖ с другими формами РМЖ касается, в первую очередь, взаимосвязей между субпопуляциями опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов. Выраженность общелейкоцитарной инфильтрации отражается практически на всех субпопуляциях интратуморальных лимфоцитов — CD7, CD4, CD8. Это вполне объяснимо, так как инфильтрация по CD45 является, по существу, суммой каждой из этих популяций. Недостовверная связь с CD20 и CD16, вероятно, объясняется крайней малочисленностью этих типов клеток в опухолевых срезах и их незначительным вкладом в выраженность общей лимфоидной инфильтрации.

Особенности иммунофенотипа ОИФ РМЖ в первую очередь касаются экспрессии молекул HLA-DR, обратной взаимозависимости в экспрессии этих молекул с MUC-1 и нарастания уровней NK-клеточной инфильтрации (CD16) в случаях утраты MUC-1 на всех опухолевых клетках или их части. К иммунологическим особенностям ОИФ РМЖ можно, по-видимому, отнести и отсутствие взаимосвязи между общелейкоцитарной и макрофагальной инфильтрацией.

Дискордантность экспрессии HLA-DR-антигенов с молекулами HLA I класса свидетельствует о существовании HLA-DR⁺ РМЖ, в части случаев которого на мембране отсутствуют молекулы гистосовместимости I класса. Кроме того, по данным X. Lin и соавт. [11], частота случаев обнаружения HLA-DR нарастает при снижении экспрессии MUC-1, что подтверждается и результатами проведенного исследования. Возможно, именно детальный анализ экспрессии молекул HLA-DR и взаимосвязи их с воспалительной реакцией позволит дать ключ к пониманию некоторых патогенетических моментов формирования этой особой формы РМЖ.

При РМЖ отмечается значительная вариабельность экспрессии молекул HLA II, причем лишь в небольшом числе случаев (7—12%) присутствует выраженная пропорция положительных клеток (40—95%). В большинстве случаев (61%) наблюдается утрата экспрессии HLA II на клетках РМЖ, причем в 10—28% — полная. Экспрессия молекул HLA I и II в метастазах в целом напоминает таковую в первичных опухолях, однако имеют место случаи дискордантной экспрессии (HLA I — 32%, HLA-DR — 18%) [11].

Экспрессия антигенов HLA II класса может иметь определенную взаимосвязь со степенью гистологической дифференцировки РМЖ ($p < 0,05$). При высокодифференцированных карциномах не наблюдается полной потери экспрессии HLA II. Антигены HLA-DR сильно экспрессированы на внутрисосудистых опухолевых тромбах, в особенности при ОИФ РМЖ [12]. При исследовании 94 случаев РМЖ установлено, что экспрессия молекул HLA II класса имеет место при более дифференцированных и прогностически более благоприятных опухолях. Экспрессия HLA-DR коррелирует не только со степенью дифференцировки опухоли, но и с экспрессией рецепторов прогестерона — двумя параметрами благоприятного прогноза [13]. Последние публикации свидетельствуют о том, что мембранные молекулы HLA II являются одним из главных факторов, ассоциированных с метастазированием при РМЖ [14]. Вместе с тем не выявлено прямой связи экспрессии Ii/HLA-D-антигенов со степенью злокачественности опухоли, что позволяет рассматривать данный признак как самостоятельный параметр. Отсутствие корреляции появления экспрессии молекул HLA-DR на клетках РМЖ с прогностическими параметрами подтверждено К. Lucin и соавт. [15] при иммуногистохимиче-

ском изучении 75 случаев инвазивного протокового РМЖ, 25 из которых были HLA-DR-положительными. Убедительные данные о влиянии экспрессии молекул гистосовместимости на прогноз РМЖ получены Е.В. Артамоновой и соавт. [16]. Авторы доказали, что влияние HLA-фенотипа на прогноз РМЖ реализуется опосредованно, через действие иммунной системы в иммунокомпетентном организме. В условиях повреждения иммунной системы (что очень часто происходит в процессе неoadъювантной и адъювантной химио- или химиолучевой терапии РМЖ) судить о прогностической роли молекул HLA I и II чрезвычайно сложно.

Заключение

Особенности экспрессии иммунологических маркеров на клетках ОИФ РМЖ касаются в основном молекул HLA-DR. Эти молекулы могут появляться при отсутствии HLA I класса и находятся в обратной корреляционной связи с экспрессией MUC-1, т.е. максимальная частота мономорфной экспрессии HLA-DR наблюдается при отсутствии MUC-1, а выраженность общей инфильтрации опухолевой ткани лимфоидными клетками сопровождается достоверным нарастанием уровней инфильтрации субпопуляциями Т-клеток, включая Т-хелперы и Т-киллеры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kleer C., van Golen K., Merajver S. Molecular biology of breast cancer metastasis: Inflammatory breast cancer: clinical syndrome and molecular determinants. *Breast Cancer Res* 2000;2(Suppl 6):423—9.
2. Chang S., Parker S.L., Pham T. et al. Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute, 1975—1992. *Cancer* 1998;82:2366—72.
3. Hance K.W., Anderson W.F., Devesa S.S. et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:966—75.
4. Cristofanilli M., Buzdar U., Hortobagyi G.N. Update on the management of inflammatory breast cancer. *The Oncologist* 2003;8(2):141—8.
5. Nouri A.M., Torabi-Puor N., Oliver R.T. Isolation of human leucocyte antigen (HLA)-associated peptide(s) in absence of HLA-restricted specific cytolytic T lymphocytes (CTL). *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl 6):110.
6. Тупицын Н.Н., Кадагидзе З.Г., Блохина Н.Г. и др. Экспрессия лейкоцитарных и родственных им антигенов на клетках рака молочной железы человека. *Экспер онкол* 1990;12(2):54—8.
7. Petrakou E., Murray A., Price M. Epitope mapping of antiMUC-1 Mucin protein core monoclonal antibodies. *Tumor Biol* 1998;19(Suppl 1):21—9.
8. Летягин В.П., Паниченко А.В., Крохина О.В. Иммуноморфологическое стадирование рака молочной железы. *Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2001;(3):44—7.
9. Kawashima I., Hudson S. J., Tsai V. et al. The multi-epitope approach for immunotherapy for cancer: identification of several CTL epitopes from various tumor-associated antigens expressed on solid epithelial tumors. *Hum Immunol* 1998;59(1):1—14.
10. Nicolini A., Carpi A. Immune manipulation of advanced breast cancer: an interpretative model of the relationship between immune system and tumor cell biology. *Med Res Rev* 2009;29(Suppl 3):436—71.
11. Lin X., Wang X., Capek H.L. et al. Effect of invariant chain on major histocompatibility complex class I molecule expression and stability on human breast tumor cell lines. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58(Suppl 5):729—36.
12. Conha A., Ruiz-Cabello F., Cabrera T. et al. Different patterns of HLA-DR antigen expression in normal epithelium, hyperplastic and neoplastic malignant lesions of the breast. *Eur J Immunogenet* 1995;22(4):299—310.
13. Тупицын Н.Н. Иммунофенотип рака молочной железы. В кн.: Рак молочной железы. Под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. М.: РАМН, 2005. с. 174—97.
14. Schuetz F., Ehlert K., Schneeweiss A. et al. Treatment of advanced breast cancer with bone marrow-derived tumour-reactive memory T-cells: a pilot clinical study. *Cancer Immunol Immunother* 2009;59(Suppl 6):887—900.
15. Lucin K., Iternicka Z., Jonjic N. Prognostic significance of T-cell infiltrates, expression of beta 2-microglobulin and HLA-DR antigens in breast carcinoma. *Pathol Res Pract* 1994;190(12):1134—40.
16. Артамонова Е.В., Огнерубов Н.А., Тупицын Н.Н., Летягин В.П. Рак молочной железы: иммунологические факторы прогноза. Воронеж: Воронеж. Гос. ун-т, 2005.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СЕМИОТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Серебрякова, Г.Е. Труфанов, Е.А. Южно

Кафедра рентгенологии и радиологии ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

MAGNETIC RESONANCE SEMIOTICS OF BREAST CANCER

S.V. Serebryakova, G.E. Trufanov, E.A. Yukhno

Department of Roentgenology and Radiology, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

Breast cancer (BC) that is the most common malignancy in women presents an indubitable threat to their life and health. The basis for this investigation was magnetic resonance imaging (MRI) data of 203 women with histologically verified malignancies. The patients' mean age was 53 ± 10.2 years. The paper describes the magnetic resonance semiotics of BC; the authors have developed criteria for dynamic contrast-enhanced magnetic resonance mammography used in the differential diagnosis of nodules.

Due to high soft-tissue contrast, the use of thin sections, and the possibility of examining in any projection, MRI allows one not only to accurately visualize a pathological mass as compared with X-ray mammography or ultrasound study, but also to characterize its vascularization, which is a major criteria for the differential diagnosis of benign and malignant breast nodules.

Key words: breast cancer, magnetic resonance imaging, diagnosis

Введение

Несомненную угрозу жизни и здоровью женщины представляет рак молочной железы (РМЖ), являющийся самой распространенной злокачественной опухолью у женщин в России и странах Западной Европы. Ежегодно регистрируется около 570 тыс. новых случаев этого заболевания. В России на 100 тыс. женского населения приходится 36,5 случаев РМЖ [1].

Основным методом диагностики РМЖ является рентгеновская маммография. Тем не менее у женщин молодого возраста на фоне плотной ткани молочной железы с помощью маммографии не удастся обнаружить до 40% пальпируемых злокачественных образований [2]. Многими авторами также отмечается низкая информативность рентгеновской маммографии в выявлении узловых образований на фоне инфильтративных и рубцовых изменений [3–5].

Эхография позволяет четко дифференцировать структуру молочных желез и отделять кисту от узлового образования [6–8]. Вместе с тем данный метод является операторозависимым и имеет определенные ограничения на фоне жировой инволюции, а также в выявлении мультицентричности, мультифокальности и билатеральности процесса, протоковой распространенности опухоли [9–11].

В России алгоритм обследования молочной железы сводится к единому подходу: клинический осмотр, рентгеновская и ультразвуковая маммография, биопсия выявленного узлового образования. При этом рак в I стадии, как отмечает П.В. Сергеев [12], обнаруживают лишь в 13% слу-

чаев, что говорит о трудностях диагностики, особенно у женщин с хорошо развитой железистой тканью молочной железы [13].

Одним из новых неинвазивных методов обследования молочных желез является магнитно-резонансная томография (МРТ). Многие авторы отмечают большое значение данного метода в предоперационном обследовании женщин с узловыми образованиями молочных желез, а также раннем их выявлении на фоне хорошо развитой железистой ткани железы [12, 13, 15]. Данный метод обладает высокой тканевой контрастностью и позволяет оценить функциональные показатели образований по временным и пространственным характеристикам динамического контрастного усиления. Накопление контрастного вещества зависит от распределения в опухоли микроциркуляторного русла, проницаемости сосудов, что обусловлено активным ангиогенезом злокачественной опухоли, являющимся одним из факторов, необходимым для ее роста [16–19].

Цель исследования — определение магнитно-резонансных (МР) критериев диагностики РМЖ на основе выполнения динамического контрастного усиления.

Материалы и методы

В период с сентября 2004 г. по декабрь 2008 г. МРТ молочных желез была проведена 298 пациенткам. Результаты исследований оценивали ретроспективно с последующим сопоставлением данных МРТ и гистологического анализа.

Из 298 образований 95 (32%) оказались доброкачественными и 203 (68%) — злокачественными.

ми. Средний возраст пациенток со злокачественными образованиями молочных желез составил $53 \pm 10,2$ года.

Методика выполнения МР-маммографии

МРТ молочных желез выполняли на аппарате Magnetom Symphony («Siemens») с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла и использованием специальной поверхностной катушки breast coil. Сначала получали T2-взвешенное изображение (ВИ) без применения жироподавления, а затем с ним — для первичной оценки структуры молочных желез в аксиальной и коронарной плоскостях, с захватом в зону интереса молочных желез и подмышечной области. Для динамического контрастного усиления использовали T1-ВИ 3D FLASH FS в аксиальной плоскости с одной преконтрастной серией и шестью постконтрастными (5 — сразу после внутривенного введения парамагнитного контрастного вещества и 1 отсроченную — через 7–10 мин). В качестве парамагнитных контрастных веществ применяли полумолярные и одномолярные парамагнитные контрастные средства. В завершении исследования осуществляли постпроцессорную обработку полученных данных, которая включала методику цифровой субтракции (вычитание), построение MIP-реконструкций (MIP — проекции максимальных интенсивностей), динамических кривых захвата и выведения контрастного вещества различными отделами образования. Затем анализировали изменение МР-сигнала в выбранных областях во всех сериях динамического сканирования. За 0% принимали интенсивность сигнала от ткани образования до контрастного усиления. Данные анализа представляли либо в табличном виде, либо в виде графической зависимости изменения интенсивности сигнала при прохождении болюса парамагнитного контрастного средства от времени с последующим построением перфузионных цветовых карт: накопление (wash-in), вымывание (wash-out) контрастного вещества, степень увеличения максимальной интенсивности сигнала за время динамического измерения (MIP-time), вычисление интеграла положительного накопления (площадь под кривой, PEI) и времени появления максимального перфузионного сигнала (TTP).

С учетом оценки динамических параметров контрастирования образований — скорости накопления контрастного вещества и его вымывания образованием — выделяли 3 типа графической зависимости: I тип — нарастание интенсивности МР-сигнала во время всего исследования, II тип — линейное нарастание интенсивности сигнала в течение 2–3 мин после введения контрастного вещества с последующей фазой плато и III тип — пик интенсивности сигнала приходится в первые минуты, затем отмечается быстрое последующее снижение интенсивности сигнала от образования.

Результаты

На локальные уплотнения в молочных железах, выявленные при самообследовании, предъявляли жалобы 66 (32,5%) женщин, 1/6 часть пациенток беспокоила боль в молочной железе. На увеличение подмышечных лимфатических узлов обратили внимание 8% обследованных. Изменение кожных покровов, как правило, отмечали больные с запущенными стадиями заболевания. Сочетанные жалобы имели 10,2% пациенток. При сборе анамнеза 20,4% больных этой исследуемой группы жалоб не предъявляли.

Всем женщинам данной группы были выполнены рентгеновская маммография и ультразвуковое исследование (УЗИ). Молочная железа, по данным маммографии, соответствовала плотности жировой ткани у 55,9% больных, со-

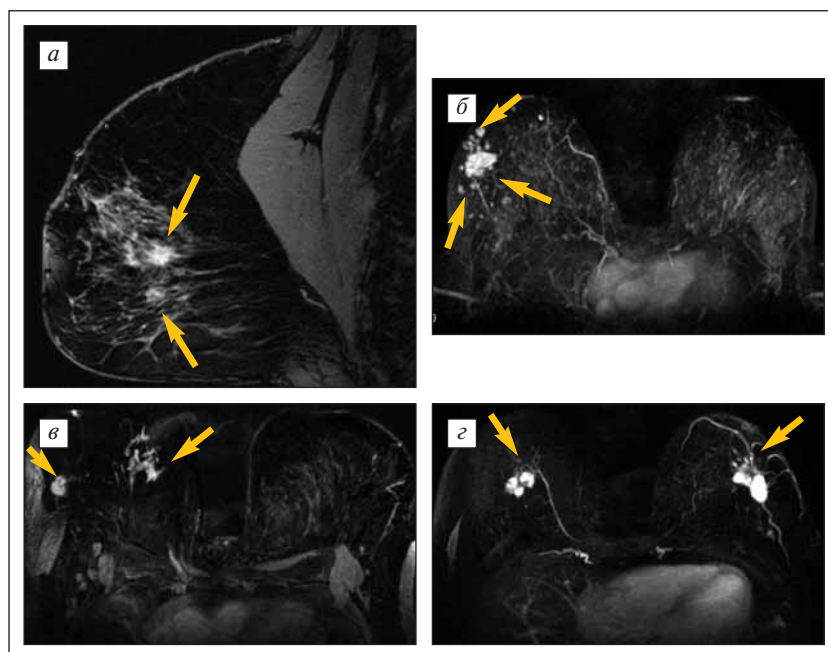


Рис. 1. МР-маммограммы больных с мультифокальной (а, б), мультицентричной (в) и билатеральной мультифокальной (г) формами РМЖ (образования обмечены стрелками): а — T1-ВИ сагиттальная плоскость; б, г — реконструкции максимальной интенсивности сигнала, MIP; в — субтракционное изображение в аксиальной плоскости

держала участки фиброзно-железистой плотности в 36,6% случаев и имела повышенную плотность у 7,5% женщин. Патологические очаги при рентгеновской маммографии обнаружены у 167 (82,3%) женщин из 203, при УЗИ — у 149 (73,4%). Затруднения в выявлении опухолей при рентгеновской маммографии и УЗИ, как правило, были связаны с неоднородной структурой пораженной железы.

Чаще злокачественная опухоль молочной железы была единичной — в 161 (79,3%) случае. У 26 больных зафиксирован мультицентричный характер поражения, у 13 женщин выявлена билатеральная форма рака, причем 3 из них имели многофокусное поражение одной железы (рис. 1).

РМЖ на нативных МР-изображениях, как на T1-, так и на T2-ВИ, представлял собой однородное изоинтенсивное образование в 67,4% наблюдений (рис. 2). Неоднородную структуру имели 32,6% выявленных образований, у которых трудно было выделить приоритетный компонент интенсивности, создающий фоновую структуру, и визуализировать ее контуры. У 65,9% неоднородная структура была обусловлена наличием участков пониженного МР-сигнала на T1- и T2-ВИ за счет кальцинатов, у 28,1% — повышенного на T2-ВИ МР-сигнала за счет кистозных участков или некроза. На фоне железистой ткани узловые образования на преконтрастных изображениях, особенно небольших размеров, не визуализировались в 15,4% наблюдений.

У 73,9% женщин со злокачественными образованиями максимальный размер ориентирован вдоль протоковой системы молочной железы. У 67,4% пациенток образования имели неправильную форму, реже их форма была округлой (32,8%). У 91,4% женщин образования ха-

рактеризовались инфильтрирующим типом роста. По уточненному впоследствии гистологическому строению наиболее часто такой тип роста был характерен для протокового рака. Образования с экспансивным типом роста имели место у больных с железистым, медулярным раком.

Утолщение кожных покровов выявлено у 46,7% женщин при наличии сопутствующих воспалительных изменений. Деформация контура кожи над образованием из-за возникновения лимфангита наблюдалась у 26,9% больных. У 30,1% обследованных выявлен измененный контур большой грудной мышцы на стороне пораженной железы. Признаки лимфангита зафиксированы у большинства (86%) женщин.

У каждой третьей пациентки наблюдали расширение и наличие жидкостного содержимого в протоках молочных желез (женщины с инфильтрирующим протоковым раком и цистаденокарциномой).

Контуры злокачественных образований были неровными и нечеткими (73,9%), реже — неровными, но достаточно четкими (16,3%), по причине развития лимфангита, который распространялся по коже, ареоле и грудной мышце (рис. 3).

Основную информацию о наличии злокачественных образований в ткани молочной железы получали с помощью постконтрастных изображений. У 95,7% больных злокачественные образования после динамического контрастирования интенсивно накапливали парамагнитное контрастное вещество. В каждом третьем случае отмечен гетерогенный характер контрастирования. В 4,3% наблюдений интенсивность МР-сигнала от новообразований возрастала незначительно, тем самым вызывая затруднения в дифференциальной диагностике при-

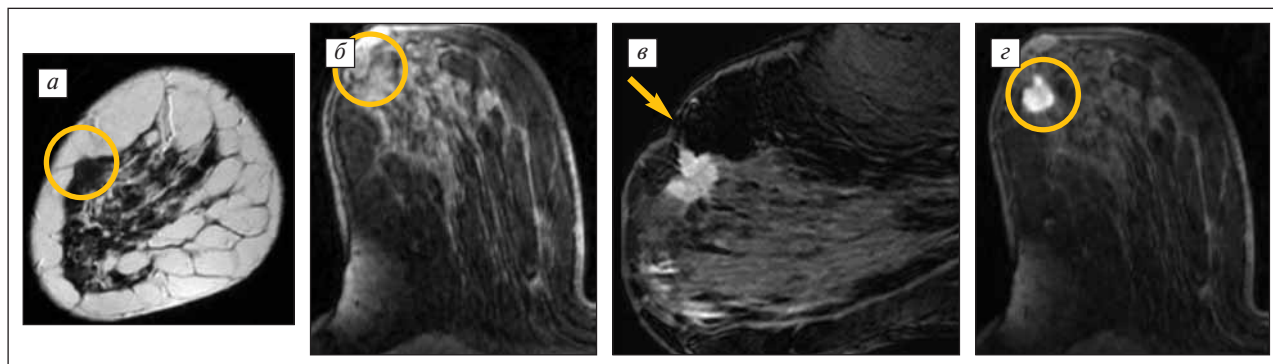


Рис. 2. МР-семиотика РМЖ. На преконтрастных изображениях опухоль имеет изогипоинтенсивный сигнал на T1- и T2-ВИ и практически не отличается по сигнальным характеристикам от ткани неизменной молочной железы, опухоль обведена в круг (а, б). После внутривенного усиления образование неравномерно накапливает контрастное вещество (в, г), сигнал от него на постконтрастных T1-ВИ повышается, что более отчетливо позволяет визуализировать структуру и лучистые, за счет развития лимфангита, контуры образования, а также втяжение и деформацию кожи на уровне образования (желтая стрелка)

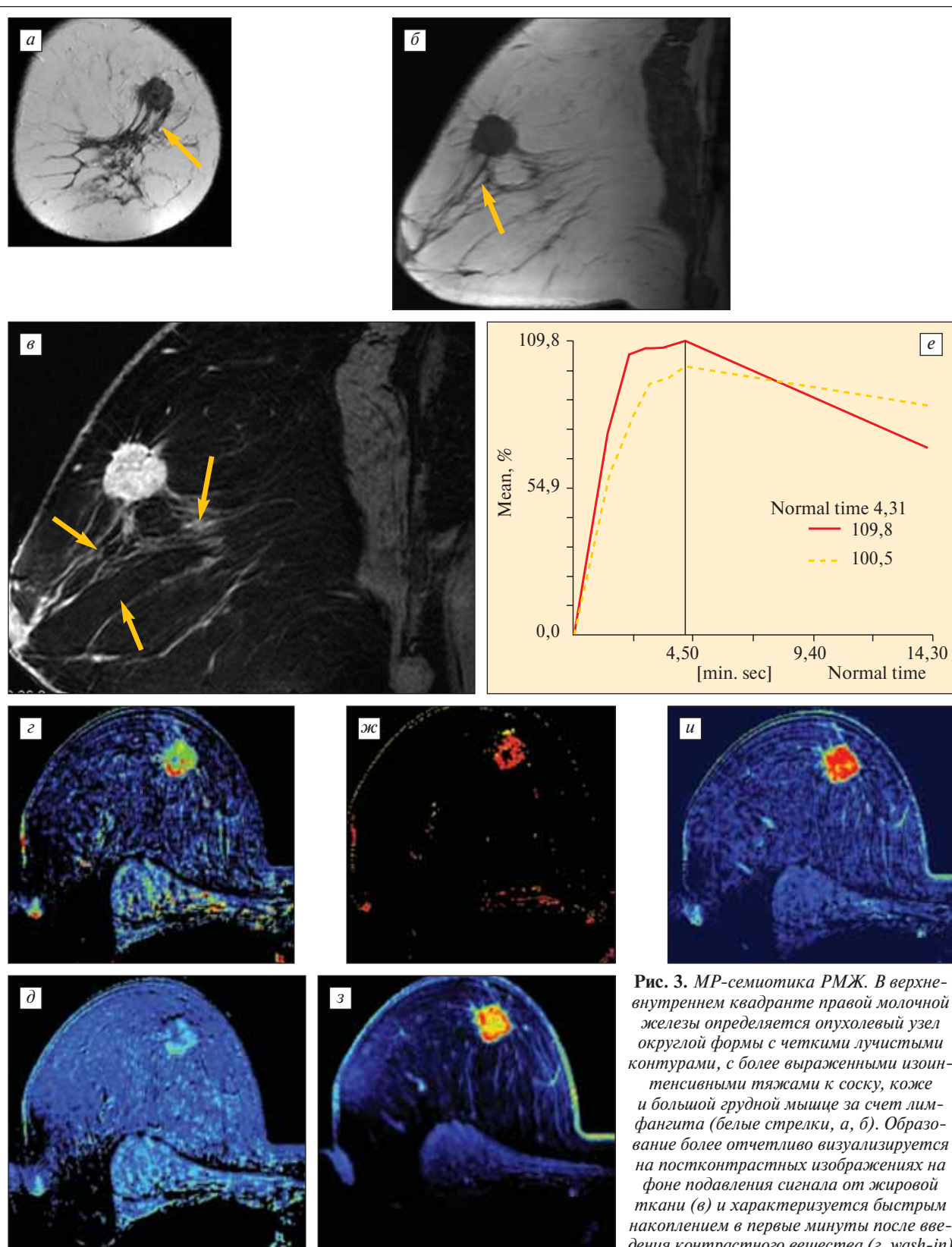


Рис. 3. МР-семиотика РМЖ. В верхне-внутреннем квадранте правой молочной железы определяется опухолевый узел округлой формы с четкими лучистыми контурами, с более выраженными изоинтенсивными тяжами к соску, коже и большой грудной мышце за счет лимфангита (белые стрелки, а, б). Образование более отчетливо визуализируется на постконтрастных изображениях на фоне подавления сигнала от жировой ткани (в) и характеризуется быстрым накоплением в первые минуты после введения контрастного вещества (г, wash-in)

и повышенным его вымыванием (д, wash-out). При построении графической зависимости накопления контрастного вещества во время динамического сканирования отмечается быстрый захват до 110% контрастного вещества опухолью и медленное его выведение (е, график и перфузионные цветовые карты — ж, з, и); ж — максимальное время транспорта контрастного вещества в образовании, ТТР; з — реконструкции максимальной интенсивности сигнала за все время динамического сканирования, МРt; и — перфузия опухоли — интеграл положительного накопления контрастного вещества PEI (рассчитывается как площадь под кривой накопления контрастного вещества за все время исследования)

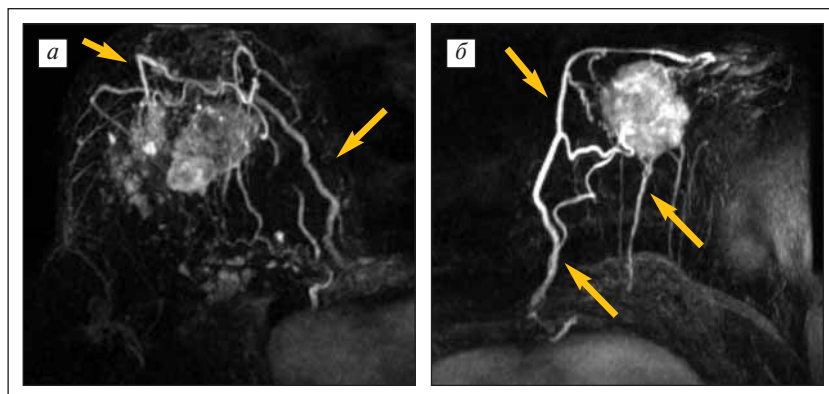


Рис. 4. Изменения сосудистой сети вокруг злокачественных образований молочных желез (стрелки), визуализируемые при построении МР-реконструкций

роды образования. При гистоморфологическом исследовании данная картина была характерна для некоторых инфильтративно-протоковых и слизеобразующих карцином.

По вариантам гистологической структуры у женщин с узловыми образованиями молочной железы злокачественной природы в подавляющем большинстве был выявлен инфильтрирующий протоковый рак (84,9%), гораздо реже — неинфильтрирующий протоковый и инфильтрирующий дольковый рак (3,2 и 4,3% соответственно).

Интенсивность МР-сигнала от опухолей при динамическом контрастном усилении увеличивалась в первые минуты > 100% по сравнению с преконтрастными сериями в 146 (71,9%) наблюдениях и характеризовалась быстрым вымыванием его в последующих сериях. При построении кривых интенсивность сигнала — время злокачественные узловые образования молочных желез у пациенток исследуемой группы характеризовались преимущественно III типом — кривая вымывания с выраженным максимумом и быстрым снижением амплитуды МР-сигнала (74,2%), реже — II типом накопления (26,8%).

При этом также отмечалось достаточно выраженное различие в накоплении в центральных и периферических отделах в зависимости от диаметра образования: с увеличением размеров более выражено определялось кольцевидное накопление контрастного вещества опухолью — центростремительное (66,3%). Кинетика изменения интенсивности МР-сигнала в злокачественных новообразованиях зависела от их размера ($p < 0,001$), реже — от гистологического строения опухоли ($p < 0,005$) и, как правило, не зависела от возраста пациенток ($p < 0,01$).

Углубленный анализ динамических кривых и цветовых карт позволял получать дополнительную информацию о кинетике контрастирования образования, перфузии опухоли и объеме локального кровотока, что пропорционально внутрисосудистой концентрации контрастирующего вещества, числу капилляров, их размерам, нарушению проницаемости эндотелия, а также вымыванию контрастного вещества из межтканевой жидкости. При построении перфузионных карт для злокачественных образова-

ний характерно быстрое накопление контрастного вещества в первые минуты (wash-in), быстрое вымывание (wash-out) из ткани опухоли из-за повышенной проницаемости капилляров, а также увеличение PEI и TTP ($p < 0,001$) — 55,6% случаев (см. рис. 3).

Асимметрия сосудистой сети молочных желез при построении МР-реконструкций выявлена у 70,9% женщин. Почти у половины пациенток со злокачественными опухолями обнаружены питающие опухоли сосуды (рис. 4).

Таким образом, для РМЖ характерны следующие МР-симптомы: наличие васкуляризированного узлового образования, неравномерно интенсивно, кольцевидно, центростремительно накапливающего контрастное вещество, с максимальным пиком накопления в первые минуты с последующим быстрым его вымыванием (III тип кривой зависимости интенсивности сигнала от времени). Образования > 2 см в диаметре имеют неоднородную внутреннюю структуру с изменением кожных покровов и деформацией большой грудной мышцы за счет развития лимфангита и наличия питающего сосуда и усилением сосудистой сети вокруг.

Выводы

МР-маммография с динамическим контрастным усилением является дополнительной и уточняющей методикой лучевого обследования женщин с узловыми образованиями молочных желез, позволяющей не только более точно определить патологическое образование по сравнению с рентгеновской маммографией или УЗИ, но и охарактеризовать его васкуляризацию, что является основным критерием дифференциальной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. Маммология 2006;(1):9—13.
2. Школьник Л.Д. Ранняя диагностика заболеваний молочной железы. Мед вестн 2005;(30):9—11.
3. Корженкова Г.П. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочной железы. М.: Стром, 2004.
4. Morris E.A. Screening for breast cancer with MRI. Semin Ultrasound CT MR 2003;24(1):45—54.
5. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клещель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. СПб, 2006.
6. Летягин В.П. Опухоли молочной железы: практическое руководство по лечению. М., 2004.
7. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Клиническая маммология. Тематический сборник, 1-е изд. М., 2005.
8. Комарова Л.Е. Маммографический скрининг и его роль в снижении смертности от рака молочной железы. Маммология 2006;(3):5—10.
9. Thurffell E. Mammography screening methods and diagnostic results. Acta Radiol Suppl 1995;395:1—22.
10. Заболотская Н.В., Заболотский В.С. Новые технологии в ультразвуковой маммографии. М.: Стром, 2005.
11. Chao T.C., Lo Y.F., Chen S.C. Color Doppler ultrasound and malignant breast tumors. Breast Cancer Res Treat 1999;57(2):193—202.
12. Сергеев П.В., Поляев Ю.А., Юдин А.Л., Шимановский Н.Л. Контрастные средства. М.: Известия, 2007. с. 401—25.
13. Рожкова Н.И., Прокопенко С.П., Якобе Л.В. Высокие инвазивные технологии при комплексном клинико-рентгено-сонографическом обследовании молочной железы. Мед визуал 2000;(2):34—7.
14. Назаренко Г.И., Юрескул И.В., Богданова Е.Г. Современная диагностика заболеваний молочных желез с использованием передовых медицинских технологий. Мед визуал 2003;(1):54—61.
15. Качанова Т.Н. Магнитно-резонансная томография молочных желез. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.: РНЦР, 2001.
16. Корженкова Г.П., Лукьянченко А.Б., Зернов Д.И. Возможности магнитно-резонансной томографии в алгоритме обследования пациентов с заболеваниями молочной железы. Маммология 2006;(1):39—45.
17. Jacobs M.A., Barker P.B., Bluemke D.A. Bening and malignant breast lesions: Diagnosis with multiparametric MR imaging Radiology 2003;229:225—32.
18. Маряшева Ю.А., Морозов С.П., Силицын В.Е. и др. Современные аспекты магнитно-резонансной томографии. Мед визуал 2003;(4):83—8.
19. Knopp M.V., Bourne M.W., Sardanelli F. Gadobenate dimeglumine-enhanced MRI of the breast: Analysis of dose response and comparison with gadopentetate dimeglumine. AJR 2003;181:663—76.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ И РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ АКСИЛЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ

Н.И. Рожкова, В.К. Боженко, Д.К. Фомин, А.И. Плосница, А.А. Ташчан, Е.А. Кудинова, Е.Ф. Васкевич, М.Л. Мазо
ФГУ РНЦР, Москва

MOLECULAR BIOLOGICAL AND RADIOLOGICAL TECHNOLOGIES IN THE COMPLEX DIAGNOSIS OF AUXILIARY PATHOLOGY

N.I. Rozhkova, V.K. Bozhenko, D.K. Fomin, A.I. Ploshnitsa, A.A. Tashchan, E.A. Kudina, E.F. Vaskevich, M.L. Mazo
Russian Radiology Research Center, Moscow

Introduction. A diversity of axillary pathologies was a prerequisite for the development of a new differential approach to diagnosing such conditions. There are new technologies (pre- and intraoperative radionuclide studies, molecular genetic techniques), that have shown themselves, along with classical methods (physical examination, mammography, X-ray and ultrasound studies).

Materials and methods. The subject of the analysis is the results of a comprehensive examination of 502 women aged 22 to 84 years. Different groups were comprehensively examined using both X-ray, ultrasound, radionuclide, and molecular genetic (polymerase chain reaction) studies.

Results. The molecular genetic and cytological studies could provide the actual results in 95 and 84% of cases, respectively; but a comprehensive clinical study and X-ray ultrasound computed tomography could yield them in marginal metastases in only 65.3%.

Conclusion. The authors have proposed the optimal diagnostic algorithm for examination in the ambulatory-outpatient network and specialized institutions.

Key words: axillary diseases, diagnosis, radiological and molecular genetic studies

Результаты успешного лечения заболеваний аксиллярной области зависят от точной дифференциальной диагностики. Однако частота диагностических ошибок остается высокой и колеблется от 8 до 32%.

Публикации, посвященные проблеме образований аксиллярной области, немногочисленны и касаются в основном онкологической патологии. Это связано с высокой частотой метастазирования ряда опухолей, преимущественно рака молочной железы (РМЖ).

Наряду с классическими и широко применяемыми методами обследования (клинический осмотр, маммография, ультразвуковое исследование — УЗИ) появляются новые технологии, хорошо зарекомендовавшие себя в других областях диагностики. Так, с появлением радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc -Технетрил, избирательно накапливающегося в опухолевой клетке, метод стал применяться для диагностики и оценки распространенности РМЖ. Лимфография с РФП ^{99m}Tc -Наноцисс позволяет визуализировать и удалить первый («сторожевой») лимфатический узел (ЛУ) на пути оттока лимфы от пораженной молочной железы.

Во время выявления первичной опухоли 30% больных имеют клинически определяемые метастазы, а 30—35% — микрометастазы [1]. В настоящее время для диагностики метастазов в регионарные ЛУ используется клиничко-рентгено-сонографический комплекс методов, который лишь в 70—90% случаев позволяет выявить патологию. Тем не менее есть значительные трудности в дифференциальной диагностике заболевания. Цитологическое исследование является технически простым, сравнительно дешевым методом, однако во многом зависит от способа получения материала и его обработки [2]. Достоверность цитологической диагностики РМЖ составляет 70—85%. В 25—30% случаев пункция оказывается неинформативной и требует поиска новых более эффективных методов исследования. Внедряемые в практику молекулярно-генетические технологии обладают высокой чувствительностью и позволяют выявить единичные раковые клетки среди 100 000—1 000 000 окружающих нормальных клеток [3]. Для обнаружения метастазов наибольшей чувствительностью обладает метод полимеразно-цепной реакции (ПЦР). В литературе наиболее часто упоминается об исследованиях матричной РНК (мРНК) следующих маркеров: РЭА (раковый эмбриональный антиген), СК-19 (цитокератин-19), СК-20 (цитокератин-20), маммаглобин, MUC-1. Сравнение гистологического исследования и молекулярно-генетического метода показывает, что большей информативностью обладает ПЦР-диагностика [4].

Цель исследования — разработка новой технологии для повышения эффективности диагностики при образованиях аксиллярной области с помощью использования современных радиологических и молекулярно-генетических методов.

Материалы и методы

Материалом анализа послужили результаты комплексного обследования 502 женщин в возрасте от 22 до 84 лет со следующими изменениями в подмышечной области: добавочные

дольки в аксиллярной области у 64 (12,7%) пациенток, РМЖ — у 10 (2%), фиброаденома — у 1 (0,2%) больной, кисты молочной железы — у 3 (0,6%), липомы — у 5 (1%), атеромы — у 2 (0,4%), увеличенные ЛУ — у 417 (83%), из них метастазы — у 169 (40,6%), неспецифическая гиперплазия — у 214 (51,4%), липоматоз — у 34 (8%) пациенток.

Рентгенологическое исследование проводили на маммографической установке MAMMODI-AGNOST US фирмы «Philips». Традиционная маммография дополнялась рентгенографией аксиллярной области и при необходимости прицельной рентгенографией. УЗИ осуществлялось с помощью аппаратов SONOLINE Elegra фирмы «Siemens» и Vivid 4 фирмы «GE». Сцинтиграфическое исследование молочных желез и зон регионарного метастазирования проводили с применением РФП ^{99m}Tc -Технетрил на томографической гамма-камере большого поля зрения с коллиматором высокого разрешения для низких энергий гамма-излучения.

Для определения локализации сторожевых ЛУ в качестве лимфотропного РФП использовался меченный ^{99m}Tc -Наноцисс. Поиск сторожевых ЛУ осуществлялся посредством портативного гамма-сканера Neo2000 («NeoProbe», США).

С целью получения биологического материала для цитологического и молекулярно-генетического анализов использовались такие методики, как тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем ультразвуковой биолокации и биопсия с применением специального пистолета PRO-MAG 2.2 фирмы «Manan».

В качестве молекулярно-генетического маркера присутствия раковых клеток использовался анализ экспрессии мРНК СК-19. Уровень мРНК СК-19 определяли методом количественной ПЦР в реальном времени [5, 6]. Все образцы также параллельно исследовались цитологическим методом. Для окрашивания мазков использовали панхромную окраску азур-эозином по Романовскому—Гимзе в различных модификациях (по Лейшману, Паппенгейму). Критерием достоверности цитологического и молекулярно-генетического методов явились результаты сопоставления с плановым гистологическим исследованием ткани после выполнения мастэктомии с радикальной лимфодиссекцией.

Выделение тотальной РНК проводили набором RNeasy Plus mini kit («Qiagen», Германия) по протоколу производителя. С помощью реакции обратной транскрипции полученная РНК переводилась в комплементарную ДНК (кДНК). Далее кДНК использовалась для постановки ПЦР в реальном времени.

ПЦР в реальном времени осуществляли на приборе АНК-32К-4Ц (Институт аналитического приборостроения РАН, Россия).

Критический цикл и исходное количество копий кДНК определяли с помощью компьютерной программы АНК-32, поставляемой вместе с прибором.

Для оценки относительного содержания мРНК СК-19 в том же образце использовали анализ содержания мРНК референтного гена гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы (HPRT1), характеризующегося низким и стабильным уровнем экспрессии мРНК в клетках [7]. Для этого оценивали отношение экспрессии изучаемого гена (СК-19) к уровню экспрессии внутреннего контрольного гена (HPRT1).

При отношении экспрессии мРНК СК-19 к мРНК HPRT1 < 1 делали заключение об отсутствии метастатического поражения в ЛУ. Повышенная экспрессия мРНК СК-19 подтверждала наличие метастаза РМЖ.

Результаты

Диагностика патологии аксиллярной области представляет особый интерес, так как, несмотря на множество существующих диагностических методов, не всегда используется самый рациональный комплекс, обеспечивающий эффективную диагностику в кратчайший срок с наименьшими экономическими затратами.

Среди обследованных пациенток 49% имели гиперплазированные ЛУ, метастазы встречались в 37% наблюдений, острый гнойный лимфаденит — в 2,5%, жировое перерождение ЛУ — в 8%. Контрольную группу составили 40 человек без признаков наличия патологии в ЛУ.

При пальпации аксиллярных областей только в 5% случаев выявлены неизменные ЛУ, что объяснялось невыраженным подкожно-жировым слоем. Эффективность рентгенологического метода составила 22,5%, УЗИ позволило выявить 100% ЛУ. Средний размер их составил 1,14 x 0,85 см, отношение поперечного диаметра к продольному — 1,41. Отношение толщины коркового слоя к диаметру лимфоузла составила 0,19±0,03. В 95% наблюдений определялись ворота (hilus) ЛУ, размер которых достигал 1—2 мм.

Рентгенологические и ультразвуковые методы обладают 100% специфичностью, однако чувствительность маммографии составила 78,6%, а сонографии — 100%. Диагностически значимыми признаками явились отношение поперечного диаметра к продольному (1,1±0,25), характер внутренней структуры, отношение толщины коры к диаметру узла (0,05±0,02).

Для реактивных гиперплазий характерно увеличение размеров ЛУ, равномерное утолщение коркового слоя (98%). При данной патологии чув-

ствительность и специфичность маммографии составили 79 и 97,7%, УЗИ в режиме серой шкалы — 90,3 и 97% соответственно. В итоге при применении всего комплекса исследований чувствительность составила 97,4%, специфичность — 98,7%.

Метастазы РМЖ определились в 40,6% случаев. Характерными рентгенологическими признаками были округлая форма (86%), высокая плотность по сравнению с окружающим фоном (84%), однородная структура (76%), четкость контуров (89,4%). Отношение поперечного диаметра к продольному составило 1,3±0,22. Несмотря на наличие совокупности всех признаков, чувствительность диагностики метастатической природы изменений составила 73,6%.

УЗИ в В-режиме позволяет более точно оценить ранее описанные признаки. В 17,8% наблюдений выявлена сохраненная структура ЛУ. Корковый слой неравномерно расширен, разница толщины составила 4—6 мм. Отношение толщины коры к диаметру ЛУ 0,51±0,23, показатель не имеет статистических различий с показателями при гиперплазии, однако неравномерность расширения коры (70%) однозначно указывала на метастатическую природу изменений.

Цветовая и энергетическая доплерография внесла значимый вклад в дифференциальную диагностику природы изменений. Для метастатического узла в 44,4% случаев характерен периферический кровоток, в 18,9% — деформированный хилусный, в 23,7% — смешанный. Кровоток не удалось выявить в 11,2% измененных ЛУ, что связано с их малыми размерами (< 1 см) и глубоким залеганием. Применение доплерографии в диагностическом комплексе повысило чувствительность обследования до 92,2%, специфичность — до 98,1%.

С целью поиска дополнительных дифференциально-диагностических критериев нами проведена оценка скинтиграфического исследования молочных желез и зон регионарного метастазирования с применением РФП ^{99m}Tc-(МИБИ)-Технетрил.

Было обследовано 72 пациентки с поражением молочной железы. Поражение аксиллярных ЛУ удалось обнаружить у 6 женщин, из них у 2 изменения не были диагностированы рентгенологическим и ультразвуковым методами. При окончательном патоморфологическом исследовании операционного материала метастатическое поражение ЛУ аксиллярной области было обнаружено у 17 пациенток. У 1 пациентки выявлен микрометастаз в 1 ЛУ. Также было зафиксировано 5 случаев метастазирования, которые не были обнаружены ни одним из лучевых методов.

Чувствительность метода составила 35,3%, специфичность — 100%, точность — 84,7%. Таким

образом, сочетание высокой стоимости процедуры, дозовой нагрузки на пациента и низкой чувствительности метода делают обзорную сцинтиграфию аксиллярных областей нецелесообразной для применения в комплексе методов обследования распространенности РМЖ.

С большей эффективностью радионуклидный метод используется при определении сторожевого ЛУ. Больным с узловой формой РМЖ ($n=30$) за 2—24 ч до операции вводили препарат Наноцисс, меченный ^{99m}Tc . У 26 из них были выявлены сторожевые ЛУ, выполнена их эксцизия и проведено гистологическое исследование.

Для оценки накопления РФП ЛУ до операции использовали обзорную сцинтиграфию. Признаками наличия метастатического поражения служили:

- 1) отсутствие накопления РФП;
- 2) визуализация только 1—2 сторожевых ЛУ при отсутствии накопления РФП в несторожевых ЛУ;
- 3) накопление РФП не носило равномерно уменьшающегося от периферии к центру характера;
- 4) определялись дополнительные очаги накопления РФП неправильной формы.

Показатели чувствительности, специфичности и точности составили 90, 100 и 95% соответственно. На том же уровне они находятся в группе с непальпируемыми аксиллярными ЛУ.

Несмотря на появление множества новых методов диагностики, ведущим остается патоморфологическое исследование биоптата. Цитологическое подтверждение метастатического поражения получено нами в 89% случаев. Такой низкий процент объясняется малыми размерами патологического очага (< 6 мм). Это вызвало необходимость поиска новых более эффективных методов исследования.

Мы изучили возможность использования молекулярно-генетического метода определения мРНК СК-19 для подтверждения метастатической природы изменений в ЛУ. Известно, что клетки костно-мозгового ряда не экспрессируют мРНК и, соответственно, белки СК-19 и СК-20 в норме не обнаруживаются в ЛУ. Выявление мРНК СК-19

(20) свидетельствует о присутствии в ЛУ эпителиальных клеток, т.е. клеток рака.

Данные молекулярно-генетического анализа совпали с данными цитологического анализа в 15 пробах (83,3% от выборки). Из них истинно положительный результат (наличие раковых клеток и присутствие экспрессии СК-19) зафиксирован у 8 больных. Истинно отрицательный результат (отсутствие раковых клеток и экспрессии СК-19 при цитологическом исследовании) имел место у 7 пациенток.

Экспрессия СК-19 в образцах с отрицательным результатом цитологического анализа, но с окончательным подтверждением метастатического поражения ЛУ была показана для 2 пациенток. Таким образом, применение молекулярно-генетического метода позволило установить истинный результат в 95% наблюдений, цитологическое исследование — в 84%, а комплексное клиничко-рентгенологическое ультразвуковое компьютерно-томографическое обследование при краевых метастазах — лишь в 65,3%.

Результаты работы свидетельствуют о том, что анализ экспрессии СК-19 в образцах ЛУ может использоваться в качестве маркера метастазирования.

Заключение

Применение молекулярно-генетических технологий для диагностики метастазов в ЛУ целесообразно при небольшом количестве биопсийного материала, наличии краевых метастазов ЛУ и отрицательных результатах повторного цитологического заключения.

В итоге на основании комплексного обследования разработан клиничко-рентгено-соно-патоморфологический симптомокомплекс, позволяющий проводить дифференциальную диагностику образований аксиллярной области.

Дооперационной уточняющей дифференциальной диагностики образований возможно лишь при комплексном обследовании с использованием клинического метода, рентгенографии, сонографии и методов интервенционной радиологии, что в руках одного специалиста обеспечивает 96,4% точность дооперационного заключения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher B., Osborn K., Margolese R. et al. Neoplasms of the breast. In: Cancer medicine. 3d ed. Eds. J. Holland et al. Baltimore, 1993. p. 1706—74.
2. Волченко Н.Н. Цитологическая диагностика опухолей молочной железы. Маммология 2006;(1):35—9.
3. Глузман Д.Ф., Осинский С.П. Молекулярные технологии в диагностике злокачественных новообразований. Doctor 2003;(4): 17—25.
4. Sakaguchi M., Virmani A., Ashfaq R. et al. Clinical relevance of reverse transcriptase-polymerase chain reaction for the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. Ann Surg Oncol 2003;10(2):117—25.
5. Bustin S.A., Mueller R. Real-time reverse transcription PCR (qRT-PCR) and its potential use in clinical diagnosis. Clin Science 2005;109:365—79.
6. Bustin S.A., Benes V., Nolan T. et al. Quantitative real-time RT-PCR — a perspective. J Mol Endocrinol 2003;34:597—601.
7. Ginzinger D.G. Gene quantification using real-time quantitative PCR: An emerging technology hits the mainstream. Exper Hematol 2002;30:503—12.



ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНОГО И МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Артамонова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

GENERAL PRINCIPLES OF DRUG TREATMENT FOR PRIMARY OPERABLE AND LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

E.V. Artamonova

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

В России рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин. Число заболевших увеличилось с 31,9 тыс. (1991) до 45,8 тыс. (2002), 5-летняя выживаемость в Москве и Санкт-Петербурге составляет 59,6—59,3%, а среди вновь выявленных больных около 35% имеют III—IV стадию.

К моменту установления диагноза заболевание, как правило, уже носит системный характер за счет ранней гематогенной диссеминации и наличия микрометастазов (концепция Фишера, 1983). В большинстве случаев даже раннего РМЖ проведение одного оперативного лечения является недостаточным и требует дополнительной системной лекарственной химио- (ХТ) и/или гормоно- (ГТ) терапии, которая может быть предоперационной (неoadъювантной или индукционной) и адъювантной.

Предоперационная терапия РМЖ

Предоперационная ХТ проводится как при первично-операбельном (неoadъювантная ХТ), так и при местно-распространенном (индукционная ХТ) РМЖ.

Перед проведением системной предоперационной терапии обязательным является выполнение core- (тканевой) биопсии с целью получения морфологической характеристики опухоли, а также определения рецепторов стероидных гормонов (эстрогена — РЭ и прогестерона — РП) и экспрессии Her-2.

Предоперационная ХТ более эффективна:

- при высокой степени злокачественности;
- отрицательных рецепторах стероидных гормонов;
- высокой пролиферативной активности (исследование ECTO I [1]).

Неoadъювантная ХТ первично-операбельного (T1-3N0-1M0) РМЖ

Основная задача — увеличение частоты выполнения органосохраняющих операций. Дополнительными задачами являются воздействие на микрометастазы и оценка чувствительности опухоли к проводимому лечению (степень лечебного патоморфоза).

Неoadъювантная ХТ операбельного РМЖ сопоставима по эффективности с адъювантной: показатели общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) одинаковы. При достижении полной патоморфологической регрессии опухоли (pCR или IV степень лечебного патоморфоза) выживаемость достоверно увеличивается (исследование NSABP B-18 [2]).

Оптимальными режимами неoadъювантной ХТ являются антрациклин- и/или таксансодержащие комбинации, которые рекомендованы для адъювантной ХТ. Оптимальная продолжительность — 6 курсов ХТ (≥ 4) с оценкой эффекта каждые 2 цикла.

Добавление таксанов — 4 курса АС (доксорубицин, циклофосфан) — 4 курса таксотера (Т) достоверно увеличивает частоту достижения pCR, но незначительно улучшает БРВ по сравнению с 4 курсами АС (только в подгруппе с частичной регрессией после 4 курсов АС отмечен выигрыш от дополнительного неoadъювантного применения таксотера). Показатели ОВ при использовании различных вариантов лечения (4 АС — операция; 4 АС — 4 Т — операция; 4 АС — операция — 4 Т) одинаковы (исследование NSABP B-27 [3]).

В случае недостаточного эффекта от проведения первого режима неoadъювантной ХТ продолжение неoadъювантной терапии с переходом на другие схемы не улучшает результаты лечения (исследование GEPARTRIO [4]).

Неoadъювантная ГТ может рассматриваться в качестве варианта выбора у женщин в постменопаузе с высоким уровнем РЭ в опухоли.

Для Her-2⁺-группы показано достоверное увеличение частоты достижения pCR при добавлении трастузумаба к неoadъювантной ХТ (исследование NOAH [5]).

Проведение дополнительной адъювантной ХТ после полноценной (≥ 6 курсов) неoadъювантной не улучшает выживаемость. Всем больным с положительными рецепторами показано назначение адъювантной ГТ, при гиперэкспрессии Her-2 — трастузумаб.

Проведение неoadъювантной ХТ не рекомендуется в следующих случаях:

- если не планируется изменение характера локального лечения (органосохраняющая операция);
- если необходимость проведения системной ХТ сомнительна (малые размеры опухоли, N0, пожилой возраст, высокий уровень стероидных гормонов в опухоли).

В целом стандартом лечения больных операбельным РМЖ на сегодняшний день остается адъювантная системная ХТ и/или ГТ [6].

Индукционная ХТ местно-распространенного (условно-операбельного — IIIa стадия и неоперабельного — IIIb, IIIc стадии) РМЖ

Главная задача — уменьшение объема поражения и выполнение радикального оперативного вмешательства. Основная цель — излечение, которое, в отличие от диссеминированного РМЖ, считается возможным. Дополнительные задачи — воздействие на микрометастазы и оценка чувствительности опухоли к проводимому лечению.

Общая тактика проведения индукционной ХТ соответствует таковой при неoadъювантной ХТ. При отсутствии эффекта от 1-й линии ХТ переходят на 2-ю линию. При плохом общем состоянии и наличии гормоночувствительной опухоли вариантом выбора служит ГТ.

Адъювантная терапия РМЖ

Метастазы являются основной причиной смерти больных РМЖ. Применение адъювантного системного лечения (ХТ и/или ГТ) после радикального оперативного вмешательства достоверно снижает риск развития рецидива и смерти от прогрессирования (мета-анализ EBCSCG [7, 8]).

Основные стандарты адъювантной терапии РМЖ рассматриваются на конференции в Сан-Галене и принимаются в результате консенсуса (согласительной декларации) экспертов.

Ранее ключевыми моментами при выборе адъювантной терапии являлись определение категории риска и чувствительности к эндокринотерапии (ЭТ), а также наличие гиперэкспрессии/амплификации Her-2/neu.

Категории эндокринной чувствительности (Сан-Гален, 2007):

- *высокая* — опухоль экспрессирует высокие уровни РЭ и РП на большинстве опухолевых клеток;
- *неполная* — низкие уровни экспрессии или отсутствие одного из рецепторов (РЭ⁺ или РП⁺);
- *нечувствительные* к ЭТ опухоли — отсутствует экспрессия обоих рецепторов.

Принятые ранее категории эндокринной чувствительности по консенсусу 2009 г. упрощены таким образом, что ГТ показана при любом присутствии РЭ в опухоли. Высокая эндокринная чувствительность определяется при наличии ≥50% РЭ⁺-клеток.

Категории риска больных операбельным РМЖ (Сан-Гален, 2007)

• *Низкий риск* — нет поражения лимфоузлов — ЛУ(N0) и все следующие признаки:

- pT ≤ 2 см;
- степень злокачественности G₁;
- отсутствие экстенсивной перитуморальной сосудистой инвазии;
- отсутствие гиперэкспрессии/амплификации Her-2;
- возраст ≥ 35 лет.

• *Промежуточный риск:*

- 1) нет поражения ЛУ (N0) и хотя бы 1 из следующих признаков — pT > 2 см, степень злокачественности G₂₋₃, наличие экстенсивной перитуморальной инвазии сосудов (опухолевые эмболы наблюдаются в ≥ 2 блоках опухоли), гиперэкспрессия/амплификация Her-2 или возраст < 35 лет;
- 2) поражение 1—3 ЛУ (N⁺) и отсутствие гиперэкспрессии/амплификации Her-2 (Her-2⁻).

• *Высокий риск:*

- 1) N⁺ (1—3 ЛУ) и гиперэкспрессия/амплификация Her-2 (Her-2⁺);
- 2) N⁺ (≥ 4 ЛУ).

Рецепторный статус больше не рассматривается как прогностический фактор, но является наиболее значимым показателем при определении тактики адъювантной лекарственной терапии.

По консенсусу 2009 г. при принятии решения о назначении системной адъювантной терапии РМЖ рассматриваются 3 вопроса: 1) кому показана ЭТ? 2) кому показана анти-Her-2-терапия? 3) кому показана ХТ?

Новый алгоритм выбора представлен в табл. 1, 2.

Адъювантная ГТ

Проводится при любом присутствии РЭ в опухоли и зависит от менструального статуса. Начинается после завершения адъювантной ХТ. Оптимальная продолжительность ее не определена и находится в интервале между 5 и 10 годами. До и во время применения ингибиторов ароматазы (ИА) обязательным является подтверждение постменопаузального статуса, а также контроль костно-минеральной плотности.

При наличии тромбоемболии в анамнезе применение тамоксифена исключено.

ЭТ в постменопаузе

Предпочтительно проведение инициальной ГТ с помощью ИА, хотя возможным считается использование и последовательной ЭТ: применение в течение 2—3 лет тамоксифена с последующим переходом на ИА — суммарно до 5 лет ГТ. Доказано достоверное снижение риска развития рецидива и смерти при переходе на экземе-стан (арома-

зин — исследование IES [9]) и анастрозол (аримидекс — исследования ABCSG 8 и ARNO 85 [10, 11]).

У больных с высоким риском развития рецидива или с Her-2⁺-статусом более приемлемо первоначальное использование ИА в течение 5 лет. Доказано, что применение анастрозола в дозе 1 мг в день или летрозолола (Фемара) — 2,5 мг в день в течение 5 лет достоверно снижает риск прогрессирования и смерти по сравнению с использованием тамоксифена (исследования ATAC [12] и BIG 1-98 [13]).

Подтверждение подавления овариальной функции (постменопаузальные уровни эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов) является важным у больных моложе 60 лет, получающих ИА.

Пациенткам с регионарными метастазами (N⁺) после завершения адъювантной 5-летней терапии тамоксифеном целесообразно дополнительное назначение ИА в течение 2—5 лет. Доказана польза от применения после тамоксифена экземестана и летрозолола — исследования NSABP B-33 [14] и NCIC CTG MA.17 [15]).

Использование тамоксифена в дозе 20 мг/сут в течение 5 лет остается возможным вариантом лечения для некоторых категорий больных и обеспечивает снижение риска смерти на 31% (метаанализ EBCTCG [8]).

ЭТ в пременопаузе

Тамоксифен в дозе 20 мг/сут в течение 5 лет ± подавление функции яичников. Для подавления функции яичников предпочтительно осуществление овариэктомии или применение аналогов GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone), лучевая терапия не рекомендуется. Оптимальная продолжительность подавления функции яичников с помощью аналогов GnRH не определена (не менее 2 лет, предпочтительно до 5 лет, особенно при высоком риске развития рецидива и/или Her-2⁺-статусе). Подавление функции яич-

Таблица 1. Показания к проведению адъювантной терапии РМЖ

Вид терапии	Показание	Комментарий
ЭТ	Любое присутствие РЭ*	Вероятно, является ошибкой РЭ-РП ⁺
Анти-Her-2-терапия	При Her-2 ⁺ -опухолях**	Можно использовать методику, принятую для клинических испытаний
ХТ:		
при Her-2 ⁺ -РМЖ	Трастузумаб одновременно с ХТ или после ее проведения	Не доказана возможность применения трастузумаба с ЭТ при высоких РЭ и Her-2 ⁺
при трижды негативном раке	Большинство больных***	Альтернативы нет
при РЭ ⁺ Her-2 ⁻ -РМЖ	В зависимости от риска развития рецидива	См. табл. 2

*При T < 1 см, N0, отсутствии других признаков метастатического потенциала (например, сосудистой инвазии) нет необходимости в проведении системной адъювантной терапии. При наличии признаков эндокринной чувствительности должно рассматриваться назначение ГТ.

**Her-2-позитивность определяется по рекомендациям ASCO/CAP (коллегия американских патологов) как 30% полного интенсивного окрашивания (иммуногистохимия — ИГХ) или флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) >2/2+.

***Медулярный, апокринный и аденокистозный трижды негативный рак не нуждается в ХТ при отсутствии других признаков риска.

ников без тамоксифена возможно при планировании беременности, а также при наличии противопоказаний к применению тамоксифена.

Использование ИА в пременопаузе в качестве самостоятельного вида лечения неприемлемо; в сочетании с подавлением функции яичников изучается в клинических исследованиях. ИА могут быть назначены при наступлении менопаузы в процессе терапии. Менопаузальный статус должен быть подтвержден до и во время применения ИА, которые стимулируют функцию яичников.

Таблица 2. ХТ + ЭТ у больных с РЭ⁺Her-2⁻-РМЖ

Показатель	Показания для проведения ХТ + ЭТ	Не влияет на решение	Показания к назначению только ЭТ
РЭ, РП	Низкий уровень		Высокий уровень
Гистологическая градация, степень	III	II	I
Пролиферация	Высокая*	Промежуточная*	Низкая*
Экстенсивная перитуморальная сосудистая инвазия	Присутствует		Отсутствует
T, см	> 5	2,1—5	≤ 2
N	N ⁺ ≥ 4	N ⁺ — 1—3	N0
Предпочтения пациентки	Использовать все виды терапии		Избегать побочных эффектов
Мультигенный анализ, риск	Высокий	Промежуточный	Низкий

*Оценка пролиферации включает измерение индекса Ki67 (низкий < 15%, промежуточный 15—30%, высокий > 30%) и патоморфологическое описание частоты митозов.

Трастузумаб (герцептин)

Стандартно рекомендован для адъювантной терапии больных с Her-2⁺-опухолями, определяемыми ИГХ-методом (Her⁺⁺⁺) или с использованием FISH-реакции (FISH⁺). Трастузумаб обеспечивает достоверное снижение риска развития рецидива, отдаленных метастазов и смерти, по данным исследований HERA, NCCTG-N9831, BCIRG 006, Fin HER [16—19]. Значение препарата при гормоночувствительных опухолях размером < 1 см без метастазов в ЛУ не определено.

Режим лечения:

- стартовая доза 8 мг/кг, затем по 6 мг/кг 1 раз в 3 нед;
- рекомендуемая продолжительность — 1 год;
- может назначаться по окончании всей адъювантной ХТ или одновременно с таксанами после антрациклинов;
- не следует применять трастузумаб одновременно с антрациклинами или при исходном снижении фракции выброса левого желудочка <50%.

Адъювантная ХТ

Проводится в случаях, когда эффективность одной ГТ сомнительна (метастатическое поражение ≥4 ЛУ, высокая степень злокачественности, высокий уровень маркеров пролиферации, большой размер опухоли или обширная перитуморальная сосудистая инвазия), а также при нечувствительных к ЭТ трижды негативных опухолях или Her-2⁺-РМЖ — одновременно с приемом трастузумаба или перед ним (см. табл. 1, 2). При наличии у пациентки одновременно нескольких «промежуточных» признаков (II степень злокачественности, метастазы в 1—3 ЛУ, опухоль диаметром от 2 до 5 см и др.) целесообразно все же применение ХТ, хотя каждый из этих признаков не является абсолютным показанием для данного вида лечения.

Адъювантное лечение начинается с ХТ, по окончании которой (по показаниям) переходят на ГТ. Целесообразно использование комбинированных режимов, однако явных показаний к назначению какой-то определенной схемы ХТ не существует.

По рекомендациям 2007 г. стандартом считались схемы с антрациклинами (6 курсов CAF — циклофосфан, доксорубин, 5-фторурацил — 5-ФУ, CEF — циклофосфан, эпирубин, 5-ФУ, FEC — 5-ФУ, эпирубин, циклофосфан, FAC — 5-ФУ, доксорубин, циклофосфан), в том числе при Her-2⁺-опухолях, а также комбинации AC и FEC с последующим применением паклитаксела (4AC→4Т) или доцетаксела (3FEC→3Т). При высоком риске возникновения рецидива и особенно при РЭ/РП-необходимо включение таксанов. У пациенток с высокоэндокриночувствительными опухолями и высоким риском развития рецидива или недостаточно эндокриночувствительными опухолями и Her-2-допускается применение «менее интенсивной ХТ»

(6 курсов «классической» схемы CMF — циклофосфан, метотрексат, 5-ФУ или 4 курса AC), однако другие режимы также считаются подходящими для этой группы (включая CAF и TAC — доцетаксел, доксорубин, циклофосфан).

Для пожилых больных приемлема более короткая (12—16 нед) продолжительность ХТ.

В 2009 г. часть экспертов высказались за возможность проведения эффективной безантрациклиновой адъювантной ХТ (таксотер + циклофосфамид). Для больных с трижды негативными опухолями (РЭ/РП-Her-2⁻) особенно важно раннее начало ХТ, в схемы рекомендуется включать ДНК-повреждающие препараты.

• Метаанализ EBCTCG (2005—2006) [8] подтвердил эффективность различных режимов адъювантной ХТ в отношении снижения риска развития рецидива и смерти больных РМЖ:

1) преимущество схемы CMF по сравнению с группой контроля, не получавшей ХТ;

2) преимущество антрациклинсодержащих комбинаций (FAC, FEC, AC, CEF) по сравнению с CMF;

3) преимущество таксансодержащих режимов в сравнении с антрациклинами. Сделан вывод о том, что таксаны являются основой адъювантной ХТ, при этом их эффективность не зависит от рецепторного статуса опухоли и возраста (исследования USO 9735, BCIRG 001, GEICAM 9805, CALGB 9344, PACS 01 [20—24]).

Схемы адъювантной ХТ

CMF (6 циклов каждые 4 нед):

- циклофосфан 100 мг/м² внутрь в 1—14-й дни;
- метотрексат 40 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й и 8-й дни.
- 5-ФУ 600 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни.

AC (4—6 циклов каждые 3 нед):

- доксорубин 60 мг/м² в/в в 1-й день;
- 5-ФУ 600 мг/м² в/в в 1-й день.

EC (6—8 циклов каждые 3 нед):

- эпирубин 60 мг/м² в/в в 1-й день;
- 5-ФУ 600 мг/м² в/в в 1-й день.

FAC (6 циклов каждые 3 нед):

- 5-ФУ 500 мг/м² в/в в 1-й день;
- доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день;
- циклофосфан 500 мг/м² в/в в 1-й день.

FEC 100* (6 циклов каждые 3 нед):

- 5-ФУ 500 мг/м² в/в в 1-й день;
- эпирубин 100 мг/м² в/в в 1-й день;
- циклофосфан 500 мг/м² в/в в 1-й день.

CEF-120** (6 циклов каждые 4 нед):

- циклофосфан 75 мг/м² внутрь в 1—14-й дни;

*В исследовании FASG продемонстрировано преимущество режима FEC100 по сравнению с FEC50 в адъювантной терапии РМЖ (Proc ASCO 1998;17:124. Abstr 473).

**С использованием антибиотиков для профилактики фебрильной нейтропении.

- эпирубицин 60 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни;
- 5-ФУ 500 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни.

CAF (6 циклов каждые 4 нед):

- циклофосфан 100 мг/м² внутрь в 1—14-й дни;
- доксорубицин 30 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни;
- 5-ФУ 500 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни.

TAC (6 циклов каждые 3 нед):

- доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день;
- доксорубицин 50 мг/м² в/в в 1-й день;
- циклофосфан 500 мг/м² в/в в 1-й день.

Целесообразна поддержка гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

AT (6 циклов каждые 3 нед):

- доксорубицин 50 мг/м² в/в в 1-й день;
- доцетаксел (таксотер) 75 мг/м² в/в в 1-й день.

АС→Т:

- АС (см. выше) 4 цикла каждые 3 нед, затем

паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 4 цикла каждые 3 нед.

АС→Т (Г-КСФ):

- АС (см. выше) 4 цикла каждые 2 нед, затем паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 4 цикла каждые 2 нед. С поддержкой Г-КСФ.

FEC→D:

- FEC (см. выше) 3 цикла каждые 3 нед, затем доцетаксел 100 мг/м² в/в в 1-й день 3 цикла каждые 3 нед.

A→CMF:

- доксорубицин 4 цикла каждые 3 нед, затем CMF 4 цикла каждые 4 нед.

A→D→CMF:

- доксорубицин 3 цикла каждые 3 нед, затем доцетаксел 3 цикла каждые 3 нед, затем CMF 4 цикла каждые 4 нед.

ЛИТЕРАТУРА

- Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:8715—21.
- Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672—85.
- Rastogi P., Anderson S.G., Bear H.D. et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778—85.
- Von Minckwitz G., Kummel S., Vogel P. et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(8):521—3.
- Lazaridis G., Pentheroudakis G., Pavlidis N. Integrating trastuzumab in the neoadjuvant treatment of primary breast cancer: Accumulating evidence of efficacy, synergy and safety. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66(1):31—41.
- Gralow J.R., Burstein H.J., Wood W. et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: Pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008;26:814—9.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687—717.
- EBCTCG. New advances in the treatment of breast cancer. *SABCS*, San Antonio, TX, 2007.
- Coombes R.C., Kilburn L.S., Snowdon C.F. et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2—3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559—70.
- Jakesz R., Kaumann M., Gnant M. et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and the ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455—62.
- Jonat W., Gnant M., Boccardo F. et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7:991—6.
- Forbes J.F., Cuzick J., Buzdar A.U. et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45—53.
- Buzdar A.U. Letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:486—92.
- Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262—71.
- Mamounas E., Jeong J.-H., Wickerham L. et al. Benefit from exemestane (EXE) as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen (TAM): intent-to-treat analysis of NSABP B-33. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Suppl 1):22. Abstr 49.
- Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones H. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in Her-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659—72.
- Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J. et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with Her-2-positive breast cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. *J Clin Oncol* 2007;25(18):512.
- Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of Her-2-positive early breast cancer patients: second interim efficacy analysis. *SABCS*, 2006. Abstr 209.
- Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.-L., Bono P. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809—20.
- Jones S., Holmes F., O'Shaughnessy J. et al. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant trial 9735: docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well-tolerated in women 65 or older. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(Suppl 1):5. Abstr 12.
- Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352(22):2302—12.
- Martin M., Lluch A., Seguí M.A. et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006;17(8):1205—12.
- Hayes D.F., Thor A.D., Dressler L.G. et al. Her-2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *New Engl J Med* 2007;357:1496—506.
- Roche H., Fumoleau P., Spielmann M. et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5664—71.

ВНУТРИПЛЕВРАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПЛЕВРИТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.С. Титов, Л.В. Демидов, М.В. Киселевский, И.Н. Михайлова,
И.Ж. Шубина, А.Н. Грицай, И.Е. Синельников, Л.М. Родионова
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

INTRAPLEURAL IMMUNOTHERAPY FOR METASTATIC PLEURISIES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER
K.S. Titov, L.V. Demidov, M.V. Kiselevsky, I.N. Mikhailova, I.Zh. Shubina, A.N. Gritsai, I.E. Sinelnikov, L.M. Rodionova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Intrapleural immunotherapy for metastatic pleurisy demonstrates a high efficiency in the treatment of patients with breast cancer (BC). This immunotherapy modality is regarded as one of the stages of complex treatment in patients with disseminated BC and allows its capabilities to be extended for their further management.

Key words: breast cancer, metastatic pleurisy, intrapleural immunotherapy

Метастатический экссудативный плеврит наиболее часто (до 48% случаев) возникает у больных раком молочной железы (РМЖ), занимает 2-е место по встречаемости после рака легкого и является грозным и жизнеугрожающим осложнением опухолевого процесса, ограничивая возможности системного лекарственного лечения. Качество жизни у данных больных резко снижается из-за наличия симптомов легочно-сердечной недостаточности, а при выполнении частых плевральных пункций без эффективного лечения — обезвоживания, что достаточно быстро приводит к декомпенсации организма и быстрой гибели больных, в течение нескольких месяцев [1—5].

Лечение таких больных заключается прежде всего в эвакуации жидкости, внутриплевральном введении лекарственных препаратов с целью прекращения накопления жидкости в плевральной полости и рассасывания экссудата. Это приводит к улучшению состояния больного посредством уменьшения одышки и болей в грудной клетке, легочно-сердечной недостаточности и тем самым — к увеличению продолжительности и повышению качества жизни [3, 6, 7].

При РМЖ проведение системной химиотерапии (ХТ) может привести к ликвидации плеврального выпота у 30—60% пациентов. В тех случаях, когда системная ХТ не показана или она была неэффективной, необходимо внутриплевральное введение противоопухолевых лекарственных препаратов. Показанием для плевральных пункций и внутриплеврального введения лекарств служит наличие выпота в плевральной полости выше уровня II—III ребра спереди, выраженной одышки с явлениями легочной или легочно-сердечной недостаточности при ожидаемой продолжительности жизни более 2 нед. При наличии выпота без клинической симпто-

матики нет смысла производить плевральные пункции и вводить те или иные лекарственные препараты. Для внутриплевральных введений при РМЖ наиболее часто используют цисплатин и доксорубицин. На сегодняшний день имеется мало научных подтверждений противоопухолевого воздействия данных цитостатиков при их внутриплевральном введении на метастазы по плевре. Вероятно, вызывая химический ожог плевры, они приводят к склеиванию и деформации ее листков. Эффективность внутриплеврального введения отдельных цитостатиков у больных РМЖ, ранее не получавших ХТ, составляет 60—80%. Более низкая эффективность отмечается у больных, прогрессирующих на фоне 1-й или 2-й линий системной ХТ, вследствие развития у них химиорезистентности. Побочные эффекты данного вида терапии проявляются в виде алопеции, тошноты и рвоты, а также гематологической токсичности [3, 4, 6, 7].

Внутриплевральная склеротерапия с использованием талька и тетрациклина (эффективность 55—80%) в настоящее время применяется крайне редко из-за ее неспецифичности, плохой переносимости (боль, гипертермия) и в случае развития рецидива плеврита — невозможности проведения альтернативного внутриплеврального лечения по причине риска развития отдаленных осложнений в виде образования фиброторакса [4, 6, 8, 9].

Новые возможности лечения опухолевых плевритов при РМЖ появляются благодаря развитию методов внутриплевральной иммунотерапии (ИТ) с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (ИЛ-2) и лимфокин-активированных клеток (ЛАК).

В наиболее крупном исследовании суммарная эффективность внутриплевральной ИЛ-2/ЛАК-ИТ составила 94,5% [1, 2, 10, 11].



Целью данного исследования является оценка клинической эффективности, переносимости и преимуществ для практического применения внутриплевральной ИТ с использованием аутологичных ЛАК-клеток в сочетании с рекомбинантным ИЛ-2 (Ронколейкин) и Ронколейкина в монорежиме.

Материалы и методы

В исследование включены 28 больных диссеминированным РМЖ в возрасте от 45 до 70 лет. Состояние всех больных расценено как средней тяжести. До начала внутриплевральной терапии все пациентки получали комбинированное лечение, как правило, хирургическое в комбинации с ХТ, гормоно- или радиотерапией.

На момент начала внутриплевральной ИТ у 13 (46,7%) больных метастатический плеврит был единственным проявлением диссеминации опухолевого процесса. Перед данным лечением из плевральной полости удалялось от 1000 до 3500 мл серозного или серозно-геморрагического экссудата. Во всех случаях до проведения ИТ выполнялось цитологическое исследование плеврального выпота. В исследование были включены 26 пациенток с односторонним плевритом и 2 — с двусторонним. При этом, учитывая малое количество жидкости во второй полости у 2 пациенток, дренирование плевральной полости проводили по показаниям только с одной стороны. У больных экссудат из плевральной полости удаляли через сутки. В большинстве случаев отмечалась умеренная степень накопления плеврального выпота в первые сутки от начала лечения (400—600 мл/сут).

За последние 10 лет в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН больные РМЖ с экссудативным метастатическим плевритом получили разные виды ИТ и в зависимости от этого были разделены на 2 группы:

- 1-я группа — 13 больных, которым была применена внутриплевральная ИТ с использованием аутологичных ЛАК-клеток и рекомбинантного ИЛ-2;
- 2-я группа — 15 больных, которым осуществлялась внутриплевральная монотерапия рекомбинантным ИЛ-2.

Для проведения ИТ плевральная полость дренировалась под местной анестезией на срок в среднем 14 дней. Дренирование плевральной полости выполняли по заднеподмышечной или лопаточной линии. На основании рентгенологических и ультразвуковых исследований проводились пункции в оптимальных точках скопления плеврального выпота. Для дренирования плевральной полости использовали набор «Плеврокан» (США). Плевральная полость через день максимально осушалась перед введением препарата. На цитологическое исследование экссудат отправляли до на-

значения ИТ, в середине курса и по его окончании. В 1-й группе ЛАК-клетки и Ронколейкин вводились в пораженную плевральную полость в дозе 110—150 млн и 1 млн МЕ (1 мг) в 1—5-й и 8—12-й дни (в сумме 1 млрд 100 млн — 1 млрд 500 млн и 10 млн МЕ — 10 мг соответственно) и во 2-й группе в те же дни по 1 млн МЕ (1 мг) №10. Контрольное рентгенологическое исследование для оценки эффективности лечения — рентгенография и/или компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки — проводили через 4—5 нед после окончания курса и в динамике через каждые 3—4 мес.

Для возможности осуществления ИТ и повышения ее эффективности 4 пациенткам была выполнена торакоскопия с лечебной целью (разделение плевральных сращений и создание единой плевральной полости).

У больных 1-й группы плевральный экссудат собирался в стерильные емкости и путем центрифугирования (1000 об/мин, 20 мин) разделялся на клеточную и плазменную части. Из клеточной фракции выделялись моноклеарные (МНК) и опухолевые клетки в двухступенчатом градиенте плотности Ficoll-Hystopaque («Sigma», США). Опухолевые клетки скапливались в виде белого кольца в области меньшей плотности, в то время как МНК сосредотачивались на границе среды и градиента плотности. Опухолевые клетки и МНК собирали в разные пробирки и дважды отмывали средой 199 посредством центрифугирования при 200 об/мин в течение 10 мин. Из МНК генерировали ЛАК-клетки, опухолевые клетки использовали для оценки цитотоксической активности МНК- и ЛАК-экссудата. Для выявления цитотоксической активности МНК и ЛАК применяли тест восстановления 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ-тест) в отношении аутологичных опухолевых клеток и НК-чувствительной линии опухолевых клеток эритробластного лейкоза человека К-562. Экспрессию поверхностных антигенов МНК и ЛАК оценивали на проточном цитофлуориметре FacsCalibur («Becton Dickinson», США) с использованием моноклональных антител («Caltag Laboratories», США) против соответствующих антигенов. Морфологическое исследование экссудативной жидкости проводили при окрашивании цитологических препаратов эозин-азуром по Романовскому — Гимзе.

Концентрация МНК составляла 2 млн/мл. В питательную среду добавляли ИЛ-2 (Ронколейкин) в дозе 1000 МЕ/мл. МНК инкубировали в CO₂-инкубаторе при 37°C и 5% CO₂ в течение 48 ч. Затем полученные ЛАК-клетки отмывались от среды, разводились в 20 мл физиологического раствора и вводились внутриплеврально по вышеуказанной схеме.

Во 2-й группе больных применялась внутриплевральная монотерапия ИЛ-2 с использованием Ронколейкина — по 1 млн МЕ (1 мг), разведенного в 20 мл физиологического раствора и вводимого ежедневно по вышеуказанной схеме в плевральную полость.

В плане коррекции белковых и водно-электролитных расстройств, как правило, возникающих у больных с экссудативным метастатическим плевритом, на фоне внутриплевральной ИТ больным назначались диета с богатым содержанием белка и обильное питье до 1,5 л лечебно-столовой минеральной воды в сутки, а также прием аспаркама по 2 таблетки 2 раза в день. С целью профилактики посткомпрессионной пневмонии после максимального осушения плевральной полости и расправления длительно сдавленного легкого больным назначался антибактериальный препарат Авелокс по 400 мг/сут в течение 5 дней.

Результаты собственных исследований

Клиническая эффективность внутриплевральной ИЛ-2/ЛАК- и ИЛ-2-ИТ

Эффективность лечения оценивалась после 4–5 нед ИТ при выполнении рентгенографии и (или) КТ органов грудной клетки.

В 1-й группе у 8 пациенток достигнуто полное прекращение экссудации; существенное уменьшение экссудата с образованием мелких внутриплевральных «карманов» зафиксировано у 3 пациенток, стабилизация (торможение накопления экссудата) — у 3 больных и у 1 пациентки эффекта от данного лечения не получено. Повторное накопление плеврита возникло у 2 больных в сроки от 6 до 10 мес после лечения.

Общая эффективность внутриплевральной ИЛ-2/ЛАК-ИТ составила 92,3 %.

Таблица 1. Эффективность внутриплевральной ИТ метастатических плевритов у больных РМЖ

Эффективность	Внутриплевральная ИТ	
	ИЛ-2/ЛАК (1998–2001 гг.), n=13	ИЛ-2 (2007–2008 гг.), n=15
Полный ответ	8 (61,5)	6 (40)
Частичный ответ (образование мелких полостей при отсутствии опухолевых клеток в экссудате)	3 (23)	4 (26,6)
Стабилизация	1 (7,7)	3 (20)
Без эффекта	1 (7,7)	2 (13,4)
Общая, %	93,3	86,6
Рецидив плеврита после лечения	2	2
Умерли от прогрессирования опухоли	—	2
Живы в настоящее время	—	13

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

Отдаленная выживаемость данных больных не была прослежена.

Во 2-й группе полный эффект достигнут у 6 пациенток, частичный эффект с остаточным экссудатом, не вызывающим жалоб, — у 4 больных, стабилизация — у 3, у 2 пациенток эффекта от данного лечения не было. Повторное накопление плеврита отмечено у 2 больных в сроки от 2 до 18 мес после лечения.

Общая эффективность внутриплевральной ИЛ-2-ИТ составила 93,3 %.

К настоящему времени умерли от прогрессирования опухолевого процесса 2 больные, живы — 13 (табл. 1). Медиана общей выживаемости не достигнута.

Цитологические исследования экссудата

Цитологическое исследование плеврального экссудата проводилось у всех больных до начала внутриплевральной ИТ, а также в середине и в конце лечения. Установлено, что в плевральном выпоте до начала ИТ выявлялось, как правило, значительное число опухолевых клеток. У более половины больных (n=17) к середине лечения опухолевые клетки отсутствовали, так как были лизированы в результате противоопухолевого эффекта ЛАК, а у остальных (n=11) они находились либо в стадии дегенерации, окруженные активированными лимфоцитами, либо уже были полностью разрушены. В конце курса у подавляющего числа больных (n=19) в экссудате опухолевые клетки не определялись и только у 3 пациенток, не ответивших на данное лечение, они оставались в нем.

Интересно также, что во всех случаях (n=28) лимфоциты при первичном исследовании экссудата присутствовали в среднем от 0–1 до 5–8 клеток в поле зрения и скорость ответа на ИТ зависела именно от их исходного числа.

В конце внутриплевральной ИЛ-2-ИТ нередко в экссудате встречались активированные лимфоциты, инкубированные в плевральной полости самим ИЛ-2 (аутологичные ЛАК-клетки), с помощью которых и осуществлялся опухолевый лизис.

Признаков аутоагрессии при этих 2 видах лечения не отмечено, и в плевральном экссудате лимфоциты разрушали только опухолевые клетки, не повреждая при этом здоровые.

На основании вышеперечисленного данные виды ИТ можно отнести к разряду специфического лечения.

Таблица 2. Иммунофенотип МНК и ЛАК

Эффектор (48 ч)	Экспрессия поверхностных антигенов, %								HLA-DR
	CD3	CD4	CD8	CD25	CD16	CD40	CD57	CD58	
МНК	48—52	25—29	18—22	0—3	10—17	15—18	12—15	10—12	7—10
ЛАК	64—68	28—32	28—35	5—30	42—57	38—40	22—27	78—88	58—62

Иммунофенотипическая характеристика аутологичных ЛАК-клеток, применяемых при внутриплевральной ИТ

Иммунофенотип ЛАК, генерированных из МНК плеврального экссудата при инкубации их *in vitro* в присутствии ИЛ-2, характеризуется повышенной экспрессией активационных антигенов CD25, CD40, CD57, HLA-DR и антигена натуральных киллеров CD16 по сравнению с неактивированными МНК (табл. 2).

Цитотоксический тест

При оценке цитотоксической активности было обнаружено, что ЛАК лизируют до 40% аутологичных опухолевых клеток и до 90% опухолевых клеток линии К-562 при концентрации клеток эффектор—мишень 5:1, в то время как цитотоксичность МНК составляла 10 и 53% соответственно.

Иммунофенотипическая оценка лимфоцитов, выделенных из плеврального экссудата при внутриплевральной ИТ Ронколейкином

При оценке экспрессии поверхностных антигенов лимфоцитов, выделенных из экссудативной жидкости до начала лечения и в конце курса ИТ Ронколейкином, выявлено повышение экспрессии активационных маркеров CD25, CD4 (рис. 1).

До начала лечения Ронколейкином в плевральном экссудате наблюдали значительное число опухолевых клеток. В остаточной внутриплевральной жидкости в конце курса внутриплевральной ИТ Ронколейкином опухолевые клетки отсутствуют, выявлены лимфоидные клетки при скудном клеточном составе (рис. 2).

До начала лечения у всех больных при рентгенологическом исследовании и (или) КТ органов грудной клетки зарегистрирован различный уровень накопления плеврального выпота. Контрольное исследование проводили через 4-5 нед после

окончания курса и в динамике через каждые 3-4 мес (рис. 3).

Оценка побочных эффектов внутриплевральной ИТ

При сравнении побочных эффектов, наблюдаемых при ХТ и ИТ больных с опухолевыми плевритами, последняя в отличие от ХТ вызывает главным образом гипертермию. У пациентов, получавших ИТ, не отмечалось явлений тошноты или рвоты, а также иных диспептических расстройств. Изменений показателей периферической крови, функции почек и печени при данном виде лечения не выявлено. Аллергические реакции и какие-либо иные виды непереносимости ИТ, требующие отмены лечения или снижения дозы ИЛ-2, не зарегистрированы.

Практически у всех пациентов проведение внутриплевральной ИТ сопровождалось повышением

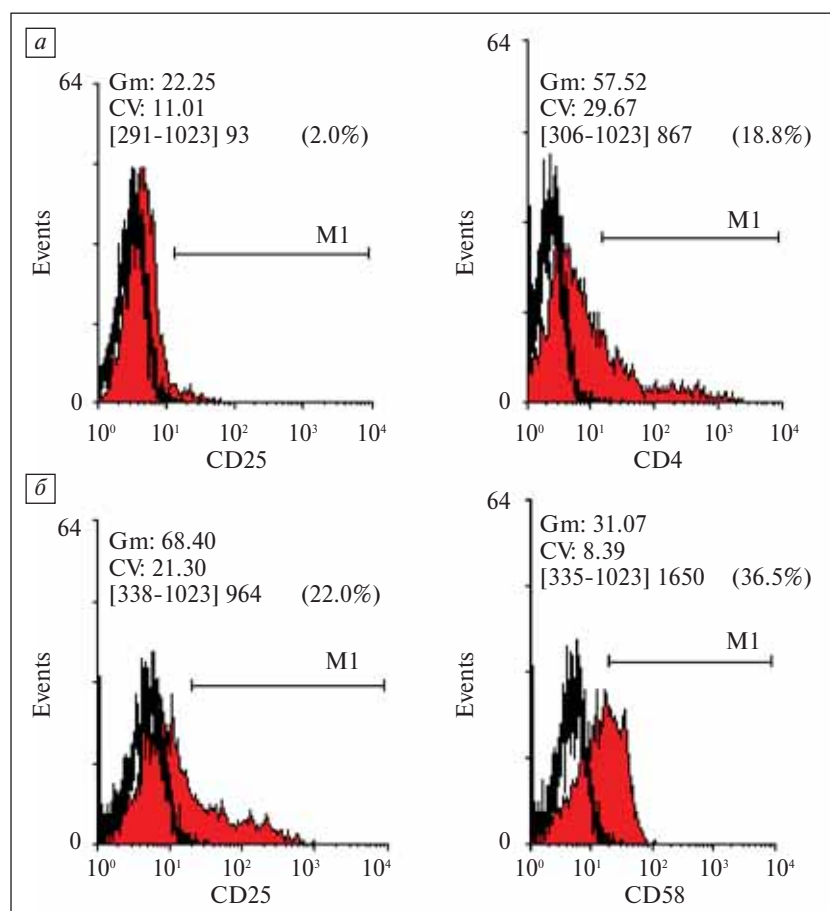


Рис. 1. Экспрессия поверхностных антигенов лимфоцитов плеврального экссудата — маркеров CD25 и CD4: а — до начала курса внутриплевральной ИТ Ронколейкином; б — после его окончания

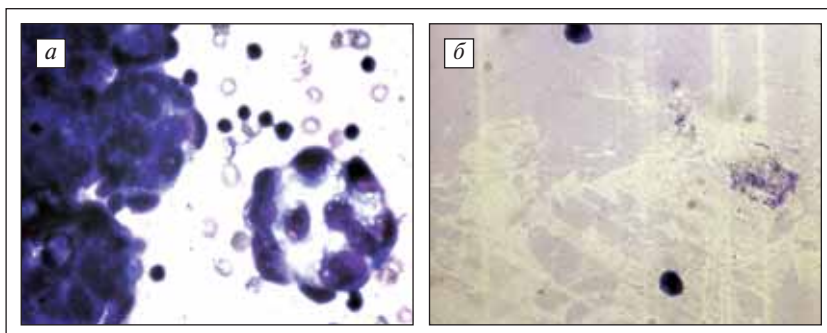


Рис. 2. Цитологическая картина плеврального экссудата при РМЖ: а — шаровидные железистые структуры опухолевых клеток, зрелые лимфоциты. Цитологический препарат до начала внутриплевральной ИТ Ронколейкином; б — скудный клеточный состав, отсутствие опухолевых клеток, зрелые лимфоциты в поле зрения. Цитологический препарат в конце курса внутриплевральной ИТ Ронколейкином

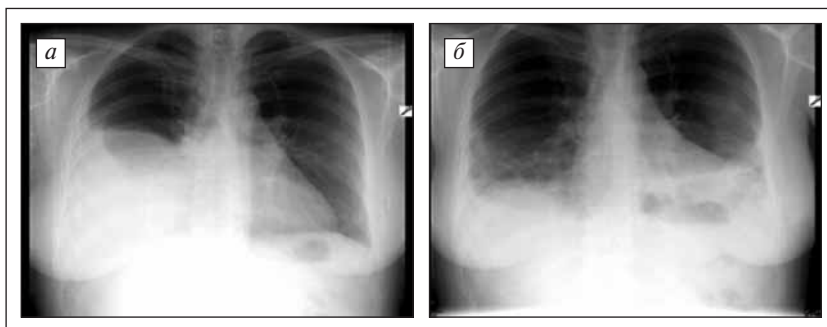


Рис. 3. Рентгенологическая картина внутриплеврального экссудата до и после лечения: а — накопление плеврального экссудата в правой плевральной полости до начала внутриплевральной ИТ Ронколейкином; б — практически полное отсутствие плеврального экссудата в правой плевральной полости в конце курса ИТ Ронколейкином

температуры тела, максимальные ее подъемы — до 38,5–39,0°C зафиксированы при ИЛ-2/ЛАК-терапии. Как правило, реакция гипертермии у больных появлялась уже после первого введения иммуномодуляторов. Повышение температуры наступало обычно через 3–4 ч после введения и наблюдалось в течение нескольких часов. Реакция купировалась приемом 1 таблетки парацетамола.

побочных эффектов, кроме умеренной температурной реакции у некоторых больных.

Внутриплевральная ИЛ-2-ИТ после дальнейшего изучения с учетом ее высокой эффективности и простоты применения может быть рекомендована для широкого использования в онкологической практике при лечении метастатических плевритов у больных РМЖ.

Таким образом, ИЛ-2-ИТ практически не вызывает у больных побочных эффектов, за исключением явлений гипертермии, которая купируется антипиретиками и расценивается как проявление стимуляции противоопухолевого иммунитета.

Заключение

Внутриплевральная ИТ метастатических плевритов характеризуется высокой эффективностью у больных РМЖ: объективный эффект при ИЛ-2/ЛАК-терапии достигнут у 13 (93; 3,4%) пациентов и при ИЛ-2-терапии — у 13 (86,6%).

Внутриплевральная ИТ рассматривается как один из этапов комплексного лечения больных диссеминированным РМЖ и позволяет расширять возможности для их дальнейшего лечения.

При цитологическом исследовании экссудата в конце лечения у подавляющего числа больных (89,2%) опухолевые клетки отсутствовали, что и подтверждалось клиническим эффектом: после ИЛ-2/ЛАК-терапии у 12 и при ИЛ-2-терапии — у 13 больных.

Внутриплевральная ИТ в обоих случаях хорошо переносима и практически не вызывает

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Оразгельдыев К.Р., Волков С.М., Киселевский М.В. Адоптивная иммунотерапия опухолевых плевритов. *Здравоохранение Туркменистана* 2000;(3):4–7.
2. Давыдов М.И., Оразгельдыев К.Р., Волков С.М., Киселевский М.В. Адоптивная иммунотерапия опухолевых плевритов. В сб.: *Новое в онкологии*. Вып. 5. М., 2001. с. 72–88.
3. Кашикова Х.Ш. Лекарственная терапия опухолевых плевритов. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1989.
4. Belani C.P., Einardson T.R., Arikian S.R. et al. Cost effectiveness analysis of pleurodesis in the management of malignant pleural effusion. *J Oncol Manag* 1995;1(2):24.
5. Wallach H.W. Intrapleural tetracycline for malignant pleural effusions. *Chest* 1975;68:510–2.
6. Hausher F.H., Yarbo J.W. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Cancer Met Rev* 1987;6(1):24–30.
7. Kefford R.F., Woods R.L., Fox R. et al. Intracavitary adriamycin, nitrogen mustard and tetracycline in the control of malignant effusions. *Med J Austral* 1980;2:447–8.
8. Bayly T.C., Kisher D.L., Sybert A. et al. Tetracycline and quinacrine in the control of malignant pleural effusions. *Cancer* 1978;41:1188–92.
9. Leff A., Hopewell P.C., Costello J. Pleural effusion from malignancy. *Ann Int Med* 1978;88:532–7.
10. Киселевский М.В. Адоптивная иммунотерапия при злокачественных опухолях. *Вестн РАМН* 2003;(1):40–4.
11. Чикилева И.О., Халтурина Е.О., Киселевский М.В. Современные подходы и направления в иммунотерапии и иммунопрофилактике злокачественных новообразований. *Мол мед* 2003;(2):40–50.



КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЯДЕРНОГО ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА NF- κ B ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.С. Герштейн, А.М. Платова, В.П. Летягин, Н.Е. Кушлинский

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

CLINICAL PERSPECTIVES FOR STUDYING THE NUCLEAR TRANSCRIPTION FACTOR NF- κ B IN BREAST CANCER

E.S. Gershtein, A.M. Platova, V.P. Letyagin, N.E. Kushlinsky

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

The paper describes a role of the nuclear transcription factor NF- κ B in oncogenesis and presents studies of this factor in breast cancer (BC). It also shows it promising to use the values of the transcription factor NF- κ B activity to identify a hormone-resistant subgroup among the patients with receptor-positive BC, in its early stages in particular.

Key words: nuclear transcription factor NF- κ B, gene expression, breast cancer, perspective

Общие представления о роли NF- κ B в онкогенезе

Ядерный транскрипционный фактор NF-каппа В (NF- κ B) был первоначально идентифицирован как белок, связывающийся со специфической декамерной последовательностью ДНК (GGG ACT TTC C) в интроне гена легких цепей иммуноглобулинов- κ в зрелых В-лимфоцитах и плазматических клетках. Позднее было продемонстрировано, что ДНК-связывающая активность NF- κ B стимулируется в ответ на целый ряд экзогенных стимулов, и эта стимуляция не зависит от синтеза белка de novo.

NF- κ B играет важную роль в клеточной пролиферации, апоптозе, воспалительной и аутоиммунной реакциях, поскольку он регулирует экспрессию генов, вовлеченных в эти процессы [1]. Он представляет собой гетеродимерный комплекс белков семейства Rel, которые в большинстве поющих клеток неактивны и находятся в цитоплазме в комплексе со специфическими ингибиторами — I κ B. Идентифицировано 5 белков семейства NF- κ B, содержащих общий ДНК-связывающий домен: NF- κ B1 (p50/p105), NF- κ B2 (p52/p100), RelA (p65), RelB и c-Rel. Основной формой существования этих белков в большинстве типов клеток является гетеродимер p50/RelA(p65). Известно также о существовании 7 ингибиторов NF- κ B: I κ B- α , I κ B- β , I κ B- γ , I κ B- ϵ , Bcl-3, p100 и p105 [2].

При поступлении в клетку регуляторного стимула сигнальный каскад NF- κ B активируется, происходят фосфорилирование ингибиторного белка специфическими I κ B-киназами, а затем его полная деградация, и свободный активный NF- κ B поступает в ядро. Схема внутриклеточных сигнальных путей, приводящих к активации NF- κ B и влияющих на выживание и пролиферацию опухолевых клеток, представлена на рисунке. В качестве активирующих агентов выступают, как прави-

ло, различные факторы роста (например, эпидермальный — ЭФР или α -трансформирующий — ТФР- α) и цитокины, бактериальные токсины и вирусные агенты, а также такие внешние пронекротические факторы, как γ - и ультрафиолетовое облучение, кислородные радикалы и т.п. [3].

Одним из ключевых вышележащих эффекторных механизмов, активирующих NF- κ B, является PI3K/Akt-сигнальный путь. Его основные компоненты: фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), фосфорилирующая инозитольное кольцо в положении D-3, а также серин/треониновая протеинкиназа-B (Akt). Активность NF- κ B может модулироваться также с участием другой важнейшей сигнальной системы — онкогена Ras и нижележащего каскада митоген-активируемых протеинкиназ (МАП-киназ). Регуляция NF- κ B сигнального пути нарушена во многих опухолях человека, в том числе и при раке молочной железы (РМЖ). В большинстве опухолевых клеток NF- κ B постоянно активирован и находится в ядре. Эта активация не только защищает клетки от апоптоза, но также увеличивает их пролиферативную активность, инвазивный, метастатический и ангиогенный потенциал [3, 4].

Экспериментальные исследования NF- κ B при РМЖ

Установлено, что NF- κ B играет важную роль не только в этиологии, патогенезе и прогрессии РМЖ, но и в формировании и функционировании нормальной молочной железы. Так, в опытах на трансгенных мышах четко показано, что этот фактор необходим для правильного развития железистой ткани: при блокировании активации NF- κ B наблюдались серьезные нарушения лактации [5, 6].

NF- κ B-сигнальный путь играет решающую роль в индукции и поддержании эпителиально-мезенхимального перехода (epithelial-mesenchymal transition — EMT) — процесса изменения эпителиально-

го фенотипа клеток на мезенхимальный. В норме этот переход происходит при эмбриональном развитии и заживлении ран, наблюдается он и при таких патологических неопухолевых процессах, как фиброз, а также при опухолевой прогрессии. В то же время ЕМТ является важной составной частью злокачественной трансформации клеток, так как способствует приобретению нормальными клетками метастатического и инвазивного потенциала. М.А. Huber и соавт. [7] продемонстрировали в 2 модельных системах *in vitro* и *in vivo*, что подавление активности NF-κB не только тормозит ЕМТ, индуцированный в клетках молочной железы онкобелком Ha-Ras в кооперации с ТФР-β, но и вызывает обратный переход мезенхимального фенотипа в эпителиальный, т.е. блокирует опухолевую трансформацию [1].

Особенно велико значение транскрипционного фактора NF-κB в опухолях молочной железы, отрицательных по рецепторам эстрогенов (РЭ), но имеющих рецепторы ЭФР (РЭФР) или Her-2/neu [8, 9]. В последние годы показано, что гиперактивация NF-κB является одной из причин резистентности РМЖ к антиэстрогенам [4, 10, 11], химиопрепаратам [12, 13] и лучевой терапии [14]. Возможные подходы к преодолению NF-κB-опосредованной рези-

стентности к противоопухолевой терапии суммированы в нескольких обзорах [2, 4, 15, 16]. В настоящее время известно несколько десятков экзогенных и эндогенных агентов, способных подавить активность NF-κB. Основным недостатком большинства из них является низкая специфичность. Некоторые из блокаторов NF-κB-сигнального пути обозначены на схеме, предложенной Y. Zhou и соавт. [4] (см. рисунок). К числу наиболее перспективных и специфичных препаратов относят ингибитор протеасом бортезомиб, который уже используется в лечении множественной миеломы [17], и ингибитор IκB-активирующей киназы партенолид [18, 19], обладающие значительной специфичностью по отношению к NF-κB и подавляющие его активацию, за счет предотвращения деградации IκB (бортезомиб) или подавления его активации (партенолид).

Другим клинически значимым эффектом NF-κB может оказаться его способность стимулировать образование остеолитических метастазов РМЖ в костях. В опытах *in vivo* продемонстрировано [20], что конститутивная активация NF-κB играет решающую роль в реализации остеолитической активности клеток РМЖ путем индуцирования синтеза гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). По-

казана также корреляционная взаимосвязь между степенью активации NF-κB и уровнем экспрессии ГМ-КСФ в метастатических поражениях костей у больных РМЖ. Установлено также, что BRMS1 (breast cancer metastasis suppressor 1) — белок, входящий в состав транскрипционного корепрессорного комплекса и подавляющий метастазирование РМЖ за счет снижения синтеза остеопонтина, — осуществляет этот эффект за счет блокирования активации NF-κB [21].

Предполагается, что создание противоопухолевых агентов, блокирующих NF-κB-сигнальный путь, позволит повысить чувствительность клеток к существующим видам терапии, а также может иметь самостоятельное терапевтическое значение, в том числе и для предотвращения метастазирования в кости [20, 21].

Клинико-лабораторные исследования

Большинство доказательств определяющего значения NF-κB-сигнального каскада при РМЖ получено в экспериментальных

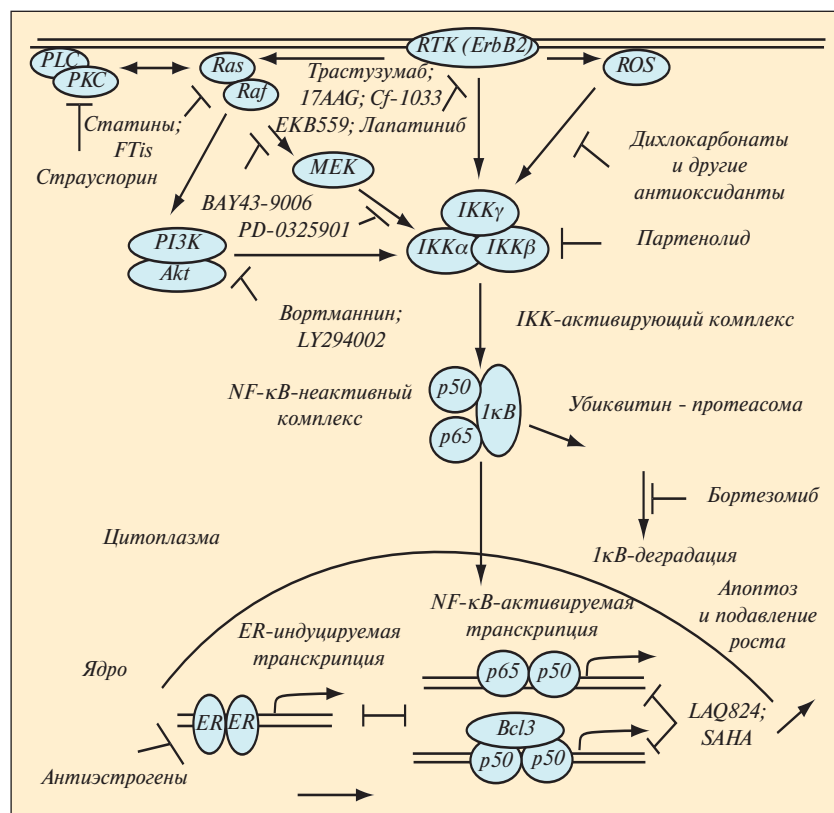


Схема внутриклеточных сигнальных путей, способствующих активации NF-κB, влияющих на выживание и пролиферацию опухолевых клеток и приводящих к развитию гормонорезистентности. Указаны также некоторые агенты, специфически ингибирующие эти сигнальные процессы и способные противодействовать вмешательству NF-κB в РЭ-зависимые эффекты таких препаратов, как антиэстрогены или ингибиторы ароматазы [4]

системах, а данные об экспрессии этого фактора в опухолях человека, собранные с помощью клинического материала, единичны, выполнены с использованием различных методических подходов и требуют дальнейшего подтверждения.

В первом исследовании такого рода для оценки степени активации различных субъединиц NF-κB были использованы полуколичественные методы электрофоретического торможения в геле (EMSA), иммуноблоттинга ядерных экстрактов и иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания срезов [22]. В этой работе было впервые показано, что в опухолях больных РМЖ значительно активированы по сравнению с окружающей неизменной тканью p50- и p52-субъединицы NF-κB, а также один из гомологов IκB — Bcl-3, активирующий именно эти субъединицы транскрипционного фактора.

D.K. Biswas и соавт. [1] также оценивали степень активации NF-κB с помощью метода EMSA и впервые разделили опухоли (31 образец) на подгруппы в зависимости от РЭ и Her-2/neu-статуса. Активированный NF-κB выявлялся преимущественно в РЭ⁺-опухолях: в 6 из 7 РЭ⁺-Her-2⁺-образцов, в 3 из 9 РЭ⁺-Her-2⁻ и всего лишь в 2 из 15 РЭ⁺-опухолей. Такое соотношение соответствует экспериментальным данным об активации NF-κB-сигнального пути в гормоннезависимых клеточных линиях с высокой экспрессией Her-2/neu или РЭФР [8].

В дальнейшем внимание исследователей было привлечено в основном к рецепторположительному РМЖ. Так, в работе Y. Zhou и соавт. [23] был впервые использован количественный иммуноферментный метод для оценки ДНК-связывающей активности 2 субъединиц NF-κB — p50 и p65 — в опухолях 81 больной ранним РЭ⁺ РМЖ. Пациентки были разделены на 2 подгруппы: 1-я — 22 больные с высоким (> 100 фмоль/мг белка) и 2-я — 59 больных с относительно низким (21–87 фмоль/мг белка) содержанием РЭ в опухоли. ДНК-связывающая активность обеих субъединиц была достоверно выше в опухолях больных 2-й группы по сравнению с таковой в 1-й группе, при этом в обеих подгруппах связывающая активность p50 была в несколько раз выше, чем активность p65. Последнее наблюдение согласуется с описанными выше данными [22].

У 59 пациенток 2-й группы, получавших адъювантно тамоксифен по одной и той же схеме, была исследована взаимосвязь уровня активности NF-κB и безрецидивной/безметастатической выживаемости [23]. Оказалось, что в опухолях 13 из этих больных, у которых за время наблюдения (80 мес) произошло прогрессирование заболевания, активность обеих ДНК-связывающих субъединиц NF-κB была достоверно выше, чем в опухолях пациенток, наблюдавшихся без признаков возврата болезни на фоне приема тамоксифена. ДНК-связывающая активность NF-κB p50 и p65 положительно коррели-

ровала с несколькими биологическими маркерами РМЖ (в том числе с Her-2/neu), но только 2 из этих маркеров — содержание активатора плазминогена урокиназного типа (uPA) и ДНК-связывающая активность транскрипционного фактора AP-1 (activating protein 1) — оказывали такое же влияние на прогноз, как активность NF-κB. Авторами были предложены условные границы активности субъединиц NF-κB, позволяющие стратифицировать РЭ⁺-больных РМЖ с относительно низким содержанием рецепторов в опухоли на чувствительных и нечувствительных к тамоксифену. При этом более значимые различия были получены в результате стратификации на основании активности p50 субъединицы.

В 2007 г. та же группа исследователей использовала метод микрочипов для определения уровня экспрессии комплекса генов, регулируемых NF-κB и другим транскрипционным фактором AP-1 [11]. Было обследовано 4 группы больных РМЖ без метастазов в лимфатических узлах (ЛУ) с РЭ⁺-опухолями (всего — 262 пациентки), лечившихся в разных медицинских центрах и получавших адъювантно тамоксифен в различных режимах. Выявлено 3 NF-κB/AP-1-активируемых генов — циклин *D1*, *uPA* и *VEGF*, с помощью которых можно разделить больных РЭ⁺-РМЖ без метастазов в ЛУ на подгруппы с более ранним и более поздним прогрессированием, отмеченным на фоне тамоксифена, независимо от режима приема препарата. Наиболее значимыми различия были в группе молодых больных. Таким образом, оценка экспрессии этих генов, наряду с оценкой уровня активации самих транскрипционных факторов, может оказаться полезной для выявления группы больных, резистентных к тамоксифену, несмотря на наличие положительного рецепторного статуса опухоли.

C. Liu и соавт. [24] исследовали прогностическое значение активированного NF-κB у 130 РЭ⁺-больных РМЖ с метастазами в ЛУ с помощью ИГХ-метода оценки экспрессии данного белка. Обнаружено достоверное уменьшение безрецидивной и общей выживаемости у больных с повышенной экспрессией активированного NF-κB в опухоли, подтвержденное данными многофакторного анализа. Одновременно была исследована экспрессия других сигнальных белков: фосфорилированной киназы Akt (pAkt) — одного из вышележащих активаторов NF-κB, фосфорилированного транскрипционного фактора STAT3, РЭФР, Her-2/neu, фосфатазы PTEN, белка Ki67. Продемонстрирована положительная корреляционная взаимосвязь между уровнями экспрессии NF-κB и pAkt. Оба эти показателя, в свою очередь, коррелировали с гиперэкспрессией Her-2/neu и степенью злокачественности РМЖ. На основании этих результатов авторы предположили, что активация pAkt/NF-κB-сигнального пути ухудшает прогноз РЭ⁺-РМЖ с метастазами в ЛУ.

S.J. van Laere и соавт. [9] изучали активацию NF-κB в отечно-инфильтративном и обычном РМЖ с использованием современных технологий определения «генных подписей» опухолей методом количественной полимеразной цепной реакции. Определяли несколько «подписей»: набор генов, характеризующих активность РЭ, набор генов, характеризующих активность МАП-киназного сигнального пути, группу из 8 генов, активируемых NF-κB, а также смешанную «подпись», объединяющую РЭ- и NF-κB-регулируемые гены. Оказалось, что экспрессия большинства РЭ-модулируемых генов значительно увеличена в опухолях с транскрипционно неактивированным NF-κB. Более того, наблюдалась отрицательная корреляция между уровнями экспрессии РЭ- и NF-κB-активируемых генов, что подтверждает обратное соотношение между активностью РЭ- и NF-κB-сигнальных путей. Отечно-инфильтративные раки характеризовались низкой экспрессией

РЭ-зависимых генов и высокой — NF-κB-активируемых генов. В опухолях с таким фенотипом (как инфильтративных, так и неинфильтративных) выявлялась также гиперэкспрессия РЭФР и/или Her-2. Авторы полагают, что именно повышенная экспрессия этих рецепторных белков приводит к активации NF-κB и подавлению активности РЭ.

Таким образом, несмотря на различия методических подходов и разнообразие маркеров, исследовавшихся в комплексе с NF-κB, все авторы приходят к единому мнению о перспективности использования показателей активности транскрипционного фактора NF-κB для выявления гормонорезистентной подгруппы среди больных рецепторположительным РМЖ, в первую очередь на ранних стадиях заболевания. Дальнейшего клинического изучения требует вопрос о роли этих показателей в оценке и преодолении химио- и радиорезистентности РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Biswas D.K., Shi Q., Baily S. et al. NF-kappa B activation in human breast cancer specimens and its role in cell proliferation and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(27):10137—42.
2. Kim H.J., Hawke N., Baldwin A.S. NF-kappa B and IKK as therapeutic targets in cancer. *Cell Death Differ* 2006;13(5):738—47.
3. Bhat-Nakshatri P., Sweeney C.J., Nakshatri H. Identification of signal transduction pathways involved in constitutive NF-kappa B activation in breast cancer cells. *Oncogene* 2002;21(13):2066—78.
4. Zhou Y., Eppenberger-Castori S., Eppenberger U., Benz C.C. The NF-kappa B pathway and endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(Suppl 1):37—46.
5. Cao Y., Karin M. NF-kappa B in mammary gland development and breast cancer. *J Mam Gland Biol Neoplasia* 2003;8(2):215—23.
6. Connelly L., Robinson-Benion C., Chont M. et al. A transgenic model reveals important roles for the NF-kappa B alternative pathway (p100/p52) in mammary development and links to tumorigenesis. *J Biol Chem* 2007;282(13):10028—35.
7. Huber M.A., Azoitei N., Baumann B. et al. NF-kappa B is essential for epithelial-mesenchymal transition and metastasis in a model of breast cancer progression. *J Clin Invest* 2004;114(4):569—81.
8. Biswas D.K., Iglehart J.D. Linkage between EGFR family receptors and nuclear factor kappa B (NF-kappa B) signaling in breast cancer. *J Cell Physiol* 2006;209(3):645—52.
9. Van Laere S.J., van der Auwera I., van den Eynden G.G. et al. NF-kappa B activation in inflammatory breast cancer is associated with oestrogen receptor down-regulation, secondary to EGFR and/or ErbB2 overexpression and MAPK hyperactivation. *Br J Cancer* 2007;97(5):659—69.
10. Лобанова Ю.С., Щербаков А.М., Шатская В.А., Красильников М.А. Эстроген-зависимый апоптоз в клетках рака молочной железы: роль сигнального пути, регулируемого NF-κB. *Биохимия* 2007;72(3):392—401.
11. Zhou Y., Yau C., Gray J.W. et al. Enhanced NF-kappa B and AP-1 transcriptional activity associated with antiestrogen resistant breast cancer. *BMC Cancer* 2007;7:59.
12. Hernandez-Vargas H., Rodriguez-Pinilla S.M., Julian-Tendero M. et al. Gene expression profiling of breast cancer cells in response to gemcitabine: NF-kappa B pathway activation as a potential mechanism of resistance. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102(2):157—72.
13. Weldon C.B., Burow M.E., Rolfe K.W. et al. NF-kappa B-mediated chemoresistance in breast cancer cells. *Surgery* 2001;130(2):143—50.
14. Russo S.M., Tepper J.E., Baldwin A.S. Jr. et al. Enhancement of radiosensitivity by proteasome inhibition: implications for a role of NF-kappa B. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(1):183—93.
15. Chen F. Endogenous inhibitors of nuclear factor-kappa B, an opportunity for cancer control. *Cancer Res* 2004;64(22):8135—8.
16. Mayo M.W., Baldwin A.S. The transcription factor NF-kappa B: control of oncogenesis and cancer therapy resistance. *Biochim Biophys Acta* 2000;1470(2):55—62.
17. Cardoso F., Ross J.S., Picart M.J. et al. Targeting the ubiquitin-proteasome pathway in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;5(2):148—57.
18. Jenkins C., Hewamana S., Gilkes A. et al. Nuclear factor-kappa B as a potential therapeutic target for the novel cytotoxic agent LC-1 in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2008;143(5):661—71.
19. Pajak B., Gajkowska B., Orzechowski A. Molecular basis of parthenolide-dependent proapoptotic activity in cancer cells. *Folia Histochem Cytobiol* 2008;46(2):129—35.
20. Park B.K., Zhang H., Zeng Q. et al. NF-kappa B in breast cancer cells promotes osteolytic bone metastasis by inducing osteoclastogenesis via GM-CSF. *Nat Med* 2007;13(1):62—9.
21. Samant R.S., Clark D.W., Fillmore R.A. et al. Breast cancer metastasis suppressor 1 (BRMS1) inhibits osteopontin transcription by abrogating NF-kappa B activation. *Mol Cancer* 2007;6:6.
22. Cogswell P.C., Guttridge D.C., Funkhouser W.K., Baldwin A.S. Jr. Selective activation of NF-kappa B subunits in human breast cancer: potential roles for NF-kappa B2/p52 and for Bcl-3. *Oncogene* 2000;19(9):1123—31.
23. Zhou Y., Eppenberger-Castori S., Marx C. et al. Activation of nuclear factor-kappa B (NF-kappa B) identifies a high-risk subset of hormone-dependent breast cancers. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37(5):1130—44.
24. Liu C., Zhou S., Ke C.S. et al. Activation and prognostic significance of AKT, NF-kappa B and STAT3 in breast cancer with lymph node metastasis and estrogen receptor expression. *Ai Zheng* 2007;26(9):929—36.

МЕМБРАННАЯ ЭКСПРЕССИЯ Le^c НА КЛЕТКАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Я.А. Удалова¹, Н.В. Бовин², П.С. Обухова², Н.В. Шилова²,
А.М. Ковригина¹, А.А. Субботина¹, В.В. Тимошенко¹, О.Е. Галанина²,
З.Г. Кадагидзе¹, В.П. Летагин¹, Н.Н. Тупицын¹

¹ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; ²Институт биоорганической химии
им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

MEMBRANE Le^c EXPRESSION IN BREAST CANCER CELLS

Yu.A. Udalova¹, N.V. Bovin², P.S. Obukhova², N.V. Shilova², A.M. Kovrigina¹, A.A. Subbotina¹,
V.V. Timoshenko¹, O.E. Galanina², Z.G. Kadagidze¹, V.P. Letyagin¹, N.N. Tupitsyn¹

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

²M.M. Shemyakin & Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow

Affine chromatography was used to isolate Lec antibodies from the sera of a healthy female donor with the high titers of these antibodies, which were labeled with biotin. The study enrolled 51 patients with primary breast cancer (BC). Antigen expression was found by immunohistochemistry and flow cytometry. With these two techniques being used, the detection rate of Le^c expression in BC cells was 65% (33/51); the antigen was most frequently found by flow cytometry as compared with immunohistochemistry: 72 and 58% of cases, respectively.

Key words: breast cancer, membrane expression, antibodies, Le^c.

Введение

В последнее время все большее внимание исследователей в области клинической иммунологии опухолей привлекает естественный гуморальный иммунитет. О том, что он был незаслуженно забыт, свидетельствуют уже сами названия статей в зарубежных научных журналах, где естественные антитела иммуноглобулинов М (IgM) называют отверженными, игнорируемыми, сиротскими и, наконец, лучшими средствами противораковой защиты [1–4].

Естественные антитела — это один из компонентов врожденного иммунитета.

Десятивалентные пентамерные IgM способны эффективно связывать и уничтожать не только патогены, с которыми данный вид встречался в ходе эволюции, но и трансформированные клетки. Отличие их от обычных антител состоит в том, что естественные антитела используют ограниченный набор генов, направлены, как правило, к углеводным детерминантам и продуцируются особыми В1-клетками, не способными к переключению классов. В1-клетки преобладают у плода и новорожденных, а у взрослых — малочисленны [5–8]. По структуре это обычные антитела, субъединицы которых, как и все Ig, кодируются четырьмя (VDJC) генными сегментами. Однако за счет использования ограниченного набора генов может образовываться не 200 000 специфичностей, а значительно меньше.

Точные доказательства роли естественных IgM-антител в противоопухолевом надзоре дос-

тигнуты на основе триомной гибридомной технологии создания человеческих антител против антигенов раковых клеток. Получены уже сотни таких антител, которые реагируют с опухолеспецифическими гликанами и не реагируют с нормальными тканями. Клетки-продуценты этих антител обнаружены в селезенке онкологических больных и здоровых людей. При взаимодействии с опухолевыми клетками значительная часть моноклональных (естественных) IgM-антител вызывает клеточную гибель вследствие апоптоза [9] или липоптоза [10].

В 1994 г. P.D. Rye и R.A. Walker [11] получили моноклональные IgM-антитела LU-BCRU-G7 к опухолеассоциированному гликану, имеющему прогностическое значение при раке молочной железы (РМЖ) ранних стадий [11]. Антитела распознавали дисахарид изолактозамин (Galβ1—3GlcNAc), или Lewis C (Le^c), являющийся предшественником H (тип 1) [12]. В последующем нами была подтверждена прогностическая роль маркера [13] и доказано, что уровни антител к Le^c у больных РМЖ достоверно более низкие, чем у здоровых женщин [14]. Это открывает перспективы иммунокоррекции, адоптивной иммунотерапии специфическими естественными антителами к Le^c, что может быть полезным для эрадикации костномозговых микрометастазов РМЖ. Поскольку подобный подход продуктивен лишь в случаях мембранной экспрессии гликана на опухолевых клетках, мы оценили возможности использования человеческих сывороточных антител к Le^c для этих целей.

Материалы и методы

В исследование включена 51 больная первичным РМЖ. Пациентки проходили обследование и хирургическое лечение в НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 2007 по 2009 г. Возраст больных варьировал от 25 до 75 лет. Из них 37% ($n=19$) находились в репродуктивном периоде, 63% ($n=32$) — в периоде менопаузы.

Пациенткам было выполнено стандартное обследование, включающее осмотр, маммографическое исследование, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. На I этапе всем больным проведена хирургическая операция в объеме радикальной резекции или мастэктомии молочной железы. У всех пациенток при плановом гистологическом исследовании диагностирован РМЖ: инфильтрирующий дольковый — в 15%, инфильтрирующий протоковый — в 85%.

Определение уровней антител к Le^c в сыворотке крови

Полистирольные иммунопланшеты («MaxiSorp», «Nunc», Дания) сенсibilизировали полиакриламидным гликоконъюгатом, содержащим дисахарид Le^c (Le^c—PAA, 30 кДа, 20 мол % Le^c), и полиакриламидом без углеводного лиганда в качестве отрицательного контроля (PAA), концентрация 10 мкг/мл в натрий-карбонатном буфере (Na₂CO₃/NaHCO₃: 0,05 М, pH 9,6) в течение ночи (16 ч) при температуре 4°C. Между всеми этапами планшеты промывали 4 раза 0,1% Твин-20 в фосфатно-солевом буфере (ФСБ: 0,15 М, pH 7,4). Оставшиеся потенциальные места связывания на полистироле блокировали 1% раствором бычьего сывороточного альбумина (БСА) в ФСБ в течение 40 мин при температуре 37°C. Затем планшеты инкубировали с донорской сывороткой крови в последовательных двукратных разведениях в ФСБ, содержащем 0,3% БСА, начиная с 1:20 в течение 60 мин при температуре 37°C. После этого в планшеты добавляли меченные пероксидазой хрена антитела козла против IgG, IgM и IgA человека («Southern Biotech», США) в разведении 1:4000 в ФСБ, содержащем 0,3% БСА, и инкубировали в течение 60 мин при температуре 37°C. На заключительном этапе планшеты инкубировали с фосфатно-цитратным буфером (0,075 М, pH 5), содержащем 0,04% о-фенилендиамина и 0,03% H₂O₂, в течение 20 мин при комнатной температуре. Цветную реакцию останавливали 1 М H₂SO₄. Оптическую плотность (OD) определяли при 492 нм на многопараметровом счетчике (Victor², «Perkin Elmer», США). OD окрашенного раствора пропорциональна уровню сывороточных анти-Le^c-антител, специфичных к иммобилизованному на пластик антигену Le^c. Каждый эксперимент дублировался.

Выделение естественных анти-Le^c-антител из сыворотки крови человека методом аффинной хроматографии

Сыворотку крови здорового донора II (A) группы (25 мл) инкубировали при температуре 56°C в течение 30 мин для инактивации системы комплемента, охлаждали до комнатной температуры и центрифугировали при 4°C (13 000 g). Супернатант разводили 1:1 ФСБ / 0,02% NaN₃ (0,15 М, pH 7,4). Сыворотку наносили на колонку с адсорбентом Le^c-sepharose 6 FF (2 мл), уравновешенным ФСБ / 0,02% NaN₃, со скоростью потока 80—300 мкл/мин при комнатной температуре. Сыворотку, прошедшую через колонку, собирали для дальнейшего сравнительного анализа с исходной сывороткой методом иммуноферментного анализа (ИФА). Адсорбент промывали по 15 объемов колонки сначала ФСБ / 0,02% NaN₃/0,5% Твин-20 под контролем проточного ультрафиолетового (УФ) детектора («Bio-Rad», США) до исчезновения белков в смыве и затем ФСБ / 0,02% NaN₃. Элюцию связавшихся с адсорбентом антител проводили Tris-ОН/0,02% NaN₃ (0,2 М, pH 10,4) со скоростью потока элюирующего буфера 60—90 мкл/мин. Появление антител в элюате определяли проточным УФ-детектором. Фракции, содержащие антитела, немедленно нейтрализовали буфером Gly-HCl / 0,02% NaN₃ (2 М, pH 2,5). Концентрацию антител во фракциях определяли методом поглощения при $\gamma=280$ нм с помощью спектрофотометра Ultrospec 3100 pro («Amersham», «Pharmacia by Biosciences», Великобритания). Для расчета концентрации белка во фракциях принимали следующее соотношение: раствору с концентрацией Ig (для IgG, IgM, IgA) 1 мг/мл соответствует 1,4 оптической единицы.

Специфичность выделенных антител анализировали методом ИФА с использованием полиакриламидных гликоконъюгатов. Антитела хранили при температуре 4°C в течение недели или замораживали при -20°C на длительное хранение.

После элюции специфических антител колонку с аффинным адсорбентом промывали дистиллированной водой (5 объемов колонки), затем адсорбент регенерировали 0,1 Н NaOH (5 объемов колонки) и опять промывали дистиллированной водой (5 объемов колонки). После полноценной регенерации аффинный адсорбент либо снова уравновешивали ФСБ / 0,02% NaN₃ (0,15 М, pH 7,4) для следующей аффинной хроматографии сыворотки крови, либо оставляли его на хранение при температуре 4°C в 25% водном растворе этанола.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование было проведено по стандартной методике [15] на криостатных срезах опухолей с использованием мышиных моноклональных антител к общелейкоцитарному антигену CD45 и панцитокератинам KL-1, а также человеческих антител к Le^c, мечен-

ных биотином. Проявление мышинных антител осуществляли с помощью меченой флуоресцеин-изотиоцианатом (FITC) антисыворотки против Ig мыши («BDB», США). Проявление взаимодействия человеческих анти-Le^c-антител с опухолевыми клетками осуществляли с помощью стрептавидина, меченого FITC или фикоэритрином (PE).

Методом трехцветной проточной цитометрии (ПЦ) на приборе FACScan оценена мембранная экспрессия Le^c на опухолевых клетках и интратуморальных лимфоцитах. Из фрагмента хирургически удаленной опухоли получали суспензию опухолевых клеток и интратуморальных лимфоцитов с использованием аппарата Medimashin («BDB», США). Клетки окрашивали флуоресцентно мечеными антителами к общелейкоцитарному антигену CD45-PE/Cy5, общеэпителиальному антигену HEA-125 или EpCAM-1-PE и биотинилированными человеческими антителами к Le^c. Проявление связывания человеческих антител осуществляли с помощью стрептавидин-FITC. Субпопуляции интратуморальных Т- и В-лимфоцитов, связывающих анти-Le^c, изучали с помощью напрямую меченных флуорохромами антител CD3-PE/Cy5 и CD19-PE.

Результаты и обсуждение

В ранних работах по ИГХ-изучению экспрессии Le^c на клетках РМЖ указывалось на цитоплазматическую экспрессию антигена [11], однако в дальнейшем была доказана его мембранная экспрессия [16]. Это свидетельствует о непригодности ИГХ-метода для разграничения мембранной и цитоплазматической экспрессии Le^c на клетках РМЖ.

По нашим сведениям, LU-BCRU-G7 — единственные моноклональные антитела IgM класса с доказанной специфичностью к Le^c. К сожалению, работа с ними не могла быть продолжена, так как соответствующая гибридома была утрачена (P.D. Rye — личное сообщение).

Из сыворотки крови здоровой женщины-донора с высокими титрами антител к Le^c (рис. 1) эти антитела были выделены методом аффинной хроматографии и помечены биотином.

Выявление экспрессии антигена проводили методами ИГХ и ПЦ. При использовании двух этих методов частота экспрессии Le^c на клетках РМЖ составила 65% (33 из 51).

Выявление экспрессии Le^c на клетках РМЖ ИГХ (флуоресцентным)-методом на свежемороженых (криостатных) срезах опухолевой ткани

Для оценки возможности изучения экспрессии Le^c на опухолевых клетках нами использован Le^c-положительный РМЖ. Экспрессия гликана на опухолевых клетках доказана благодаря применению моноклональных антител LU-BCRU-G7 (материалы предоставлены P.D. Rye, Норвегия).

Изучены различные разведения биотинилированных иммуноаффинно выделенных человеческих антител — 1/10, 1/100, 1/1000. Использовали конъюгаты стрептавидина с FITC и PE в разведениях 1/10, 1/100 и 1/1000. Антитела выявляли антиген при разведении 1/10 (более яркая реакция) и 1/100 (отчетливая реакция), причем при разведении биотинилированных человеческих антител в 100 раз реакция полностью блокировалась предварительной обработкой срезов мышинными немечеными антителами LU-BCRU-G7 (50 мкг/мл). Из числа стрептавидиновых конъюгатов предпочтительным оказался PE. Положительная реакция отмечена нами в 58% случаев РМЖ (18 из 31), причем, как видно на рис. 2, цитоплазматическая реакция была отчетливой, а однозначно оценить экспрессию антигена на мембране опухолевых клеток не представлялось возможным. Антиген выявлялся в различной пропорции опухолевых клеток, вплоть до мноморфной реакции, представленной на рис. 2.

При сопоставлении экспрессии Le^c с уровнями лимфоидной инфильтрации опухоли (по CD45⁺-лимфоцитам) взаимосвязи между этими признаками не отмечено.

Выявление мембранной экспрессии Le^c на клетках РМЖ методом многоцветной ПЦ

Поскольку ИГХ-метод не позволяет однозначно определить мембранную экспрессию Le^c в случае наличия антигена в цитоплазме опухолевых клеток, нами апробирован ПЦ-метод. Исследование проведено у 29 больных РМЖ на материале хирургически удаленной опухоли. Суспензию опухолевых клеток получали на аппарате Medimashin («BDB», США). С целью разграничения экспрессии антигена на эпителиальных клетках и лимфоцитах использовали 3-цветную ПЦ.

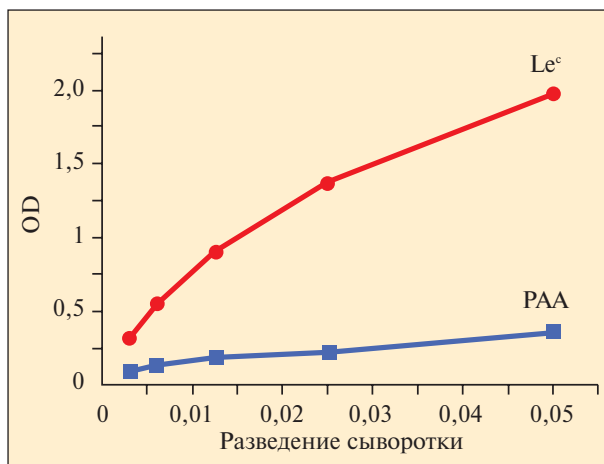


Рис. 1. Уровни анти-Le^c в донорской крови (красная кривая), использованной для иммуноаффинного выделения антител. Кривая черного цвета демонстрирует практически полное отсутствие неспецифического связывания сыворотки в контроле — РАА (полиакриламидные частицы, не нагруженные Le^c)

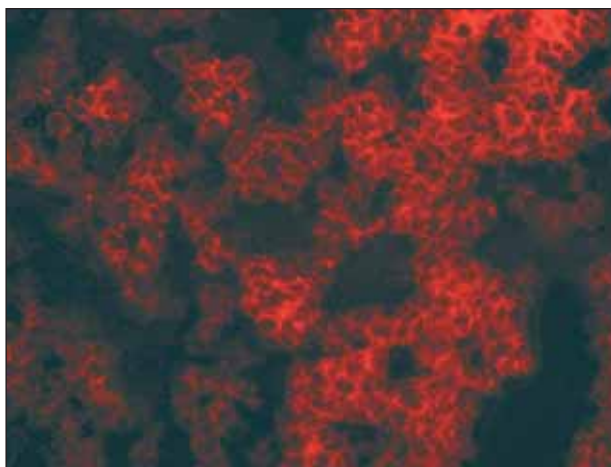


Рис. 2. Мономорфная экспрессия гликана Le^c клетками РМЖ ($\times 400$). Иммунофлуоресцентное окрашивание криостатных срезов биотинилированными человеческими антителами к Le^c , проявление реакции стрептавидином-РЕ. Четко видна цитоплазматическая экспрессия антигена, однозначно оценить мембранную реакцию не представляется возможным

Эпителиальные клетки окрашивали антителами HEA-125 или EpCAM-1 (CD326), меченными РЕ. Лейкоциты окрашивали антителами к CD45, меченными РЕ/Су5. Для проявления человеческого антител к Le^c с клетками использовали FITC-меченный стрептавидин. При выявлении опухолевых клеток в ПЦ-экспериментах нами отдано предпочтение оценке мембранной экспрессии EpCAM, а не панцитокератинам, которые использовались в ИГХ-исследованиях. Подобный выбор обусловлен тем, что EpCAM экспрессирован на

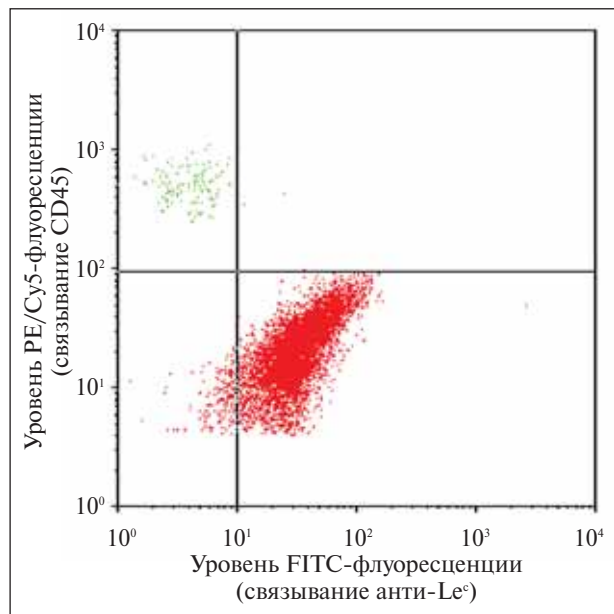


Рис. 3. Мономорфная экспрессия Le^c на EpCAM⁺-клетках РМЖ (окрашены красным) и отсутствие антигена на интратуморальных CD45⁺-лимфоцитах (окрашены зеленым)

мембране клеток, и для его обнаружения не требуется разрушения клеточной мембраны (пермеабилзации в терминах ПЦ). При такой постановке реакции человеческие антитела к Le^c не попадают в цитоплазму клеток, а выявляют только мембранный антиген, что и явилось основной целью нашего исследования.

Мембранная экспрессия гликана при отсутствии антигена на лимфоцитах установлена в большинстве случаев — 72% (21 из 29), рис. 3.

Следует отметить, что связывание анти- Le^c с лимфоцитами (отрицательное) в ряде случаев было гетерогенным, как это показано на рис. 4.

Как видно на рис. 4 а, связывание анти- Le^c с лимфоцитами более низкое (отрицательная реакция), чем с опухолевыми клетками (положительная реакция). Вместе с тем уровни связывания антител с лимфоцитами различны — от полностью отрицательных более крупных лимфоцитов (окрашены фиолетовым) до слабой реакции, возможно, за счет Fc-рецептора, мелких лимфоцитов (окрашены синим). Поскольку опухолевые клетки не экспрессируют Fc-рецепторов, установление положительной реакции на них не представляет затруднений. В этом случае лимфоциты являются внутренним отрицательным контролем. Следует отметить, что подбор реагента для отрицательного контроля связывания человеческих антител к Le^c с опухолевыми клетками в данных исследованиях практически невозможен.

Выявление экспрессии антигена в сравнении с лимфоцитами представляется, несомненно, наиболее точным. Однако в отдельных случаях небольшая (доли процента) пропорция лимфоцитов демонстрирует уровни связывания анти- Le^c , сопоставимые с опухолевыми клетками (рис. 5 а). Дифференцированное окрашивание интратуморальных лимфоцитов проведено антителами к Т-лимфоцитам (CD3, меченными РЕ/Су5) и к В-лимфоцитам (CD19, меченными РЕ), что отражено на рис. 5 б. Крайне интересным оказался тот факт, что все интратуморальные В-лимфоциты связывали антитела к Le^c . При этом пропорция В-клеток была ничтожно малой в сравнении с Т-лимфоцитами, что согласуется с результатами наших более ранних исследований.

В литературе широко обсуждается возможность использования естественных антител для адоптивной терапии при эпителиальных опухолях. В Германии проведена II фаза клинических испытаний естественных человеческих моноклональных антител IgM класса у 20 больных низкодифференцированной аденокарциномой желудка в неоадьювантном режиме. Показаны эффективность антител (сокращение размера опухоли, индукция апоптоза) и отсутствие токсичности — повреждающего влияния на нормальные ткани и клетки иммунной системы [17, 18].

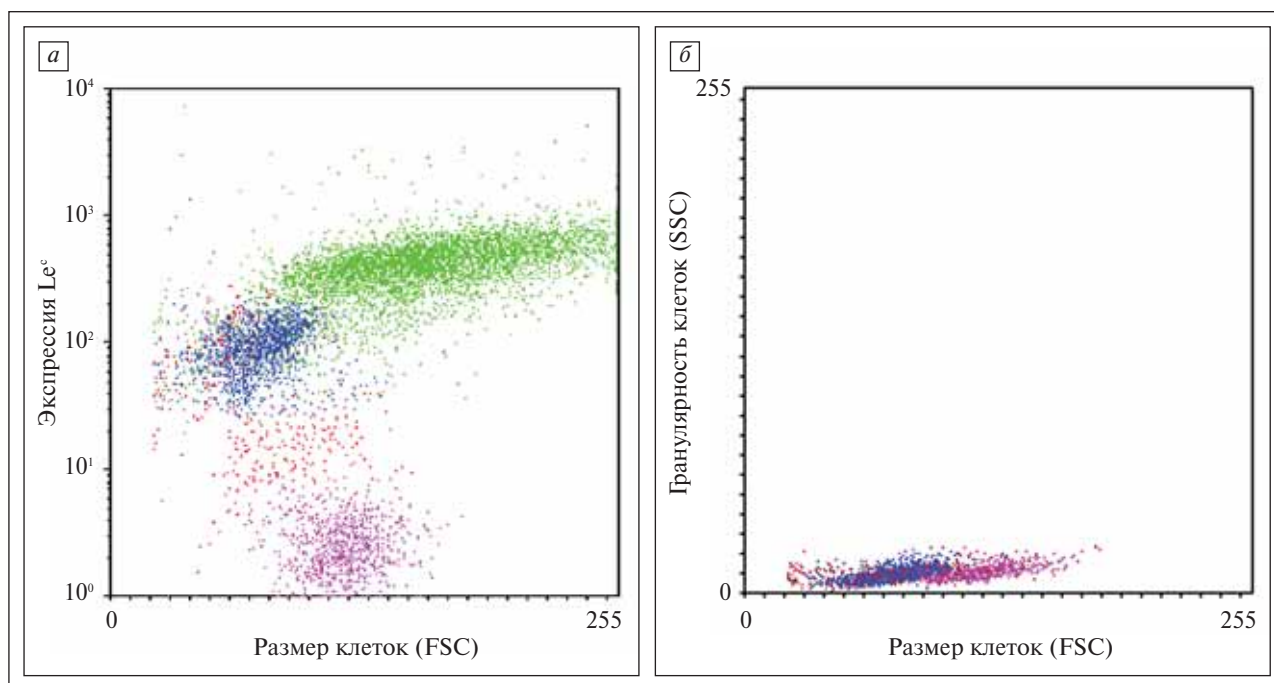


Рис. 4. Связывание анти- Le^c с опухолевыми клетками и интратуморальными лимфоцитами: *а* — мономорфная мембранная экспрессия Le^c на клетках РМЖ (окрашены зеленым), отсутствие антигена на лимфоцитах (окрашены красным, синим, фиолетовым); *б* — в опухолевой ткани присутствуют крупные (окрашены фиолетовым) и мелкие (окрашены синим) лимфоциты

Разумеется, использование естественных антител, реагирующих в 100% случаев того или иного вида опухоли (как антитела SC-1 при аденокарциноме желудка), не требует изучения опухолей на предмет экспрессии антигена.

Иная ситуация с антителами к Le^c , которые определяют антиген в 50—70% случаев РМЖ. При этом необходимо исследовать как сыровоточные уровни антител, так и экспрессию антигена на опухоли. При высоких титрах антител при-

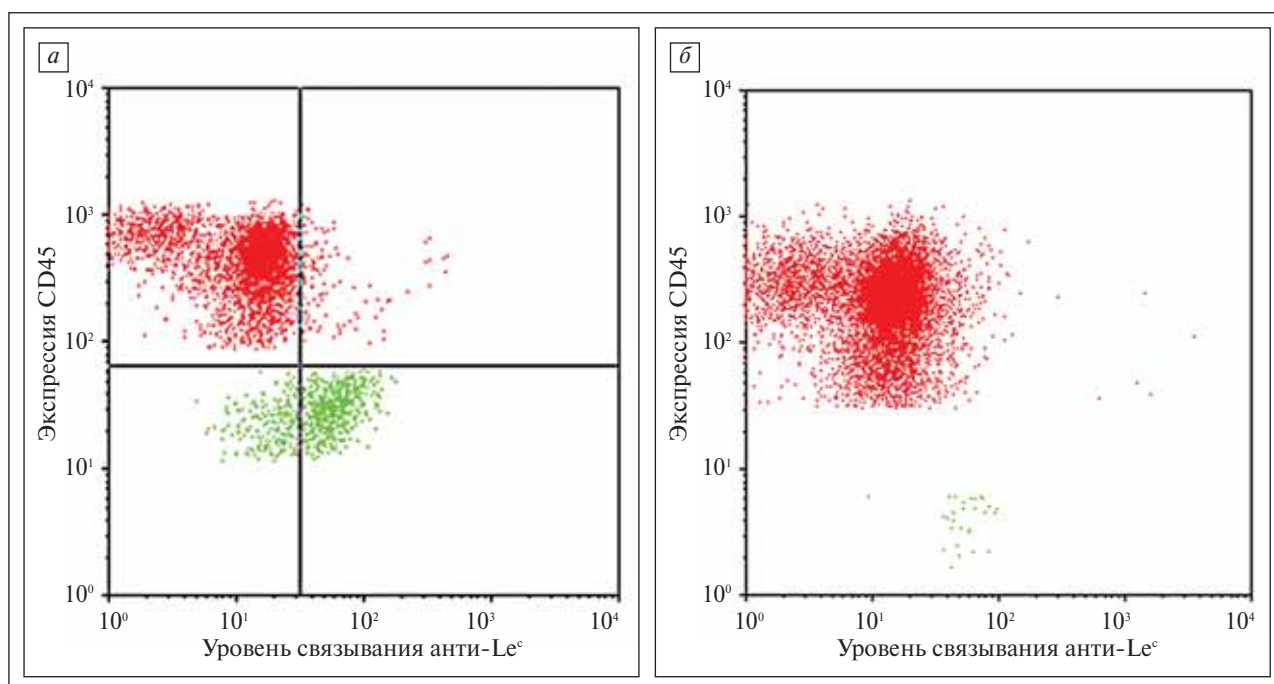


Рис 5. Взаимодействие интратуморальных В-лимфоцитов с анти- Le^c : *а* — связывание антител к Le^c с опухолевыми клетками (окрашены зеленым) и с минимальной пропорцией лимфоцитов (окрашены красным); *б* — практически все В-лимфоциты (окрашены зеленым) связывают антитела к Le^c

менение анти-Le^c в качестве адоптивной иммуно-терапии нецелесообразно. У больных с отсутствием сывороточных антител возможны 2 ситуации — опухоль антиген-отрицательна или антиген-положительна. Именно в последнем случае показано использование антител. По этой причине необходимо изучать мембранный Le^c на опухолевых клетках.

С учетом данных литературы, собственного опыта, особенностей и титров естественных IgM-антител наибольшее применение они могут найти в качестве адъювантной терапии в лечении микрометастазов, являющихся главной причиной развития отдаленных метастазов и смерти больных. Получить экспериментальное доказательство влияния естественных антител на циркулирующие и диссеминированные раковые клетки достаточно сложно. Достаточно убедительные данные получены в 2005 г. В. Illert и соавт. [19]. Авторы вводили естественные человеческие моноклональные антитела IgM-класса мышам nude с метастазирующей аденокарциномой желудка, а в группе сравнения антитела не вводили. Антитела направлены к углеводной детерминанте клеток рака желудка, индуцируют апоптоз опухолевых клеток. Спустя неделю после введения антител оценивали частоту обнаружения диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Отмечено достоверное снижение частоты обнаруже-

ния диссеминированных клеток у животных, которым вводили антитела ($p=0,0011$).

Работа по изучению диссеминированных опухолевых клеток, проводимая в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, свидетельствует о высокой частоте поражения костного мозга при эпителиальных опухолях даже на ранних стадиях, например, при РМЖ — примерно 30% [20]. Несомненно, эта группа больных представляется наиболее перспективной для разработки методов адоптивной терапии, основанных на применении естественных антител к Le^c с учетом экспрессии данного антигена на опухолях и титров естественных антител в сыворотке крови.

Исследования в области естественного гуморального иммунитета на основе точного соотношения антительной специфичности (анти-Le^c) с профилем экспрессии гликана на опухолевых клетках и иммунологического стадирования (определение изолированных раковых клеток в костном мозгу) позволяют выделить группу пациенток (анти-Le^c/Le^{c+}), в которой целесообразно изучение возможностей адоптивной терапии для восполнения дефицита антител к Le^c, что может быть полезным в профилактике развития отдаленных метастазов у больных. В конкретном случае с антигеном Le^c в числе направлений адоптивной терапии могут быть рассмотрены разрешенные к клиническому применению препараты Ig (например, пентаглобин) с высокими титрами антител к Le^c, а также получение моноклональных человеческих антител к Le^c.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vollmers H.P., Brandlein S. Nature's best weapons to fight cancer. Revival of human monoclonal IgM antibodies. *Hum Antibodies* 2002;11(2):131—42.
2. Brandlein S., Vollmers H.P. Natural IgM antibodies, the ignored weapons in tumour immunity. *Histol Histopathol* 2004;19(3):897—905.
3. Vollmers H.P., Brandlein S. Natural IgM antibodies: from parias to parvenus. *Histol Histopathol* 2006;21(12):1355—66.
4. Vollmers H.P., Brandlein S. Natural IgM antibodies: the orphaned molecules in immune surveillance. *Histol Histopathol* 2006;21(5):755—65.
5. Bohn J. Are natural antibodies involved in tumour defence. *Immunol Lett* 1999;69(3):317—20.
6. Boes M. Role of natural and immune IgM antibodies in immune responses. *Mol Immunol* 2000;37(18):1141—9.
7. Kasaian M.T., Casali P. Autoimmunity-prone (CD5 B) cells, natural antibodies and self-recognition. *Autoimmunity* 1993;15(4):315—29.
8. Bofill M., Janossy G., Janossa M. et al. Human B-cell development. II. Subpopulations in human fetus. *J Immunol* 1985;134(3):1531—8.
9. Brandlein S., Pohle T., Ruoff N. et al. Natural IgM antibodies and immunosurveillance mechanisms against epithelial cancer cells in humans. *Cancer Res* 2003;63:7995—8005.
10. Pohle T., Brandlein S., Ruoff N. et al. Lipoptosis: a tumor-specific cell death by antibody-induced intracellular lipid accumulation. *Cancer Res* 2004;64:3900—6.
11. Rye P.D., Walker R.A. Prognostic value of breast cancer-associated glycoprotein detected by monoclonal antibody Lu-BCRU-G7. *Eur J Cancer* 1994;30(7):1007—12.
12. Rye P.D., Bovin N.V., Vlasova E.V., Walker R.A. Monoclonal antibody LU-BCRU-G7 against a breast tumor-associated glycoprotein recognizes the disaccharide Gal beta1-3GlcNAc. *Glycobiology* 1995;5(4):385—9.
13. Тупицын Н.Н., Летягин В.П., Паниченко А.В. и др. Новые иммунологические маркеры (CD71, LU-BCRU-G7), взаимосвязанные с прогнозом рака молочной железы. *Совр онкол* 2001;3(4):161—3.
14. Тупицын Н.Н., Галанина О.Е., Бовин Н.В. и др. Уровень специфических антител к углеводному антигену Le^c понижен у больных раком молочной железы. *Иммунология* 2008;2(3):31—3.
15. Tupitsyn N.N., Kadagidze Z.G., Tuichiev I.K. et al. Relationship between semiquantitative and quantitative parameters of local immune response in gastric cancer. *Exper oncol* 1995;17:31—6.
16. Rye P.D., Bovin N.V. Selection of carbohydrate-binding cell phenotypes using oligosaccharide-coated magnetic particles. *Glycobiology* 1997;7(2):179—82.
17. Vollmers H.P., Zimmerman U., Krenn U. et al. Adjuvant therapy for gastric adenocarcinoma with apoptosis-inducing human monoclonal antibody SC-1: first clinical and histopathological results. *Oncol Rep* 1998;5:549—52.
18. Beutner U., Lorenz U., Illert B. et al. Neoadjuvant therapy of gastric cancer with human monoclonal IgM antibody SC-1: impact on immune system. *Oncol Rep* 2008;19:761—9.
19. Illert B., Otto C., Vollmers H.P. et al. Human antibody SC-1 reduces disseminated tumor cells in nude mice with human gastric cancer. *Oncol Rep* 2005;13(4):765—70.
20. Крохина О.В., Летягин В.П., Тупицын Н.Н. и др. Иммуноцитологическая диагностика микрометастазов рака молочной железы в костный мозг. *Иммуногемопоз* 2007—2008;5—6:116—31.



ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ УРОВНЕЙ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.Т. Алимходжаева

РОНЦ МЗ Республики Узбекистан, Ташкент

DIAGNOSTIC VALUE OF STUDYING THE LEVELS OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES OF THE IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

L.T. Alimkhodjaeva

Republican Cancer Research Center, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

The diagnostic value of the serum levels of proinflammatory (TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IFN- γ) and anti-inflammatory (IL-4 and IL-10) cytokines of the immune system was studied in 54 patients with breast cancer (BC). Analysis identified the increased concentrations of proinflammatory cytokines, such as IL-1 β , TNF- α , and IL-6, in the peripheral sera of BC patients.

Analysis of anti-inflammatory cytokines in the peripheral sera of patients with BC also revealed a significant increase in the values of IL-4 and IL-10. The findings suggest that there is imbalance between cellular and humoral immunity factors, the study of which will be an important diagnostic criterion for BC.

Key words: proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, immunity, immunopathogenesis, breast cancer

Введение

Онкологические заболевания являются наиболее привлекательной и в то же время сложной областью изучения и применения цитокинов в качестве иммунотерапевтических средств. Многообразие биологических эффектов цитокинов, их ключевая роль как медиаторов взаимодействий в поддержании гомеостаза предполагают участие их во многих патологических процессах, в том числе и при злокачественных новообразованиях. Известно, что патогенез многих патологических процессов обусловлен нарушением баланса в системе цитокинов [1—4]. С учетом различного рода сведений о значительной роли цитокинов в развитии патологических процессов организма представляется целесообразным исследование изменений цитокинового спектра при онкологических процессах [3, 5—8]. Эти исследования особенно важны для понимания механизма развития злокачественных новообразований.

Благодаря современным достижениям фундаментальной иммунологии, молекулярной биологии, биотехнологии и генетики в настоящее время в арсенале исследователей появились биологически значимые показатели, которые могут помочь в диагностике, лечении и прогнозировании различных заболеваний, а также в выборе иммунотерапевтических подходов к терапии. В связи с этим в последние годы большое внимание уделяется цитокинам, которые являются своеобразным межклеточным языком, позволяющим клеткам общаться и взаимодействовать [1, 9—11].

На сегодняшний день все исследования в области определения цитокинового профиля основаны на применении антицитокиновой или цитокиновой терапии в эксперименте или в клинических испытаниях. Так, известно, что при выборе стратегии цитокиновой или антицитокиновой терапии следует учитывать, что цитокины могут способствовать аутокринному или паракринному росту и метастазированию опухолей, если они секретируются самими опухолевыми клетками, экспрессирующими рецепторы для этих цитокинов, или клетками микроокружения, инвазирующими опухоль (например, макрофаги, фибробласты, стромальные клетки) [7, 8, 12—15].

В литературе освещаются многогранные аспекты изучения цитокинов при злокачественных процессах. Однако, несмотря на многочисленные работы в области изучения уровней цитокинов, многие вопросы комплексного анализа цитокинов при онкологических заболеваниях, в частности, при раке молочной железы (РМЖ), требуют дальнейшего изучения. Цитокиновый спектр представляет собой интегральный показатель, определение и анализ которого являются необходимым клиническим и лабораторным критерием в диагностике иммунодефицитных состояний.

Материалы и методы

Нами исследованы образцы сывороток периферической крови 54 больных РМЖ (средний возраст 54,2 $\pm$ 4,5 года) с гистологически верифицированными злокачественными новообразованиями молочных желез и 20 практически здоровых жен-

щин аналогичного возраста. Все пациентки были госпитализированы в отделение маммологии РОНЦ МЗ РУз. Диагноз устанавливали на основании данных клинико-лабораторных и морфологических методов исследования. Сбор материала осуществлялся до проведения оперативных вмешательств, химио- и лучевой терапии. Все пациентки с РМЖ имели III стадию заболевания. У них диагностированы аденокарцинома, инфильтративный РМЖ.

Изучение цитокинового спектра в сыворотке периферической крови, включающее определение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также интерферонов (ИФН), проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск (2005—2009). Тест-системы основаны на сэндвич-методе твердофазного ИФА с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Количественная оценка результатов, отражающих зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена, осуществлялась с использованием программы Excel 2008. Чувствительность метода при использовании данных тест-систем составила 2—30 пг/мл.

Наборы реагентов для определения фактора некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИФН- γ представляют собой комплект, основными реагентами которого являются моноклональные антитела к исследуемым цитокинам, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета. Наборы предназначены для количественного определения человеческих цитокинов в сыворотке периферической крови, плазме и биологических жидкостях. Измерение оптической плотности в каждой лунке проводили с использованием автоматического фотометра для микропланшета при длине волны 450 нм.

Результаты и обсуждение

Согласно современным представлениям, иммунная система играет существенную роль в контроле за опухолевым ростом, которая заключается в сдерживании роста и метастазирования опухолей. Работы последних лет показали, что важными

участниками биорегуляции и пролиферации клеток при опухолевых процессах являются цитокины [6, 15, 16].

Нами изучены сывороточные показатели основных про- и противовоспалительных цитокинов, имеющие важное значение в патогенезе РМЖ. Проанализированы данные по исследованию спектра провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИФН- γ) в сыворотке периферической крови больных РМЖ.

Так, при исследовании уровней провоспалительных цитокинов у пациенток с РМЖ выявлено достоверное повышение концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке периферической крови. Так, уровень ФНО- α был достоверно повышен в группе больных РМЖ по отношению к значениям женщин контрольной группы. Уровень ФНО- α при РМЖ составил $26,44 \pm 3,5$ пг/мл, что было в 4,85 раза выше контрольных значений ($p < 0,001$). Следовательно, нами зафиксировано достоверное повышение уровня ФНО- α в группах женщин с РМЖ по отношению к контрольному значению. Полученные результаты представлены в табл. 1. Следует отметить, что, по данным литературы, ФНО- α является иммунологическим маркером злокачественности и прогрессирования онкологического процесса, что почти всегда коррелирует с клиническими проявлениями злокачественных опухолей [9, 17]. Повышенная секреция ФНО- α обусловлена действием ИЛ-1 β . В свою очередь, ФНО- α стимулирует макрофаги, которые продуцируют ИЛ-6 и ФНО- α в высоких концентрациях [18, 19].

Изучение ИЛ-1 β в сыворотке периферической крови больных РМЖ позволило выявить достоверное повышение данного показателя в этой группе пациенток по сравнению со значением контрольной группы. Так, концентрация ИЛ-1 β в среднем у больных РМЖ составила $17,5 \pm 2,96$ пг/мл, тогда как в контрольной группе $9,05 \pm 1,35$ пг/мл, что достоверно различалось между собой ($p < 0,05$). При этом содержание ИЛ-1 β в группе пациенток с РМЖ было повышено в 1,9 раза по сравнению с данными контрольной группы. Следовательно, зарегистрировано достоверное повышение среднего значения ИЛ-1 β в группе больных РМЖ.

Таблица 1. Спектр провоспалительных цитокинов у больных РМЖ ($M \pm m$, пг/мл)

Группа	ФНО- α	Провоспалительные цитокины ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИФН- γ
Больные РМЖ ($n=54$)	$26,44 \pm 3,5^*$	$17,5 \pm 2,96^{**}$	$32,8 \pm 2,9^*$	$6,3 \pm 0,82$
Контрольная группа ($n=20$)	$5,45 \pm 1,6$	$9,05 \pm 1,35$	$4,46 \pm 0,83$	$4,55 \pm 0,84$

Примечание. Здесь и далее: *достоверность различий между исследуемыми группами ($p < 0,05$); **достоверность различий между значениями больных РМЖ и контрольной группы ($p < 0,001$).

Известно, что ИЛ-1 β является ключевым провоспалительным цитокином, ведущая роль которого состоит в развитии воспалительного процесса и стимуляции выработки ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-3 и ФНО- α [20, 21]. Одновременно при онкологических процессах важную роль отводят ИЛ-6, который относится к цитокинам семейства ИЛ-1. Очевидно, опухолевые клетки могут продуцировать цитокины в качестве аутокринных ростовых факторов. Так, ИЛ-6 может продуцироваться злокачественными клетками опухолей, при этом его высокий уровень может препятствовать эффективной иммунотерапии. По данным литературы, активация выработки ИЛ-6 приводит к запуску транскрипционных механизмов, которые ускоряют пролиферацию и рост злокачественных клеток [5, 22, 23].

При сравнительном анализе содержания ИЛ-6 в сыворотке крови между средними значениями исследуемых групп больных и контрольной группы обнаружено достоверное повышение его в группе пациенток с РМЖ. Так, сывороточный уровень ИЛ-6 был повышен в группе больных РМЖ в 7,4 раза по сравнению со значением контрольной группы: $32,8 \pm 2,9$ и $4,46 \pm 0,83$ пг/мл соответственно (см. табл. 1).

Часто провести грань между аутокринной и паракринной регуляцией опухолевого роста очень сложно, при этом в любом случае показателями для иммуностимулирующей терапии служат экспрессия цитокиновых рецепторов опухолевыми клетками и высокая концентрация соответствующих цитокинов внутри самой опухоли. Например, показано, что ИЛ-6 является основным аутокринным ростовым фактором при злокачественных новообразованиях [5].

ИЛ-6 — цитокин с широким диапазоном биологической активности, который продуцируется как лимфоидными, так и нелимфоидными клетками. ИЛ-6 регулирует иммунный и острофазный ответы, воспаление, онкогенез и гемопоэз [15, 17]. Также одной из основных функций ИЛ-6 является регуляция процессов созревания антителопродуцирующих клеток из В-лимфоцитов и самой продукции иммуноглобулинов.

Таким образом, высокое содержание ИЛ-6 в сыворотке периферической крови, характерное для больных РМЖ, служит важным диагностическим критерием злокачественности онкологического процесса.

Не установлено достоверной разницы в отношении уровня ИФН- γ в сыворотке крови между исследуемыми группами. Однако наблюдается некоторая тенденция к повышению ИФН-

γ в группе больных РМЖ. Так, содержание ИФН- γ в группе пациенток с РМЖ составило $6,30 \pm 0,82$ пг/мл, тогда как в группе контроля — $3,52 \pm 1,4$ пг/мл ($p > 0,05$). ИФН- γ относится к цитокинам, продуцируемым Тх1-клетками. Он активирует моноциты и макрофаги, продукцию цитокинов, натуральные киллеры (цитотоксичность), пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, пролиферацию и продукцию цитокинов Тх2-лимфоцитами, пролиферацию В-лимфоцитов, секрецию иммуноглобулинов G, усиливает дифференцировку опухолевых клеток [24]. Следовательно, при анализе сывороточного содержания ИФН- γ достоверных различий с контрольной группой не зафиксировано.

Таким образом, имела место активация провоспалительных цитокинов, причем достоверные различия между исследуемыми группами выявлены по содержанию ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6, которые идентифицировались в повышенных концентрациях в сыворотке периферической крови больных РМЖ.

Далее был изучен спектр противовоспалительных цитокинов при РМЖ. Анализ противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) в сыворотке крови больных РМЖ показал, что уровень ИЛ-4 в этой группе составил $6,55 \pm 1,68$ пг/мл, тогда как в группе контроля — $3,86 \pm 1,15$ пг/мл. Установлено достоверное повышение среднего значения ИЛ-4 в группе пациенток с РМЖ по отношению к контрольной группе ($p < 0,001$). При этом уровень ИЛ-4 у больных РМЖ был повышен в 2,5 раза. Полученные данные представлены в табл. 2. Следовательно, при РМЖ прослеживается повышение содержания ИЛ-4, являющегося выраженным противовоспалительным медиатором, вырабатываемым лимфоцитами Тх2-типа и обладающим местной противоопухолевой активностью, которая стимулирует в дальнейшем популяцию Т-цитотоксических лимфоцитов.

Также показано, что опухолевые клетки сами могут продуцировать такие цитокины, как ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α , которые являются ростовыми факторами, обуславливающими иммунорезистентность опухолевой ткани [17, 25, 26].

Уровень ИЛ-10 в сыворотке крови больных РМЖ был повышен в 1,81 раза по сравнению

Таблица 2. Спектр противовоспалительных цитокинов у больных РМЖ ($M \pm m$, пг/мл)

Группа	Противовоспалительные цитокины	
	ИЛ-4	ИЛ-10
Больные РМЖ ($n=54$)	$6,55 \pm 1,68^*$	$14,85 \pm 2,04^{**}$
Контрольная группа ($n=20$)	$3,86 \pm 1,15$	$8,22 \pm 1,5$

с группой контроля: $14,85 \pm 2,04$ и $8,22 \pm 1,5$ пг/мл соответственно (см. табл. 2).

Таким образом, существует определенный дисбаланс в содержании про- и противовоспалительных цитокинов при РМЖ. Зафиксированы повышенные концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке периферической крови на фоне недостоверного изменения уровня ИФН- γ . По данным литературы, активация выработки ИЛ-6 и ФНО- α приводит к супрессии Т-клеточного звена иммунитета, что клинически выражается иммунодефицитом [27–31].

При анализе противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) в сыворотке крови больных РМЖ выявлено достоверное повышение

обоих цитокинов, вырабатываемых Тх₂-клетками. Известно, что баланс между про- и противовоспалительными цитокинами рассматривается как важнейший фактор, определяющий иммунопатогенез неоплазий [2, 16, 32, 33]. На основании полученных данных можно сделать заключение о функциональной активности как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. При этом уровень ИФН- γ , который вырабатывается Тх₁-клетками, достоверно не различался с данными контрольной группы. Средние значения противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) и ИЛ-6 были значительно повышены, что указывало на активность выработки цитокинов Тх₂-клетками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кетлинский С. А., Ищенко А. М. Цитокины и их антагонисты: теория и практика. Мед иммунол 1999;1 (3–4):16.
2. Кетлинский С. А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета. Иммунология 2002;23(2):77–9.
3. Пинегин Б. В., Хаитов Р. М. Иммунодиагностика заболеваний, связанных с нарушением иммунитета. Гематол трансфузиол 1997;42(2):40–4.
4. Furtado G., Curotto de Lafaille M., Kutchukhize N. et al. Interleukin-2 signaling is required for CD4(+) regulatory T-cell function. J Exp Med 2002;196:851–7.
5. Кадагидзе З. Г. Новые подходы к регуляции противоопухолевого иммунитета. Маммология 2007;(1):10–3.
6. Тугуз А. Р. Динамика содержания TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-4 и IL-8 в раннем послеоперационном периоде у больных раком желудка. Иммунология 2002;23(1):59–61.
7. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии. Иммунология 1997;(5):7–12.
8. Ciardiello F., Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. Clin Cancer Res 2001;7(10):2958–70.
9. Кетлинский С. А. Современные аспекты изучения цитокинов. Rus J Immunol 1999;4(Suppl 1):46–52.
10. Ломакин М. С., Бочко Г. М. Медиаторы системы иммунологического надзора. Иммунология 1987;(3):17–22.
11. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокин и воспал 2004;3(2):16–21.
12. Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. Новые возможности лечения цитокинами: иммуоцитотикины в локальной иммунокоррекции. Intern J Immunorehabilitat 1997;(6):57–60.
13. Лукьянова Н. Ю., Кулик Г. И., Чехун В. Ф. Роль генов p53 и bcl-2 в апоптозе и лекарственной резистентности опухолей. Вопр онкол 2000;46(2):121–7.
14. Jonsson J. R., Edwards-Smith C. J., Catania S. C. et al. Expression of cytokines and factors modulating apoptosis by human sinusoidal leucocytes. J Hepatol 2000;32:392–8.
15. Yoshimura A. Singal transduction of inflammatory cytokines and tumor development. Cancer Sci 2006;97:439–47.
16. Аничков Н. М. Патогенез хекексии при злокачественных опухолях. Арх патол 2005;67(5):51–6.
17. Ballwill F. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor? Cytokine Growth Factor Rev 2002;13:135–41.
18. Аббасова С. Г., Липкин В. М., Трапезников Н. Н., Кушлинский Н. Е. Система FAS — FASL в норме и при патологии. Вопр биол мед фарм химии 1999;(3):3–17.
19. Малашенкова И. К., Тазулахова Э. Б., Дидковский Н. А. Интерфероны и индукторы их синтеза. Тер арх 1998;(11):35–9.
20. Симбирцев А. С. Биология семейства интерлейкина-1 человека. Иммунология 1998;(3):9–17.
21. Симбирцев А. С. Механизмы иммуностимулирующего действия интерлейкина-1. Мед иммунол 1999;1(3–4):133–4.
22. Фрейдлин И. С., Кузнецова С. А. Иммуные комплексы и цитокины. Мед иммунол 1999;1(1–2):27–36.
23. Ishihara K., Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. Cytokine Growth Factor Rev 2002;13:357–68.
24. Biron A. Interferon α and (β) as immune regulators — a new look. Immunity 2001;14:662–4.
25. Barrat F., Cua D., Boonstra A. et al. In vitro generation of IL-10-producing regulatory CD4⁺ T-cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T-helper type 1 and type 2-inducing cytokines. J Exp Med 2002;195:603–16.
26. Moreau J., Chastagner P., Nakara T. et al. Control of the IL-2 responsiveness of B lymphocytes by IL-2 and IL-4. J Immunol 1995;155:3401–9.
27. Ильина Н. И., Латышева Т. В., Пинегин Б. В., Сетдикова Н. Х. Синдром вторичной иммунной недостаточности (протоколы диагностики и лечения). Иммунология 2000;(5):8–9.
28. Кадагидзе З. Г. Субпопуляции лимфоцитов при злокачественном росте. Вопр онкол 1994;30(1):28–9.
29. Dumoutier L., Renauld J. Viral and cellular interleukin-10 (IL-10)-related cytokines: from structures to functions. Eur Cytokine Netw 2002;13:5–15.
30. Malek T. R. T-helper cells, IL-2 and the generation of cytotoxic T-cells responses. Trends Immunol 2002;23:465–7.
31. Mosmann T., Sad S. The expanding universe of T-cells subsets: Th1, Th2 and more. Immunol Today 1996;17:138–46.
32. Труфакин В. А., Шурлыгина А. В. Цитокины и биоритмы. Мед иммунол 2001;3(4):477–87.
33. Antony P., Restifo N. CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cell, immunotherapy of cancer, and interleukin-2. J Immunother 2005;28:120–8.
34. Фрейдлин И. С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции. Аллергол астма и клин иммунол 2000;(8):73–80.
35. Smolen J., Maini R. Interleukin-6: a new therapeutic target. Arthritis Res Ther 2006;8 (Suppl 2):5.

КОМБИНАЦИЯ ТАКСОТЕРА С ДОКСОРУБИЦИНОМ И ЦИКЛОФОСФАНОМ В АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ГРАНУЛОЦИТАРНЫМИ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИМИ ФАКТОРАМИ

Н.С. Бесова¹, В.А. Горбунова², И.В. Поддубная², Н.П. Макаренко²

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

A COMBINATION OF TAXOTERE, DOXORUBICIN, CYCLOPHOSPHOMIDE
IN ADJUVANT CHEMOTHERAPY OF OPERABLE BREAST CANCER
GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTORS PRIMARY PROPHYLAXIS

N.S. Besova¹, V.A. Gorbunova², I.V. Poddubnaya², N.P. Makarenko²

¹Department of Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;

²Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russian Agency for Health Care, Moscow

The BCIRG 001 study has shown that a combination of Taxotere, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC regimen) is more effective than the standard FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) regimen in adjuvant chemotherapy of operable breast cancer (BC) with metastases to regional lymph nodes. With higher efficacy, TAC regimen was more toxic: the incidence of febrile neutropenia was 24.7%. According to the current EORTC and ASCO guidelines, the use of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) for primary prophylaxis is indicated when the risk of febrile neutropenia is $\geq 20\%$. This study was designed to evaluate the safety of TAC regimen with G-CSF primary prophylaxis in adjuvant chemotherapy (CT) of BC.

Patients with operable BC (T₁–3N₁M₀) and Karnofsky performance status 80% received adjuvant TAC regimen after radical surgery: Taxotere 75 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², and cyclophosphamide 500 mg/m². G-CSFs were administered in the standard doses for 5–7 days starting from cycle 1 of CT, for primary prophylaxis of febrile neutropenia.

One hundred and one patients have been treated since 2006. Mean age was 47.5 years (range 25–67 years). Almost half (48.5%) of the patients had Stage IIIa disease, Stages IIa and IIb had 18.8 and 27.7% of patients, respectively.

The tumor was estrogen receptor-positive in 57.4% of the patients and progesterone receptor-positive in 62.4%. Overexpression of Her-2/neu receptor was documented in 49.5% of cases. The mean number of cycles per patient was 5.8. Ninety-one (90.1%) patients have received a complete course of 6 TAC cycles. The duration of prophylactic use of lenograstim or filgrastim during one CT cycle was 5.9 and 5.6 days, respectively.

Episodes of febrile neutropenia were observed at 19 (3.2%) CT cycles in 9 (8.9%) patients. Neutropenic infections were recorded at 4 (0.78%) cycles in 3 (3%) patients.

Thus, the use of G-CSF substantially reduces the incidence of TAC-associated febrile neutropenia and infectious complications and ensures a safe and complete course of effective adjuvant CT for the vast majority (90.1%) of patients. The data presented suggest that there is a need for primary prophylaxis with G-CSF in all BC patients receiving adjuvant TAC.

Key words: breast cancer, adjuvant chemotherapy, granulocyte colony-stimulating factor, a combination of Taxotere, doxorubicin, and cyclophosphan

Введение

В настоящее время необходимость применения адъювантной химиотерапии (ХТ) при операбельных формах рака молочной железы (РМЖ) является неоспоримым фактом. Первым режимом послеоперационной лекарственной терапии был режим CMF, включавший комбинацию циклофосфана с метотрексатом и 5-фторурацил (5-ФУ). Ряд рандомизированных клинических испытаний и метаанализ, проведенный группой по сотрудничеству между исследователями, изучающими ранние формы РМЖ, доказал, что дополнение хирургического лечения ХТ в режиме CMF достоверно снижает риск развития рецидива болезни и смерти пациенток [1]. В конце 70-х и в 80-е годы XX в. бы-

ли проведены проспективные рандомизированные исследования по изучению в качестве адъювантных режимов, содержащих антрациклины. Согласно результатам исследований, включение антрациклинов в состав адъювантной ХТ незначительно, но достоверно повышало эффективность комплексного лечения в сравнении с режимами, подобными CMF [2]. Дальнейшее повышение эффективности послеоперационной ХТ связано с таксанами, в частности с Таксотером, ставшим новым стандартом адъювантной ХТ.

По данным исследования PACS 01 [3], последовательное проведение 3 курсов монотерапии Таксотером в разовой дозе 100 мг/м² после 3 курсов лечения в режиме FEC (5-ФУ + эпирубицин 100

мг/м² + циклофосфан) привело к достоверному улучшению результатов 5-летнего наблюдения по сравнению с 6 курсами адъювантной ХТ в режиме FEC: повышению безрецидивной выживаемости (БРВ) с 73,2 до 78,3% (относительный риск — ОР 0,82; $p=0,014$) и общей выживаемости (ОВ) — с 86,7 до 90,7% (ОР 0,73; $p=0,017$). В исследовании USO 9735 комбинация Таксотера с циклофосфаном по сравнению с режимом AC (доксорубин, циклофосфан) в адъювантной ХТ РМЖ позволила повысить 7-летнюю БРВ и ОВ больных, соответственно, с 75 до 81% (ОР 0,74; $p=0,033$) и с 82 до 87% (ОР 0,69; $p=0,032$), что привело к снижению риска развития рецидива на 26% и риска смерти — на 31% [4]. Рандомизированное исследование BCIRG 001 показало, что комбинация Таксотера с доксорубином и циклофосфаном (режим ТАС) эффективнее стандартного режима FАC (5-ФУ+доксорубин+циклофосфан) в адъювантной терапии операбельного РМЖ с метастазами в регионарные лимфоузлы (ЛУ) [5], что позволило рекомендовать ее в качестве одного из новых стандартов адъювантной ХТ данной категории больных [6]. Пятилетняя БРВ пациентов при использовании режимов ТАС и FАC составила 87 и 81% (ОР 0,7; $p=0,008$), 5-летняя ОВ — 75 и 68% (ОР 0,72; $p=0,001$) соответственно. В данном исследовании не допускалось назначения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) в качестве первичной профилактики нейтропений, однако вторичная профилактика (при наличии фебрильной нейтропении — ФН в процессе лечения) являлась обязательной.

Высокая эффективность многих современных режимов ХТ, по данным исследований, сопровождается усилением токсичности. При более высокой эффективности режим ТАС оказался и более токсичным. Глубокие (III—IV степени) нейтропении отмечены у 65,5% больных на фоне режима ТАС и у 49,3% — на фоне FАC ($p<0,001$), ФН — у 24,7 и 2,5% ($p<0,001$), инфекционные осложнения — у 12,1 и 6,3% ($p<0,001$) больных соответственно. Помимо миелодепрессии, частота некоторых видов негематологической токсичности III—IV степени тяжести также оказалась достоверно выше: астения — 11,2 и 5,6% ($p<0,001$), стоматиты — 7,1 и 2,0% ($p<0,001$), диарея — 3,8 и 1,2% ($p=0,02$) и др. Результатом явилось ухудшение качества жизни больных на фоне применения режима ТАС, которое возвращалось к исходному после завершения лечения [5].

Как известно, глубокие, а тем более ФН, и связанные с ними инфекционные осложнения вынуждают откладывать начало очередного курса ХТ или редуцировать дозы вводимых препаратов, что обуславливает снижение дозовой интенсивности лечения. Снижение интенсивности дозы цито-

статиков крайне неблагоприятно сказывается на отдаленных результатах адъювантной ХТ. Как показали G. Bonadonna и соавт. [7], граница эффективности дозовой интенсивности — 85% от оптимальной. Снижение интенсивности дозового режима CMF более чем на 15% привело к уменьшению 20-летней выживаемости пациенток с 52 до 29% [7].

При многофакторном анализе 10-летней выживаемости больных РМЖ, получавших в составе адъювантной химиотерапии антрациклины, также установлено, что риск развития рецидива зависит от дозовой интенсивности режима и принципиально различен для больных, интенсивность дозового режима лечения у которых $\geq 85\%$, и пациенток с дозовой интенсивностью ХТ $< 85\%$ (ОР 0,64; 95% доверительный интервал — ДИ 0,43—0,96) [8].

Таким образом, соблюдение оптимального дозового режима имеет принципиальное значение при проведении адъювантной ХТ. Вследствие снижения относительной интенсивности доз цитостатиков более чем на 15% уменьшается эффективность лечения и не достигается главная цель адъювантной ХТ: профилактика развития рецидива болезни.

Разумеется, помимо гематологических осложнений к снижению интенсивности дозового режима могут привести и другие факторы, такие как пожилой возраст, тяжесть сопутствующих заболеваний, общего состояния больной, однако тяжелые гематологические осложнения являются жизнеугрожающими и на современном уровне развития сопроводительной терапии могут и должны подвергаться коррекции.

Профилактическое назначение Г-КСФ снижает частоту возникновения нейтропений и их длительность, предотвращая развитие инфекционных осложнений, и улучшает тем самым качество жизни больных [9].

Существующая практика использования Г-КСФ не всегда адекватна: назначение коротким курсом и не с I цикла ХТ не дает необходимого эффекта.

Согласно современным рекомендациям EORTC и ASCO, первичная профилактика Г-КСФ показана в тех случаях, когда риск развития ФН $\geq 20\%$ или снижение дозовой интенсивности режима приводит к ухудшению выживаемости больных [10].

В 1998 г. Испанская группа по изучению РМЖ (GEICAM) начала проведение рандомизированного исследования III фазы GEICAM 9805 по сравнению эффективности и переносимости режимов ТАС и FАC в качестве адъювантной ХТ при операбельном РМЖ при отсутствии метастазов в регионарные ЛУ и наличии факторов высокого риска развития рецидива болезни. Дизайн исследования был аналогичен дизайну BCIRG

Таблица 1. *GEICAM 9805. Осложнения, связанные с миелодепрессией [11]*

Осложнение	ТАС	ТАС + Г-КСФ	p (ТАС против ТАС+Г-КСФ)	FAC	p (ТАС+Г-КСФ против FAC)
Анемия II—IV степени	47,4	27,5	<0,0001	7,5	<0,0001
Трансфузия эритромассы	7	2	<0,0102	0,8	>0,05
ФН	27,2	7,5	0,0001	3,1	<0,0001
ФН, % циклов	5,3	1,2	<0,0001	0,4	0,0004
Инфекционные	31,6	21,7	0,0291	24,3	>0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2 данные представлены как процент больных.

001. Использование Г-КСФ с целью первичной профилактики ФН не предполагалось. Однако после включения в исследование 237 пациенток и высокой частоты развития ФН (около 25%) в группе больных, получавших ТАС, в июле 2000 г. было введено дополнение к протоколу, которое предусматривало обязательное назначение Г-КСФ всем больным группы ТАС на протяжении всех циклов ХТ, начиная с I. Главным критерием оценки эффективности лечения в данном исследовании было сравнение БРВ, дополнительными — оценка ОВ, качества жизни больных и токсичности режимов [11].

В исследование вошли 1059 больных, оценено 1047: 519 — из группы FAC и 528 — из группы ТАС, из которых 414 пациенток включили после внесения дополнения в протокол, и они получали Г-КСФ с 4-го по 10-й день каждого цикла ХТ, начиная с I, а 114, включенных до июля 2000 г., — не получали первичную профилактику Г-КСФ. В последующем 71% из этих 114 пациенток была назначена вторичная профилактика Г-КСФ. Всем больным из группы ТАС проводилась профилактическая антибактериальная терапия ципрофлоксацином по 500 мг х 2 раза в день в дни 5—14.

Частота развития осложнений, связанных с миелодепрессией, представлена в табл. 1.

Профилактическое использование Г-КСФ в сочетании с режимом ТАС позволило существенно снизить частоту развития не только осложненных нейтропений, но и анемий, а также нивелировать разницу в частоте возникновения ин-

фекционных осложнений и гемотрансфузий при сравнении с режимом FAC.

Несколько неожиданным результатом анализа явилось снижение частоты некоторых видов негематологической токсичности II—IV степени тяжести на фоне применения Г-КСФ (табл. 2).

Использование Г-КСФ с целью первичной профилактики ФН позволило повысить число больных, получивших полный курс (6 циклов) адъювантной ХТ в режиме ТАС, с 90,4 (без первичной профилактики Г-КСФ) до 95,7% ($p=0,0194$).

В 2006 г. в России было начато исследование по оценке безопасности применения адъювантной ХТ в режиме ТАС на фоне первичной профилактики Г-КСФ.

Материалы и методы

В данном открытом нерандомизированном пострегистрационном исследовании приняли участие 17 российских онкологических отделений и клиник.

В исследование включали пациенток, соответствующих следующим критериям отбора: морфологически подтвержденный операбельный РМЖ, стадии T1—3N1M0, возраст от 18 до 70 лет, общий статус по шкале Карновского $\geq 80\%$, получившие радикальное хирургическое лечение, имеющие адекватные показатели функций внутренних органов, с отсутствием предшествующей ХТ, гормоно- и радиотерапии. Пациентки не подлежали включению в исследование при наличии следующих признаков: тяжелые сопутствующие или острые инфекционные заболевания, гиперчувст-

Таблица 2. *GEICAM 9805. Виды негематологической токсичности II—IV степени, частота которых снизилась на фоне поддержки Г-КСФ [11]*

Вид токсичности	ТАС-Г-КСФ	ТАС + Г-КСФ	p (ТАС-Г-КСФ против ТАС+Г-КСФ)	FAC	p (ТАС+Г-КСФ против FAC)
Астения	64,0	48,1	0,0025	33,3	<0,0001
Анорексия	11,4	3,6	0,001	2,9	>0,05
Миалгии	14,9	7,7	0,0193	1,2	<0,0001
Изменения ногтей	7,9	1,4	0,0012	1,3	>0,05
Стоматит	35,1	23,2	0,0101	24,5	>0,05

вительность к полисорбату-80 в анамнезе, противопоказания к назначению Таксотера, участие в других клинических исследованиях, наличие других злокачественных новообразований.

Не позднее 60 дней с момента выполнения операции больным начинали ХТ в режиме ТАС: Таксотер 75 мг/м², доксорубицин 50 мг/м² и циклофосфан 500 мг/м². Препараты вводили внутривенно капельно в 1-й день цикла, курсы повторяли каждый 21 день. Всего планировалось провести 6 циклов. Перед применением Таксотера проводилась стандартная премедикация дексаметазоном по 8 мг за 12, 7 и 1 ч до введения Таксотера и вечером в день введения, затем утром и вечером на 2-й день и утром — на 3-й день цикла. Для первичной профилактики ФН с первого цикла химиотерапии назначались Г-КСФ. Введение Г-КСФ в стандартных дозах начинали в период 24—72 ч после осуществления инфузии химиопрепаратов на каждом цикле. Длительность профилактического назначения Г-КСФ составляла 5—7 дней. Выбор Г-КСФ определялся лечащим врачом. Сопутствующая терапия проводилась в соответствии со стандартами каждого центра.

Таблица 3. Характеристика больных

Показатель	Число больных (%)
Возраст, годы (медиана)	47,5 (25—67)
Менструальная функция: сохранена менопауза	59 (58,4) 42 (41,6)
Статус ECOG:	
0	58 (57,4)
1	37 (36,6)
2	6 (5,9)
Число пораженных ЛУ:	
1	35 (34,7)
2	19 (18,8)
3	7 (6,9)
≥ 4	22 (21,8)
нет данных	18 (17,8)
Стадия:	
Па	19 (18,8)
Пб	28 (27,7)
Ша	49 (48,5)
ЭР:	
положительные	58 (57,4)
отрицательные	28 (27,7)
нет данных или анализ не сделан	15 (14,9)
ПР:	
положительные	63 (62,4)
отрицательные	23 (22,8)
нет данных или анализ не сделан	15 (14,9)
Her-2:	
положительные	50 (49,5)
отрицательные	32 (31,7)
нет данных или анализ не сделан	19 (18,8)

Цели исследования

Главной целью исследования являлась оценка частоты развития ФН и нейтропенических инфекций (НИ) при профилактическом назначении Г-КСФ с I цикла адъювантной ХТ в режиме ТАС. Определения ФН и НИ соответствовали терминологическим критериям NCI-СТС.

Дополнительными целями являлись оценка частоты возникновения других нежелательных явлений и определение среднего числа циклов ХТ, полученных пациентками. Степень тяжести всех нежелательных явлений устанавливали в соответствии с критериями токсичности NCI CTCAE, версия 3. В анализ включали всех больных, получивших хотя бы 1 цикл ХТ по схеме ТАС.

Оценка гематологической токсичности проводилась на основании данных еженедельного клинического анализа крови. Оценка негематологической токсичности осуществлялась в конце каждого цикла ХТ.

Результаты

С октября 2006 г. по сентябрь 2008 г. в рамках данного исследования лечение было проведено 101 больной. Средний возраст пациенток составил 47,5 года (диапазон 25—67 лет). У большинства (58,4%) из них была сохранена менструальная функция. Почти у половины больных — 48,5% — распространенность процесса соответствовала Ша стадии, у 18,8% — Па и у 27,7% — Пб. У 22 пациенток выявлены метастазы в ≥4 регионарных ЛУ. Опухоль была положительно по рецепторам к эстрогену (ЭР) у 57,4%, по рецепторам к прогестерону (ПР) — у 62,4% больных. Гиперэкспрессия рецептора Her-2/neu отмечена у половины участниц — 49,5%. Рецепторный статус опухоли определен не у всех: у 14,9% больных не оценено наличие гормональных рецепторов и у 18,8% — состояние Her-2/neu (табл. 3).

В большинстве случаев хирургическое вмешательство выполнялось в объеме мастэктомии — 72,3%. У 7 (6,9%) женщин осуществлена радикальная мастэктомия с пластикой молочной железы. Частота выполнения органосохраняющих операций составила 20,8%.

Интервал с момента выполнения операции до начала проведения адъювантной ХТ составил в среднем 0,9 мес. Всего было проведено 585 циклов лечения. Среднее количество циклов на одну участницу исследования составило 5,8. Полный курс из 6 циклов химиотерапии в режиме ТАС смогла получить 91 (90,1%) пациентка.

Что касается Г-КСФ, то у 71 (70,3%) женщины был использован ленограстим, у 30 (29,7%) — филграстим. Длительность профилактического назначения ленограстима или филграстима в течение 1 цикла ХТ составила в среднем 5,9 и 5,6 дня соответственно.

Гематологическая токсичность послужила причиной отсрочки проведения 6 очередных циклов ХТ и в 1 случае — причиной редукции дозы Таксотера.

Эпизоды ФН наблюдались на 19 (3,2%) циклах ХТ у 9 (8,9%) больных. Медиана длительности ФН составила 4 дня (от 2 до 18). Эпизоды НИ зарегистрированы на 4 (0,78%) циклах у 3 (3%) пациенток с медианой длительности 3 дня (от 3 до 7). Использование антибиотиков или дополнительное назначение Г-КСФ понадобилось для лечения 13 из 19 эпизодов ФН и 4 эпизодов НИ. Одновременно Г-КСФ и антибиотики применяли в 5 случаях терапии ФН и в 3 — НИ (табл. 4).

Из других встречавшихся гематологических побочных явлений III—IV степени отмечены лейкопения (у 9,9% больных на 4,8% курсов), нейтропения (у 10% больных на 4,6% курсов), тромбоцитопения (у 1% больных на 0,2% курсов) (табл. 5).

Негематологические побочные явления зарегистрированы у 25 (24,7%) больных на 67 (11,5%) курсах лечения. Наиболее распространенными видами были астения и тошнота (табл. 6). Все виды негематологической токсичности не превышали II степени тяжести и не служили препятствием для проведения лечения. Тяжелых проявлений негематологической токсичности или серьезных нежелательных явлений в ходе исследования не зафиксировано.

Заключение

Полученные результаты подтверждают данные исследования GEICAM 9805, свидетельствующие о целесообразности проведения адъювантной ХТ по схеме ТАС на фоне первичной профилактики Г-КСФ. Частота развития ФН у больных на фоне сопроводительной терапии Г-КСФ составила 7,5% в исследовании GEICAM 9805 и 8,9% — в российском исследовании.

В настоящее время опубликованы результаты работы von G. Minckwitz и соавт. [12], согласно которым пегилированный филграстим, введенный на 2-й день каждого цикла ТАС, более эффективен, чем ленограстим или филграстим, в отношении профилактики ФН.

Таким образом, применение Г-КСФ значительно снижает частоту возникновения ФН и инфекционных осложнений, связанных с проведением ХТ по схеме ТАС, обеспечивая безопасный и полноценный курс эффективной адъювантной ХТ подавляющему большинству больных (90,1% в российском исследовании и 95,7% — в исследовании GEICAM 9805).

Представленные данные свидетельствуют о необходимости проведения первичной профилактики Г-КСФ всем больным РМЖ, получающим адъювантную химиотерапию в режиме ТАС.

Исследование проведено при поддержке компании «Sanofi aventis Group».

Таблица 4. Частота ФН и НИ

Показатель	ФН	НИ
Число циклов (%)	19 (3,2)	4 (0,78)
Число больных (%)	9 (8,9)	3 (3)
Медиана длительности (дни)	4 (2—18)	3 (3—7)
Необходимость назначения дополнительной терапии, число циклов (% от числа циклов с ФН):		
антибиотики и Г-КСФ	5	3
антибиотики	5	0
Г-КСФ	3	1

Таблица 5. Гематологическая токсичность

Вид токсичности	Степень токсичности NCI CTCAE		
	I+II	III	IV
Лейкопения	26,7/18	6,9/4,3	3/0,5
Нейтропения	20,8/12,9	5/3,6	5/1
Тромбоцитопения	31,4/12,5	1/0,2	0
Анемия	41,5/17,8	0	0

Примечание. Данные представлены как % пациентов/% циклов

Таблица 6. Негематологическая токсичность

Вид токсичности	Число больных (n=101)	Число циклов (n=585)
Астения	3	10
Тошнота	3	12
Алопеция	3	3
Отеки	2	3
Сонливость	2	3
Гипертензия	2	2
Кожные проявления	2	2
Фарингит	2	2
Итого...	25	67

ЛИТЕРАТУРА

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:30—942.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687—717.
3. Roche H., Fumoleau P., Spielmann M. et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5664—71.
4. Jones S., Holmes F., O'Shaughnessy J. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1177—83.
5. Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302—13.
6. Perez E. TAC - a new standard in adjuvant therapy for breast cancer? *N Engl J Med* 2005;352:2346—8.
7. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow up. *New Engl J Med* 1995;332:901—6.
8. Chirivella I., Bermejo B., Insa A. et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008;114(3):479—84.
9. Hryniuk W., Frei E., Wright F.A. et al. A single scale for comparing dose-intensity of all chemotherapy regimens in breast cancer: summation of dose intensity. *J Clin Oncol* 1998;16:3137—47.
10. Aapro M.S., Cameron D.A., Pettengel R. et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:2433—53.
11. Martin M., Lluch A., Segur M.A. et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006;17(8):1205—12.

ИСКУССТВЕННАЯ МЕНОПАУЗА И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКТА ЦИМИЦИФУГИ (КЛИМАДИНОН)

Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

ARTIFICIAL MENOPAUSE AND EXPERIENCE OF CIMICIFUGA EXTRACT USE (KLIMADYNON)

Yu.G. Payanidi, K.I. Zhordania

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

Advances made in oncogynecology and improvements of surgical, radiation, and drug treatment provided relatively good survival rates in patients with female genital organ lesions. However, this treatment often leads to postcastration syndrome manifestations in most young women. New rehabilitation modalities for such female patients are important and urgent. It was investigated whether Cimicifuga racemosa extract may be used for alleviation of postcastration syndrome symptoms and the results are encouraging.

Key words: oncology, gynecology, cimicifuga, postcastration syndrome, rehabilitation, quality of life

Ежегодно в мире регистрируется около 11 млн новых случаев заболевания раком, более 850 тыс. из них приходится на поражение органов женской половой сферы. Сложные хирургические вмешательства, специальные методы лечения онкологических больных влекут за собой тяжелые изменения в организме. И если успехи, достигнутые в лечении злокачественных новообразований, способствуют увеличению числа излеченных больных, то перед онкологами встает очередная серьезная задача — улучшение качества жизни таких пациентов.

Следствием проводимого лечения онкологических больных является проявление у них посткастрационного синдрома.

Посткастрационный синдром — комплекс соматопсихических проявлений, возникающих у женщин репродуктивного возраста вследствие проведения у них оперативной (удаление яичников), лучевой или лекарственной кастрации. Вегетососудистые нарушения возникают практически у каждой 3-й женщины после надвлагалищной ампутации матки без придатков и в 2 раза чаще — при экстирпации матки с придатками. Если естественный климактерий — процесс, как правило, плавный, когда включаются механизмы адаптации организма, то искусственный — это всегда стресс [1]. Особенно остро он протекает в молодом возрасте, когда женщина ни физиологически, ни психологически не подготовлена к наступлению менопаузы.

Выпадение гормональной функции яичников вызывает сложные реакции адаптации в нейроэндокринной системе. Внезапное снижение уровня половых гормонов приводит к нарушению секреции нейротрансмиттеров в подкорковых структурах мозга, обеспечивающих координацию кардиоваскулярных, респираторных, температурных реакций. Это вызывает патологические симптомы, весьма сходные с симптомами, возникающими при климактерическом синдроме. Нарушения секреции нейропептидов гипоталамуса (люлиберин, тиролиберин, кортиколиберин и др.) изменяют функцию эндокринных желез, особенно надпочечников, в корковом веществе которых усиливается образование глюкокортикоидов. После кастрации андрогены коры надпочечников являются единственным источником синтеза эстрогенов. Уменьшение образования андрогенов приводит к снижению синтеза эстрогенов и затрудняет процессы адаптации организма. В щитовидной железе нарушается синтез Т3 и Т4.

Посткастрационный синдром у оперированных женщин репродуктивного возраста развивается в 80% наблюдений, часто он протекает тяжело, с утратой трудоспособности. Основными клиническими проявлениями его служат вегетативно-сосудистые симптомы — «приливы жара». Они могут сопровождаться усиленным потоотделением, учащением пульса, ощущением нехватки воздуха, чувством страха, иногда полуобморочным состоянием, судорогами. Эти симптомы усиливаются ночью, в жаркое время года, особенно при нервном возбуждении. Частоту и интенсивность приливов считают показателем тяжести посткастрационного синдрома. Они развиваются уже через 2—3 нед после операции и достигают пика своего развития через 2—3 мес [2].

К числу обменно-эндокринных нарушений, связанных с посткастрационным синдромом, относят также ожирение, гиперхолестеринемию. Изменения гормонального баланса обуславливают нарушения липидного обмена и развитие атеросклероза. С метаболическими нарушениями связывают также трофические изменения в наружных и внутренних половых органах, мочевом пузыре, уретре. У таких больных очень часто развиваются кольпиты, появляются трещины, лейкоплакии, крауроз вульвы. Наступают атрофические изменения в молочных железах, происходит замещение железистой ткани соединительной и жировой.

Частым спутником вегетативно-сосудистых нарушений посткастрационного синдрома является остеопороз. Остеопороз — это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности костной массы и ухудшением архитектоники костной ткани, вследствие чего повышается хрупкость костей и подверженность переломам.

Ф. Элбрайт в серии клинических очерков среди различных причин развития остеопороза выдвигал недостаточность половых гормонов. В своих наблюдениях он показал, что среди пациентов с остеопорозом было значительно больше женщин с овариэктомией, чем ожидалось. Операции у них почти всегда были выполнены в более молодом возрасте, чем возраст наступления естественной менопаузы. Резкое снижение синтеза эстрогенов у женщин после удаления яичников — одна из основных причин развития остеопороза. Эстрогены оказывают как прямое, так и опосредованное влияние на метаболизм костной ткани. Они имеют высокоспецифичные рецепторы на остеокластах. Эти клетки являются органом-мишенью для эстрогенов. Опосредованное действие заключается в стимулировании образования в организме ряда высокоактивных биологических веществ, участвующих в процессе ремоделирования. Под влиянием эстрогенов активность остеокластов снижается, воздействие на остеобласты носит опосредованный характер.

Эстрогены оказывают на костную ткань защитное действие против резорбции. Защитное действие может быть также опосредовано кальцитонином, секреция которого стимулируется эстрогенами. Снижение продукции половых гормонов делает кости более чувствительными к паратиреоидному гормону. Эстрогены являются его физиологическим антагонистом и сдерживают вызываемую им резорбцию костной ткани.

Эстрогены поддерживают баланс между активностью остеобластов и остеокластов в процессе ремоделирования за счет снижения резорбции и вторичного понижения образования костной ткани. При дефиците эстрогенов одновременно утрачиваются как органические, так и минеральные элементы костной ткани, что типично для остеопороза.

Остеопороз у женщин после удаления яичников развивается постепенно и поэтому долгое время может оставаться незамеченным. Характерными симптомами являются боли в поясничном и грудном отделах позвоночника, медленное уменьшение роста с соответствующими изменениями осанки, переломы при минимальных травмах. При этом риск возникновения перелома позвоночника возрастает в 9 раз, а шейки бедренной кости — в 3 раза по сравнению с таковыми у здоровых женщин того же возраста. И если у большинства больных в течение первого года после операции наблюдается обратное развитие патологических симптомов, то у 25% пациенток они сохраняются в течение 5 лет и более, а остеопороз продолжает прогрессировать даже после исчезновения других клинических проявлений.

Исходя из этого, становится ясным, какое неблагоприятное воздействие оказывает кастрация на практически все системы организма молодой женщины.

Длительное время заместительная гормональная терапия (ГТ) являлась стандартным лечением проявлений посткастрационного синдрома и остеопороза. Однако из-за повышенного риска развития рака молочной железы (РМЖ) и сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда или инсульт, перевешивающих доказанную эффективность ГТ в отношении проявлений симптомов климакса, пациентки все реже соглашались на этот вид лечения. Особенно это касается пациенток с отягощенной онкологической наследственностью, так как риск возникновения индукции опухолевого заболевания часто не позволяет проводить заместительную ГТ продолжительное время, необходимое для достижения полного клинического эффекта. В связи с этим и врачи, и больные стараются найти альтернативные эстрогенам препараты, прием которых позволил бы купировать симптомы менопаузы и поддерживать прочность костной ткани. Такой альтернативой мог бы быть селективный модулятор рецептора эстрогенов (РЭ), который подавлял бы проявление климакса и оказывал бы положительное влияние на костную ткань. При этом он был бы лишен неблагоприятных эффектов в отношении ткани молочной железы и матки, характерных для эстрогенов.

В этом отношении представляются весьма перспективными препараты, созданные на основе корневищ растения цимицифуга кистевидная (*Cimicifuga racemosa*, клопогон кистевидный), поскольку есть убедительные данные о том, что использование специальных экстрактов из корневищ этого растения облегчает симптоматику посткастрационного синдрома и улучшает метаболизм в костной ткани.

Исследования на доклиническом этапе, проведенные за последние 10 лет, позволили больше узнать об эффектах, оказываемых цимицифугой. Первоначально предполагалось, что цимицифуга содержит вещества, структурно сходные со стероидными гормонами и обладающие эстрогенными свойствами, т.е. цимицифуга была отнесена к числу «фитоэстрогенных» растений. Однако далее в опытах *in vitro* по связыванию экстракта цимицифуги с рекомбинантными ЭР (ЭР α и ЭР β) было установлено, что экстракт не связывается ни с одним из двух подтипов ЭР, но замещает радиоактивно меченный 17 β -эстрадиол (Е $_2$) в цитозольных препаратах матки свиньи и эндометрия человека. Такая активность цимицифуги объясняется, возможно, тем, что какие-то компоненты экстракта цимицифуги способны взаимодействовать с невыявленным эстроген-связывающим белком.

Согласно результатам экспериментов на грызунах, экстракт цимицифуги не оказывает уретеротропного действия. На основании этих данных был сделан вывод о том, что экстракты цимицифуги не содержат эстрогеноподобных компонентов [1].

Особое место у исследователей занимает вопрос о безопасности использования препаратов цимицифуги у больных с эстрогенозависимыми опухолями, в первую очередь РМЖ. К настоящему времени опубликованы многие исследования, посвященные выявлению стимулирующего влияния цимицифуги на линии клеток эстрогенозависимых опухолей (например, РМЖ MCF-7) и в различных тест-моделях на животных. С учетом совокупности полученных результатов принято считать, что цимицифуга не демонстрирует эстрогенной активности или пролиферативных эффектов в отношении возникновения или роста эстрогенозависимых опухолей. Это же подтверждается и исследованиями по безопасности применения цимицифуги [3–5]. В современных монографиях по цимицифуге кистевидной (ESCOP, ВОЗ) не указаны риски применения ее в отношении эстрогенозависимых опухолей и эстрогенозависимые опухоли не приводятся в качестве противопоказаний [6, 7]. Тем не менее инструкции по применению практически всех препаратов цимицифуги содержат противопоказания по этому пункту.

В соответствии с современной установкой на то, что каждый растительный препарат обладает уникальным «качеством», включающим в себя и стандартизованность препарата, и его фармакологические эффекты, считается, что среди растительных препаратов принципиально не может быть генериков, поэтому при обсуждении тех или иных эффектов препаратов цимицифуги внимание стали обращать на свойства конкретных экстрактов, содержащихся в них. Среди многих экстрактов цимицифуги одним из наиболее изученных является экстракт цимицифуги BNO 1055*.

Установлено, что у крыс экстракт цимицифуги BNO 1055 оказывает благоприятное воздействие на гипоталамус, подавляя пульсирующее высвобождение лютеинизирующего гормона (ЛГ), а возможно — и приливы. Экстракты цимицифуги BNO 1055 содержат компоненты, связывающие серотониновые рецепторы, и не исключено, что это и есть механизм, благодаря которому приливы ослабевают. Однако Е $_2$ и экстракт цимицифуги BNO 1055 одинаковым образом модулируют экспрессию в костной ткани двух генов, регулируемых эстрогенами. Эффекты экстракта цимицифуги BNO 1055 и Е $_2$ наблюдали в костной ткани у крыс после удаления яичников, недостаточность

*Производитель «Бионорика АГ» (Германия), входит в состав препарата Климадинон®.

которых восполняли обоими препаратами на протяжении 12 нед. Оба препарата тормозили экспрессию генов IGF1 и TRAP. Все это указывает на то, что на фоне такого лечения активность остеобластов и остеокластов, повышенная вследствие выполнения овариэктомии, восстанавливается до нормальных значений. У грызунов, которым вводили E_2 и экстракт цимицифуги BNO 1055, E_2 практически полностью предотвращал более чем 50% потерю минеральной плотности костной ткани, в то время как у крыс, получавших экстракт цимицифуги BNO 1055, этот эффект оказался частичным, но все же значимым при сравнении с таковым в контрольной группе. Также продемонстрировано положительное влияние экстракта цимицифуги BNO 1055 на уровень маркеров метаболизма костной ткани и минеральную плотность бедренной кости.

Во влагалище E_2 обуславливает пролиферацию эпителия, что способствует выработке бактериями лактата с закислением среды, не допуская тем самым восходящего бактериального инфицирования матки. Тот же самый эффект, хотя и слабо выраженный, можно наблюдать у женщин, принимающих экстракт цимицифуги BNO 1055. В опытах на крысах с удаленными яичниками показано наличие умеренного вагинотропного действия у экстракта цимицифуги BNO 1055. Эстрогены повышают активность системы свертывания крови, что может спровоцировать развитие тромбозов. О наличии таких побочных эффектов у цимицифуги информации нет.

С учетом благоприятного влияния экстракта цимицифуги BNO 1055, а также отсутствия у него эстрогеноподобного действия в отношении молочных желез и эндометрия можно предположить, что этот препарат обладает органной селективностью, хотя ее механизмы пока не изучены. Эта активность не опосредована ни одним из двух описанных ЭР, но, возможно, связана со стимуляцией их активирующих и/или подавляющих посредников.

Клиническая эффективность экстракта цимицифуги BNO 1055 в отношении психовегетативных симптомов менопаузального синдрома доказана результатами нескольких клинических исследований [1, 8]. Одно из них, проведенное В. Вуттке и соавт. [1], показало не только благоприятное воздействие препарата на симптоматику менопаузального синдрома, но и впервые продемонстрировало, что экстракт цимицифуги BNO 1055 может препятствовать развитию остеопороза. Кроме того, было найдено лишь незначительное эстрогеноподобное влияние экстракта на слизистую оболочку влагалища. При этом во всех наблюдениях отмечалась стабильная концентрация печеночных ферментов и факторов свертывающей системы крови, что свидетельствовало об отсут-

ствии у препарата гепатотоксического действия. Первое исследование безопасности для эндометрия длительного применения цимицифуги у женщин было проведено с экстрактом BNO 1055, срок лечения составил 12 мес [8]. Результаты исследования показали, что длительное лечение экстрактом BNO 1055 является безопасным для эндометрия по данным биопсий: не выявило гиперплазии эндометрия, характерной для применения эстрогенов. Плотность молочных желез в ходе лечения не изменилась, следовательно, риск развития РМЖ не увеличился. Кроме того, отсутствие существенных изменений содержания печеночных ферментов и гемостатических факторов свидетельствовало в пользу того, что данный экстракт не имеет подобных побочных эффектов. На основании изучения показателей, связанных с обменом костной ткани, можно определенно утверждать, что экстракт BNO 1055 обладает антирезорбтивной активностью. Наконец, снижение числа приливов на 80% отражает существенное субъективное улучшение, наступившее благодаря использованию экстракта BNO 1055.

Имеется опыт применения цимицифуги и при посткастрационном синдроме. Так, А.А. Осипова и соавт. [9] изучили действие экстракта BNO 1055 в сочетании с препаратами кальция, использовавшихся в течение 3 мес для лечения женщин репродуктивного возраста, перенесших гистерэктомию без придатков, на симптомы климактерического синдрома и маркеры костного ремоделирования. Оперативное лечение пациенткам было проведено в среднем за 1,5 года до исследования по поводу миомы матки или аденомиоза. По результатам повторного обследования, проведенного через 3 мес, установлено, что только у 2 из 24 женщин прием цимицифуги не сопровождался снижением числа симптомов климактерического синдрома. Установлены достоверное уменьшение интенсивности жалоб на симптомы посткастрационного синдрома (индекс Куппермана), достоверное повышение уровня остеокальцина. Лечение хорошо переносилось и не имело побочных эффектов.

Особый интерес для онкологов-клиницистов представляют работы Т.Н. Коломойцевой и соавт. [2] и Л.В. Покуль и соавт. [10], в которых продемонстрирован опыт применения экстракта цимицифуги BNO 1055 у пациентов, перенесших специальное лечение по поводу онкогинекологической патологии в комплексной терапии с целью реабилитации и облегчения психовегетативной симптоматики.

Личный опыт применения препарата этими авторами продемонстрировал позитивные результаты, требующие, однако, в дальнейшем проведения дополнительных углубленных исследований.

В заключение следует отметить, что на сегодняшний день критерием эффективности лечения онкологической патологии должно быть не только полное излечение больных, но и их полноценная реабилитация. Таким образом, каждый новый препарат дает шанс пациенту и врачу для достижения этой цели. Попытки использовать препараты цимицифуги для устранения симптомов посткастрационного синдрома продемонстрировали обнадеживающие результаты. Хотелось бы, чтобы

сходные исследования были бы спланированы и проведены на большем количестве онкологических пациентов, нуждающихся в помощи. В случае достижения воспроизводимых положительных результатов и при благоприятном профиле безопасности вполне возможно, что цимицифуга займет свое место среди лекарств для лечения посткастрационного синдрома не только у пациентов с доброкачественными заболеваниями, но и при онкологической патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вуттке В., Горков К., Сайдлова-Вуттке Д. Влияние цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*) на метаболизм в костной ткани, состояние слизистой оболочки влагалища и различные параметры анализа крови у женщин в постменопаузе: двойное слепое плацебо-контролируемое и контролируемое конъюгированными эстрогенами исследование. Рус мед журн 2008;16(20):3—11.
2. Коломойцева Т.Н., Орлов О.А., Козлова Г.А. Опыт использования препарата из экстракта цимицифуги (Климадинон) в комплексной реабилитации больных раком шейки матки. ОЖРС 2008;(3):57—61.
3. Huntley A., Ernst E. A systematic review of the safety of black cohosh. Menopause 2003;10(1):58—64.
4. Low Dog T.L., Powell K.L., Weisman S.M. Critical evaluation of the safety of cimicifuga racemosa in menopausal symptom relief. Menopause 2003;10(4):299—313.
5. Mahady G.B. Is black cohosh estrogenic? Nutr Rev 2003;61(5):183—6.
6. European Scientific Cooperative on Phytotherapie (ESCOP). Cimicifuga racemosa. In: ESCOP Monographs, 2nd ed. 2003. p. 79—91.
7. World Health Organisation (WHO). Rhizoma cimicifugae racemosae. In: WHO Monographs on selected medicinal plants, 2002. Vol. 2. p. 55—65.
8. Рауш К., Брюкер К., Горков К., Вуттке В. Первые доказательства безопасности для эндометрия экстракта клопогона кистевидного (*Actaea* и *Cimicifuga racemosa*) CR BNO 1055. Рус мед журн 2008;16(9):1—8.
9. Осипова А.А., Казначеева Т.В. Фитоэстрогены в реабилитации женщин, перенесших гистерэктомию без придатков. Пробл репрод 2007;(5):1—4.
10. Покуль Л.П., Порханова Н.В. Клиническая оценка применения препарата «Климадинон» у онкологических больных (анализ результатов экспериментального наблюдения). Врач 2007;(8):67—71.

ПСИХОГЕННЫЕ РЕАКЦИИ У ЖЕНЩИН СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

С.В. Иванов¹, М.А. Самушия¹, Е.А. Мустафина²

¹Отделение соматогенной патологии отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ГУ НЦПЗ РАМН;

²Отделение гинекологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

PSYCHOGENIC REACTIONS IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE ORGAN MALIGNANCIES

S.V. Ivanov¹, M.A. Samushia¹, E.A. Mustafina²

¹Department of Somatogenic Pathology, Division for Study of Borderline Mental Pathology and Psychosomatic Disorders, Research Center of Mental Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

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

Gynecological malignancies (cervix and corpus uteri cancer, ovarian tumors) are characterized by high comorbidity rates (35—55%) with mental disorders of mainly depression and anxiety sphere, as well as disorders considered within adjustment disorders.

Key words: nosogenic reactions, female reproductive organ cancer, anxiety, depression, hypomania, dissociation

Введение

Возрастающая распространенность злокачественных новообразований органов репродуктивной системы и значительное омоложение контингента больных приводит к увеличению числа пациентов с патологическими реакциями, манифестирующими в связи с тяжелым соматическим заболеванием. Злокачественные опухоли гинекологической системы (рак тела — РТМ и шейки матки — РШМ, новообразования яичников) являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости женщин, их суммарная доля превышает 35% [1]. Рак матки составляет 9,8% всех диагностируемых раковых процессов у женщин и занимает 3-е место (после рака молочной железы и толстой кишки) [2], рак яичников (РЯ) — 4-6% (7-е место). По сводным данным популяционных регистров стран Европы, 5-летняя выживаемость больных раком матки составляет в среднем 43,5%, РЯ — 35% [3].

Изучение психических расстройств — нозогенных реакций, манифестирующих в связи с известием о заболевании, клиническими проявлениями и лечением злокачественных новообразований гинекологической сферы, вплоть до настоящего времени осуществлялось преимущественно психологами [4—6]. В работах данного направления основное внимание уделяется выделению личностных факторов, способствующих дезадаптивным формам реагирования. При этом симптомы нозогении (тревога, гипотимия, ангедония, дисфория) рассматриваются в рамках концепции «неспецифического дистресса» — деморализации («комплекс отказа» [7] или «синдрома социального отказа/поломки» [8]). Так, в исследовании N. Boscaglia,

D.M. Clarke [9] для выявления подверженности деморализации авторами было использовано введенное A. Antonovsky [10] определение субъективной компетентности («sense of coherence» — SOC) — способности индивида к спланированной и согласованной деятельности, решительности в выборе направления действий, позитивное самовосприятие. По результатам исследования 120 пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы (рак эндометрия, РШМ, РЯ, рак фаллопиевых труб и злокачественные новообразования наружных половых органов), авторы предполагают наличие значимой связи между показателями SOC, качеством жизни, симптомами психологического дистресса и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР).

Для объяснения механизмов развития нозогенных реакций, как правило, используется концепция стратегии преодоления стресса (копинг-стратегия) [11, 12], на основании которой разрабатываются методы психологической (преимущественно бихевиоральной) коррекции.

В отдельных клинических работах, посвященных психопатологической оценке реактивных состояний, развившихся у пациенток с раковыми новообразованиями органов репродуктивной системы, анализ психических расстройств проводится в аспекте отдельных психопатологических проявлений, преимущественно депрессивного и тревожного круга, а также нарушений, рассматривающихся в рамках расстройств адаптации, и их распространенности (табл. 1).

В работе В.В. Васиановой [16] представлен клинический анализ пограничной психической патологии, манифестирующей у 122 женщин с ди-



агнозом злокачественного новообразования матки и яичников. Автор рассматривает клиническую динамику психических расстройств на 3 этапах онкологического заболевания: до выполнения онкогинекологической операции, в краткосрочном (1—3 года) и отдаленном (> 3—4 лет) послеоперационном периодах.

По данным автора, в предоперационном периоде преобладают психогенные (связанные с установлением диагноза онкопатологии) психические расстройства, не обнаруживающие тесной связи с преморбидными свойствами личности и проявляющиеся нестойкими депрессивными (64,7%) и тревожно-фобическими (35,5%) симптомокомплексами с тенденцией к спонтанной редукции. На II этапе выявляются депрессивные (42,4%), астенические (24,2%), ипохондрические (21,3%) и истерические (12,1%) расстройства. На III этапе доля пациенток с психической патологией сокращается, но эта патология приобретает хроническое течение в рамках дистимии (8,9%) или ипохондрического развития личности (3,6%).

По результатам анализа доступной литературы, посвященной проблеме нозогенных реакций у пациенток со злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы, очевидно, что при относительно высокой распространенности указанных состояний их клиническая характеристика и механизмы формирования обсуждаются в отдельных исследованиях, остаются недостаточно разработанными и требуют дальнейшего систематического изучения.

Цель исследования — клиническое изучение нозогенных реакций, манифестирующих у женщин в связи с онкологическими заболеваниями гинекологической сферы с учетом психосоматических корреляций (вклад расстройств личности, собственно нозогенных и соматогенных факторов).

Материалы и методы

Исследование выполнено при совместном участии сотрудников отделения соматогенной психической патологии, отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ГУ НЦПЗ РАМН и сотрудников отделения гинекологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Выборку исследования составили 30 пациенток в возрасте от 24 до 67 лет (в среднем $48,9 \pm 12,5$ года), последовательно поступавших и находящихся на амбулаторном или стационарном лечении в гинекологическом отделении ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина с диагнозом «рак органов репродуктивной системы различной локализации» с сопутствующими нозогенными реакциями, манифестирующими в связи с онкологическим заболеванием. Все пациентки изученной выборки на момент обследования завершили начальный этап лечения, т.е. проходили очередной курс химио-(ХТ) или лучевой (ЛТ) терапии после перенесенных хирургических вмешательств (в среднем 1,5—2,5 мес после установления диагноза онкологического заболевания).

Исключение составили больные с препятствующими проведению исследования нозогенных реакций тяжелыми изменениями личности, обусловленными органическим поражением центральной нервной системы — ЦНС (F00-05, F07-09 по МКБ-10), психическими и поведенческими нарушениями вследствие употребления психоактивных веществ (F10—F19), манифестной шизофренией и другими психозами шизофренического спектра (F20—F29), умственной отсталостью (F71—F79).

53% пациенток проживали в браке, преобладали лица с высшим образованием (56,7%). Онкологические диагнозы и методы лечения представлены в табл. 2.

Результаты

Во всех изученных случаях нозогении манифестировали непосредственно вслед за сообщением диагноза онкологического заболевания по типу «шоковой» реакции с тревогой, ажитацией, страхом смерти, явлениями растерянности, чувством безысходности и беспомощности. В дальнейшем через несколько дней (в среднем 2—4) по мере расширения информации об исходах и методах лечения онкологического заболевания наступала определенная стабилизация состояния с частичной редукцией острых тревожных расстройств и формированием более очерченной клинической картины нозогенной реакции. Общими характерными для всех типов нозогений, развивающихся

вслед за установлением диагноза рака гинекологической локализации и следующих за этим хирургических вмешательств (в большинстве случаев расширенная гистерэктомия с билатеральной сальпинго-овариэктомией), являются фобии, связанные с предполагаемыми посткастрационными изменениями в организме. Перед и после ги-

Таблица 1. Распространенность психических расстройств (%) у больных раком органов репродуктивной системы

Авторы, год	Расстройства адаптации	Депрессии	Тревожно-фобические расстройства
R. Corney и соавт. [13]	52	48	32
А.С. Латыпов [14]	54,3	36	25
L. Grassi и соавт. [15]	24,8	14,85	27

Таблица 2. Распределение больных со злокачественными новообразованиями в зависимости от применения комбинированных методов лечения ($n=30$)

Диагноз	Число больных	хирургическое вмешательство	Комбинированное лечение						ЛТ
			карбоплатин, таксол	таксол	ХТ винкристин + платина	5-ФУ; лейковарин	препараты платины	ГТ тамоксифен	
РШМ	9	9	1	—	—	—	—	—	7
РТМ	7	7	—	—	—	—	1	—	4
Первично-множественное метастатическое заболевание тела матки и молочной железы	3	3	—	—	—	—	1	3	2
Предраковые заболевания шейки матки	3	3	—	—	—	—	—	—	—
РЯ	6	5	3	2	—	—	1	—	—
Первично-множественное метастатическое заболевание яичников и ЖКТ	2	2	—	—	1	1	—	—	—
Всего...	30	30	4	2	1	1	3	3	13

Примечание. ГТ — гормонотерапия, 5-ФУ — 5-фторурацил, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

некологической операции пациентки с тревогой ожидают проявлений посткастрационного синдрома, высказывают опасения относительно быстрого старения, утраты женственности, красоты. При этом наблюдаются преходящие явления ранней инсомнии, яркие и образные (вплоть до сценноподобных) сновидения, отражающие возможные неблагоприятные исходы болезни или планируемой терапии. В связи с тем что средний возраст пациенток изученной выборки был достаточно молодым, подобные опасения наблюдались в 80% случаев ($n=24$).

Средняя длительность нозогении (от даты сообщения диагноза) на момент включения в выборку составила 1,8 ($1,8 \pm 1,2$) мес.

По результатам психопатологической оценки в изученной выборке преобладают тревожно-депрессивные реакции (22 из 30 наблюдений). В 8 случаях нозогении определялись как тревожно-гипоманиакальная и тревожно-диссоциативная реакции (по 4 наблюдения соответственно).

Тревожно-депрессивные нозогенные реакции ($n=22$)

Клиническая картина определяется явлениями генерализованной тревоги, формирующимися на фоне стойкой гипотимии (подавленность, плаксивость, гипертрофированно-пессимистическая оценка перспектив лечения). В структуре тревожных расстройств доминируют явления антиципирующей тревоги с полиморфными тревожными

опасениями. Наряду с тревожным ожиданием неблагоприятного течения онкологического заболевания (быстрое прогрессирование, метастазирование, развитие осложнений) и явлениями танатофобии пациентки нередко обеспокоены возможностью обострения имеющихся хронических заболеваний (язвенная болезнь, гипертоническая болезнь и др.), которые могли бы препятствовать своевременному началу лечения опухоли (ХТ, ЛТ). Тревожная симптоматика расширяется за счет возникновения опасений, связанных с возможными побочными эффектами ХТ и ЛТ, сопряженными как с дополнительным телесным дискомфортом (тошнота, рвота, слабость), так и с изменениями внешности (выпадение волос, сухость, бледность кожи), а также страхов, связанных с социальными последствиями болезни (нарушения сексуальных отношений с партнером, изменения в половых отношениях с партнером, ограничение возможности появляться в обществе и пр.).

При этом выявляется крайняя лабильность аффекта в связи с сопутствующими нозогенными факторами — отчетливые обострения тревожной и депрессивной симптоматики вплоть до непереносимого напряжения, ощущения паники, растерянности в сочетании с чувством отчаяния и безысходности в ожидании очередных диагностических обследований, хирургических операций, очередных курсов консервативной терапии. Часто эпизоды обострения тревоги сопровождаются

присоединением дисфорического аффекта с недовольством и раздражительностью, которые обусловлены необходимостью дополнительных исследований у различных специалистов, увеличением числа курсов ХТ, ЛТ и связанных с ними повторных госпитализаций в онкологический стационар. На высоте дисфории возможны вспышки гнева при незначительных разногласиях с соседями по палате, медицинским персоналом, лечащим врачом, которые разрешаются слезливостью и чувством слабости с жалобами на ухудшение соматического состояния.

Клиническая картина нозогении дополняется стойкими явлениями ранней инсомнии — затрудненное засыпание с тревожными руминациями, связанными с обстоятельствами онкологического заболевания (опасения по поводу того, что предстоящее обследование выявит ухудшение, усиливающиеся при изменении плана лечения; страх недостаточной эффективности проводимой ХТ и ЛТ с образными представлениями неблагоприятных последствий прогрессирования болезни).

Рассматриваемые тревожно-депрессивные нозогенные реакции, ограничивающиеся представленной выше симптоматикой и формирующиеся при отсутствии явных соматогенных факторов, имеют место лишь у 1/3 (7 из 22, 31,8%) пациенток. В этих случаях тревожно-депрессивная реакция может рассматриваться в контексте привычного для больных модуса реагирования. При анализе преморбидных особенностей в этой подгруппе выявляется тесная связь с личностными свойствами, среди которых преобладает акцентуация по тревожному типу — склонность к шаблонным тревожным реакциям с антиципирующей тревогой (опасения по поводу вероятности возникновения неблагоприятных событий в будущем с ретенцией преимущественно отрицательных впечатлений). Указанная тревожная акцентуация выступает в рамках ананкастного (в сочетании с ригидностью) или истерического (в сочетании с впечатлительностью, эмоциональной лабильностью, повышенной внушаемостью) расстройства личности.

Наряду с приведенными общими характеристиками отмечается отчетливая клиническая гетерогенность тревожно-депрессивных нозогенных реакций, обусловленная в первую очередь соучастием соматогенных факторов — особенности «почвы» [17]. Причем последние, как свидетельствует проведенный клинический анализ, выявляются у большинства — 2/3 пациенток с тревожно-депрессивным типом нозогений (15 из 22 наблюдений). Результаты исследования позволили выделить среди этой части больных с тревожно-депрессивными расстройствами подгруппы пациенток; разделение обусловлено различиями сопутствующих соматогенных факторов и, соответственно,

клинической неоднородностью психопатологических синдромов: нозогенные реакции на фоне послеоперационного «посткастрационного» синдрома (5 из 22 наблюдений — 22,7%) и на фоне соматогенной астении (10 из 22 наблюдений — 45,5%).

У пациенток с тревожно-депрессивными реакциями, осложненными развитием посткастрационного синдрома ($n=5$), клиническая картина психопатологических расстройств на начальных этапах течения нозогении полностью сопоставима с представленным выше описанием тревожно-депрессивного состояния. Однако в дальнейшем (в среднем через 3—4 мес после выполнения радикальной хирургической операции) наблюдаются расширение и утяжеление проявлений нозогении за счет дополнительного соматогенного влияния — клинических признаков послеоперационного посткастрационного синдрома. Последний протекает с полиморфными вегетососудистыми расстройствами, включая ощущения «приливов» жара к голове, груди, признаки дермографизма, разнообразные парестезии (ощущения онемения, жжения, покалывания, «ползания мурашек» по коже, преимущественно в области головы, нижней части живота, внутренней поверхности бедер). Если на начальном этапе подобные нарушения сопровождаются вегетативно-сосудистыми пароксизмами, то в последующем они начинают возникать изолированно.

Видоизменение клинической картины нозогении в связи с присоединением эндокринных расстройств проявляется углублением аффективных расстройств — от раздражительности и дисфории до выраженной тревоги с чувством неопределенного внутреннего беспокойства и далее вплоть до признаков тоскливого аффекта. Гипотимия сопровождается отчетливой лабильностью психической активности с внезапными эпизодами выраженной усталости, нарушениями концентрации внимания, непереносимостью привычных умственных нагрузок (чтение литературы, просмотр телепередач). Следует отметить, что приведенные выше явления посткастрационного синдрома выявляются практически у всех пациенток, перенесших операции резекции матки и придатков. Тот факт, что в изученной выборке ятрогенные эндокринные нарушения выявляются не во всех случаях, объясняется, по всей видимости, относительной кратковременностью послеоперационного периода на момент обследования, так как по данным, опубликованным в литературе, сроки таких осложнений варьируют в широких пределах от нескольких месяцев до нескольких лет [Borugeois M., 1975].

У пациенток с тревожно-депрессивной реакцией, развившейся на фоне соматогенной астении ($n=10$), отмечены иные (в определенном смысле противоположные) психосоматические соотношения. Сопреженная с нозогенией тревожная

и депрессивная симптоматика манифестирует на фоне уже сформировавшегося астенического синдрома, первые признаки которого выявляются в среднем за 2—3 мес до установления диагноза онкологического заболевания. К основным проявлениям астении в таких случаях относят чувство физической слабости, вялости, повышенную истощаемость, раздражительную слабость с явлениями гипобулии и адинамии. В ряду соматовегетативных расстройств наблюдаются упорные цефалгии и признаки стойкой артериальной гипотензии. Формирование нозогении наряду с расширением клинической картины за счет наличия описанной выше тревожно-депрессивной симптоматики сопровождается утяжелением предшествующих астенических расстройств с усугублением эмоциональной лабильности, раздражительной слабости, быстрой истощаемости, гиперестезии.

В связи с развитием астенического синдрома до радикальной операции и отсутствием у этой части пациенток гормонозависимых опухолей представляется возможным интерпретировать выявленные фоновые астенические расстройства как проявления токсического поражения ЦНС продуктами деятельности опухолевых клеток. Такое предположение в изученных случаях подтверждается тем фактом, что в данной подгруппе преобладают больные с распространенным опухолевым процессом (поздние стадии развития рака с высокой степенью инвазивности и метастатическим поражением органов). Данные о развитии астенических расстройств как проявлений токсической энцефалопатии у больных онкологической патологией представлены также в других работах [18].

Дополнительные доказательства обоснованности трактовки рассматриваемых астенических расстройств в качестве соматогенных психических нарушений получены при анализе преморбидных особенностей пациенток. В рассматриваемых случаях каких-либо отчетливых признаков преобладания определенного типа расстройств личности не зафиксировано: в подгруппе в равной степени представлены пациентки с акцентуацией как по тревожному, так и по гипертимическому типу в рамках аффективного и шизоидного (экспансивные шизоиды) расстройства личности. Следует отметить отсутствие в анамнезе стойких невротических тревожных реакций в условиях стресса (профессиональные, финансовые, семейные события). Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток рассматриваемых подгрупп не выявляются факторы, сопряженные с предрасположенностью к аффективным расстройствам, а именно — отчетливые аффективные расстройства как в анамнезе самих больных, так и у родственников первой степени родства, что наряду с отсутствием отчетливых признаков гипотимии в картине предшеству-

ющего нозогении астенического синдрома также позволяет исключить связь астенической симптоматики с депрессивной патологией.

Тревожно-гипоманиакальные нозогенные реакции (n=4)

Клиническая картина нозогений данного типа представлена сочетанием патологически повышенного аффективного фона с ситуационно обусловленными (связанными с обстоятельствами онкологического заболевания) тревожными расстройствами.

В ряду проявлений гипомании выражена стойкая гиперактивность. При этом в поведении больных в целом сохраняется адекватная ситуации направленность — поиск передовых диагностических и лечебных центров, обращение к «лучшим» специалистам, выяснение у других пациенток эффективности того или иного метода послеоперационного лечения (препараты ХТ, ГТ, дозы и объем ЛТ и т. п.).

Тревожные расстройства определяются ипохондрическими опасениями прогрессирования онкологического заболевания и развития осложнений. Пациентки тщательно регистрируют малейшие признаки телесного неблагополучия, неукоснительно, не допуская малейших отклонений, выполняют все медицинские рекомендации. Вместе с тем отмечаются повышенная внушаемость, мнительность в отношении препаратов ХТ или ГТ с нарастанием тревоги вплоть до эпизодических нарушений сна и явлений тревожной ажитации по мере приближения сроков очередного курса консервативной терапии или хирургической операции (явления невроза ожидания). Так, очередному курсу ХТ или ЛТ предшествует поиск подробной информации о побочных эффектах, стойкие опасения по поводу неблагоприятных последствий лечения, связанных в первую очередь с токсическим влиянием противоопухолевого лечения на жизненно важные органы и (отчасти) с изменениями внешности (выпадение волос, дряблость кожи).

В преморбиде пациенток с данным типом нозогенной реакции преобладают признаки шизотипического расстройства личности. На протяжении всей жизни они обнаруживают определенные особенности поведения и личностно обусловленного реагирования, отражающие выраженный эмоциональный дефицит и явления нарастающего аутизма. Они слывут «странными», многие ведут замкнутый образ жизни [19]. Им присущи односторонний характер деятельности, узкая направленность интересов, преимущественно ограничивающихся профессиональной активностью [20]. Аффективность представлена явлениями стойкой гипертимии: монотонно приподнятый аффект с оттенком самодовольства, самоуверенности, элементами регрессивной синтонности, речевым напором с чертами монолога. В ряду проявлений гипертимии

выступают стеничность, повышенная работоспособность, настойчивость в осуществлении задуманного, а также оптимизм с устойчивостью к неблагоприятным событиям повседневной жизни. В соответствии с принятыми в официальных систематиках критериями у этого контингента больных перманентно сохраняется высокий уровень социальной адаптации. В специальных исследованиях подтверждаются данные об успешной профессиональной деятельности, устойчивых отношениях в браке, характерных для этих пациенток [21].

Еще одной отличительной особенностью, тесно сопряженной с шизотипическим расстройством личности, является наличие признаков гипонозогнозии. Сосредоточенные на профессиональной деятельности пациентки, как правило, легко переносят телесное недомогание, редко обращаются за медицинской помощью. С этим свойством, по-видимому, связан тот факт, что женщины именно с таким типом нозогении впервые попадают в поле зрения онкологов уже на отдаленных этапах онкологического заболевания (III—IV стадия рака при госпитализации). Вследствие игнорирования первых проявлений опухолевого поражения (аномальные выделения по типу белей, менструальные дисфункции, тяжесть внизу живота, склонность к запорам) пациентки откладывают обращение к врачу вплоть до развития тяжелых симптомов, значительно ограничивающих привычную активность либо угрожающих жизни (маточные кровотечения, затяжные задержки мочеиспускания или признаки кишечной непроходимости, обусловленной сдавливанием внутренних органов опухолью, и пр.). Однако необходимо подчеркнуть, что явления гипонозогнозии редуцируются после подтверждения диагноза злокачественного новообразования.

Тревожно-диссоциативные нозогенные реакции (n=4)

Клиническая картина данного типа нозогений представлена явлениями неглубокой соматизированной тревоги с полиморфной соматовегетативной и конверсионной симптоматикой в сочетании с признаками парциальной диссоциации.

В отличие от пациенток с тревожно-депрессивными реакциями (1-я группа) у больных с данным типом нозогении преобладают явления соматизированной тревоги, представленные изменчивыми по степени выраженности и топической проекции функциональными расстройствами, в том числе сердечно-сосудистые (сердцебиение, тахикардия, кардиалгии), бронхолегочные (симптомы гипервентиляции), гастроинтестинальные нарушения в сочетании с явлениями сенсорной гиперстезии и метеопатии.

В то же время в структуре тревожных опасений наблюдается определенное «смещение» с ос-

новной темы, связанной (как это свойственно тревожно-депрессивным нозогениям) с клиническим исходом онкологической патологии, на социальные последствия болезни. Пациентки с явной демонстративностью отрицают беспокойство по поводу утраты здоровья, трудоспособности, эффективности проводимой терапии и дальнейшего прогноза заболевания, определяя онкологическое заболевание как временную проблему со здоровьем. В их высказываниях собственно онкологическое заболевание выступает не как угроза жизни, а как досадная помеха, препятствующая выполнению привычных семейных обязанностей (утрата способности вести домашнее хозяйство, осуществлять уход за членами семьи и пр.), причина огорчений и дополнительных забот близких.

Ведущее положение в структуре тревожно-фобических проявлений занимают стойкие опасения возможного разрыва с супругом вследствие утраты способности к дальнейшему полноценному выполнению «женской» роли в социальном и половом контексте, наиболее отчетливо выраженные у пациенток относительно молодого возраста. В качестве наиболее актуальной темы во время психиатрического обследования они указывают проблему собственной сексуальной идентификации в связи с перенесенной гинекологической операцией, определяя себя как «неполноценную личность» («я теперь не женщина», «у меня все вырезали, кто я?»). Подобные опасения оказывают существенное влияние на модус поведения в семье. В отличие от больных с тревожно-депрессивными расстройствами, активность которых направлена на поиск поддержки, пациентки с тревожно-истерическими реакциями, напротив, стараются максимально отдалить разъяснения супругу природы своего заболевания и характера перенесенной операции. Значительную долю в структуре тревожных расстройств занимают навязчивые сомнения в правильности принятого ранее решения подвергнуться хирургическому вмешательству, несмотря на убедительную медицинскую информацию о высокой эффективности этого метода лечения. Следует отметить свойственную нозогении данного типа фиксацию на изменениях внешнего облика вследствие побочных эффектов послеоперационной ХТ и ЛТ, как косметических, так и общесоматических (явления ятрогенной астении), интерпретируемых пациентками в том же контексте социальной активности.

Диссоциативные расстройства выявляются с момента манифестации нозогении. В течение нескольких дней после сообщения о диагнозе ракового заболевания развиваются нарушения восприятия истерического типа с чувством нереальности происходящего, сомнениями вплоть до убежденности (на высоте состояния) в грубой диагно-

стической ошибке, ощущением, что медицинская информация относится к кому-то другому.

В дальнейшем по мере осознания факта онкологического заболевания диссоциативные расстройства редуцируются, но в парциальной форме сохраняются на всем протяжении нозогении. Наряду с указанным выше преуменьшением серьезности проблемы лечения и исхода заболевания, пациентки, несмотря на полную информированность, продолжают утверждать, что страдают «фоновым» или предраковым заболеванием (доброкачественной опухолью, эрозией, кистой яичника и т.п.), а все врачебные манипуляции направлены на профилактику и предупреждение развития злокачественной опухоли. При этом выражаемое в суждениях о болезни отрицание касается только отдельных аспектов рака, имеющих наиболее угрожающий жизни смысл. Полностью исключая в беседе возможность развития летального исхода и тяжелых инвалидизирующих осложнений, пациентки строят профессиональные и семейные планы, не предусматривающие необходимости в ближайшем и отдаленном будущем регулярного наблюдения у онкологов с периодическими повторными обследованиями и курсами ХТ и/или ЛТ.

Заключение

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод о преобладании в общей

клинической картине реактивных состояний, формирующихся у женщин при раке органов репродуктивной системы, нозогений тревожно-депрессивного круга (73%). В отличие от данных исследования нозогенных реакций у больных раком желудка [22] доля диссоциативных расстройств в нашем исследовании сводится к минимуму (13% против 67% соответственно) и представлены они в парциальной форме без снижения комплаентности в отношении терапии основного заболевания и игнорирования факта онкологической болезни, свойственного в большинстве случаев больным, страдающим раком желудка.

К особенностям нозогений у пациенток с раком органов репродуктивной системы можно отнести также отчетливую клиническую гетерогенность тревожно-депрессивных нозогенных реакций, обусловленную соучастием соматогенных факторов — послеоперационного «посткастрационного» синдрома и соматогенной астении. В отличие от нозогений у больных раком желудка, не обнаруживающих связи между психической патологией и соматогенным комплексом, пациентки с эндокринными и астеническими нарушениями склонны к углублению нозогенных аффективных и анксиозных расстройств за счет дополнительно-го соматогенного влияния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карсладзе А.И. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников. *Практ онкол* 2000;(4):14—8.
2. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг. *Практ онкол* 2002;3(3):156—65.
3. Survival of cancer patients in Europe: Eurocare 2 Study. IARC Sci Pulp Lyon, 1999. p. 151.
4. Гаевская М.В. Состояние онкоготовности. *Гомеопат фитотер* 1996;(1):48—9.
5. Гнездилов А.В. Психические изменения у онкологических больных. *Практ онкол* 2001;(1):5—13.
6. Andrykovski M., Pavlik E.J. Affective, cognitive and behavioral response to an abnormal ovarian cancer screening test result: a longitudinal case control study. *Abstracts of the 8th world congress of psycho-oncology* 2006;151:65.
7. Engel G.L. A psychological setting of somatic disease: the «giving up-given up complex». *Proc R Soc Med* 1967;60:553—5.
8. Gruenberg E.M. The social breakdown syndrome: some origins. *Am J Psychiatr* 1967;123:1481—9.
9. Boscaglia N., Clarke D.M. Sense of coherence as a protective factor for demoralization in women with a recent diagnosis of gynaecological cancer. *J Psych Oncol* 2007;(16):189—95.
10. Antonovsky A. Health, stress and coping. Jossey-Bass: San-Francisco, CA, 1979.
11. Manne S., Rubin S., Edelson M. et al. Coping and communication skills versus supportive therapy for women diagnosed with gynecologic cancer. *Abstracts of the 8th world congress of psycho-oncology* 2006;154:66.
12. Zucca A.C., Boyes A.W., Giris A. et al. Coping strategies in long-term cancer survivors. *Abstracts of the 8th world congress of psycho-oncology* 2006;235:98.
13. Corney R.H., Cowther M.E., Everett H. et al. Psychosexual dysfunction in women with gynaecological cancer following radical pelvic surgery. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100(1):73—8.
14. Латыпов А.С. Влияние полосных гинекологических операций на состояние нервно-психического статуса у женщин с раком. В кн.: Актуальные проблемы современной психиатрии и наркологии. Уфа, 1994. с. 112—5.
15. Grassi L., Sabato S., Marmai L. et al. Depressive and anxiety disorders among cancer patients: screening methods by using the distress thermometer compared to the ICD-10. *Abstracts of the 8th world congress of psycho-oncology* 2006;381:162.
16. Васянова В.В. Особенности психических нарушений у онкологических больных после гинекологических, урологических и проктологических операций. Дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1996.
17. Жислин С.Г. Роль возрастного и соматогенного фактора в возникновении и течении некоторых форм психозов. М., 1956.
18. Черенков В.Г. Клиническая онкология. М., 2005. с. 48—9.
19. Гончаров М.В. Эволюционная биология шизофрении (подходы к проблеме). Сообщение 1. Закономерность в дифференциации фенотипов спектра шизоидных аномалий (патологических и непатологических). *Рос психиатр журн* 1998;(3):31—7.
20. Абабков В. А., Перре М., Планшерел Б. Систематическое исследование семейного стресса и копинга. *Обзор психиатр мед психол им. В.М. Бехтерева* 1998;(2):4—8.
21. Гуревич М.О., Серейский М.Я. Учебник психиатрии. М., 1946.
22. Шафитуллин М.Р., Иванов С.В., Смулевич А.Б. Психические расстройства у больных раком желудка. В сб.: Материалы VII съезда научного общества гастроэнтерологов России. М., 2007.

ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ С ^{18}F -ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗОЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: МЕТОДИКА ОБСЛЕДОВАНИЯ ВСЕГО ТЕЛА

О.В. Мухортова¹, И.П. Асланиди¹, Л.А. Ашрафян², И.В. Шурупова¹,
Е.П. Деревянко¹, Т.А. Катунина¹, Д.Б. Алимардонов², А.В. Ульянова²

¹НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; ²ФГУ РНЦРР Росмедтехнологии, Москва

^{18}F -FLUORODEOXYGLUCOSE POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN CANCER PATIENTS: A WHOLE-BODY EXAMINATION PROCEDURE

O. A. Mukhortova¹, I.P. Aslanidi¹, L.A. Ashrafyan², I.V. Shurupova¹,
E.P. Derevyanko¹, T.A. Katunina¹, D.B. Alimardonov², A.V. Ulyanova²

¹A.N. Bakulev Research Center of Cardiovascular Surgery;

²Russian X-ray Radiology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

Positron emission tomography (PET) is one of the current techniques of molecular radionuclide imaging, which provides a qualitative and quantitative assessment of biochemical processes occurring in a living organism. The paper contains information on how to perform ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET for whole-body examination. It analyzes factors that influence the accuracy of obtained results, methods for PET image analysis, and reasons for possible diagnostic errors.

Key words: positron emission tomography, ^{18}F -fluorodeoxyglucose, oncology, procedure

В настоящее время идет период становления клинического применения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в онкологии. Все преимущества использования данного вида диагностики не могут быть реализованы без стандартизации методик обследования. Применение стандартных методик ПЭТ позволит проводить сравнительную оценку полученных результатов, гарантировать их воспроизводимость и диагностическую точность при рутинном использовании метода в клинических целях.

Публикация подготовлена на основе методических рекомендаций Онкологического [1] и Педиатрического [2] комитетов Европейской ассоциации ядерной медицины, консенсуса Американского национального института рака [3], а также 8-летнего применения ПЭТ в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, в течение которого обследовано около 5000 онкологических больных.

Показания к применению ПЭТ у онкологических больных:

- 1) диагностика злокачественных опухолей;
- 2) оценка распространенности онкологического процесса (определение стадии, рестадирование);
- 3) биохимический рецидив опухоли (увеличение уровня опухолевых маркеров при отсутствии других признаков рецидива);
- 4) дифференциальная диагностика рецидива или резидуальной активности опухоли

и изменений, индуцированных противоопухолевой терапией;

- 5) обследование больных с метастазами из неустановленного первичного очага;
- 6) выявление наиболее агрессивной части опухоли при планировании места выполнения биопсии;
- 7) оценка эффективности химио- и лучевого лечения (включая раннюю оценку ответа на начатую химиотерапию — ХТ);
- 8) планирование проведения лучевой терапии (ЛТ) [4].

Противопоказания и ограничения:

- 1) беременность — абсолютное противопоказание для выполнения всех лучевых диагностических и лечебных процедур [5];
- 2) кормление грудью — относительное противопоказание, должно быть прекращено не менее чем на 6 ч после введения ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (ФДГ) [1];
- 3) сахарный диабет (СД) или метаболический синдром — высокий уровень глюкозы в крови может препятствовать накоплению ^{18}F -ФДГ в опухоли за счет конкурентного ингибирования накопления Д-глюкозой. Концентрация глюкозы в крови в диапазоне нормальных значений (<6,6 ммоль/л или 120 мг/дл) не влияет на показатель полуколичественной оценки изображения SUV (Standard Uptake Value) [6]. У больных СД нарушается физиоло-

гическое распределение ^{18}F -ФДГ, что приводит к изменению интенсивности накопления препарата в патологическом очаге и снижению значения SUV. Большинство авторов считают, что при уровне глюкозы в крови $> 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) выполнять ПЭТ с ^{18}F -ФДГ не рекомендуется [7];

- 4) нарушение функции почек снижает качество изображения, поскольку вызывает увеличение фоновой активности.

Диагностическая точность ПЭТ определяется комплексом следующих факторов:

- 1) тип используемого диагностического оборудования и его состояние;
- 2) качество используемого радиофармпрепарата (РФП);
- 3) правильность подготовки пациента и соблюдение протокола исследования;
- 4) качество интерпретации полученного диагностического изображения.

Тип диагностического оборудования и контроль его состояния

ПЭТ-сканеры, используемые в настоящее время в клинических целях, имеют многокольцевую систему сборки детекторов с кристаллами германата висмута (BGO), ортосиликата лютеция (LSO) или гадолиния (GSO) с аксиальным полем видения от 15 до 20 см, работают в двух- (2D) и трехмерном (3D) режимах визуализации. Пространственное разрешение таких сканеров на фантоме не превышает 6–7 мм [8].

ПЭТ-сканирование может выполняться на специальных 2-детекторных γ -камерах, работающих в режиме детектирования совпадений. Диагностическая точность ПЭТ при использовании ПЭТ-сканеров с кольцевой системой сборки детекторов значительно выше, чем при выполнении аналогичных исследований на γ -камерах с опцией ПЭТ [9].

В последние годы быстро развивается новая гибридная технология ПЭТ—компьютерная томография (КТ). В ПЭТ-КТ-сканерах совмещены рентгеновский компьютерный (РКТ) и позитронно-эмиссионный томографы. Это дает возможность точного сопоставления физиологических и морфологических изменений, происходящих в организме больного [10].

Настройка ПЭТ-сканера включает: 1) полную настройку кольца детекторов — выполняется в случае появления артефактов на синограммах или замены электроники, продолжается около 7 ч; 2) нормализацию — процедура обеспечивает адекватную коррекцию эффективности работы кристаллов детекторов сканера, выполняется ежемесячно, продолжается 4–7 ч; 3) ежедневный контроль качества (DQC):

необходим при реконструкции изображения для проведения коррекции аттенуации (искажение эмиссионных данных за счет рассеивания и поглощения излучения окружающими тканями), гарантирует отсутствие плавающих дефектов в работе детекторов, продолжается около 40 мин и выполняется ежедневно. Результаты DQC до 2–2,5% свидетельствуют о стабильной работе сканера. При DQC $> 2,5\%$ точности полуколичественной оценки изображения не гарантируется, требуется повторное выполнение нормализации [10].

Производство и контроль качества ^{18}F -ФДГ

Производство позитрон-излучающих РФП включает 3 основных этапа: наработку позитрон-излучающего изотопа, синтез на его основе РФП (введение изотопа в биологически активную молекулу) и контроль качества полученного РФП.

С учетом того, что синтез ^{18}F -ФДГ осуществляется в день обследования в каждом ПЭТ-центре (срок годности препарата — 8 ч с момента приготовления), качество приготовленного препарата имеет важное значение. Для контроля качества РФП используются: тонкослойная радиохроматография, высокоэффективные жидкостная и газовая хроматографии, потенциометрия. Оценивают следующие параметры: подлинность по радионуклиду и действующему веществу, кислотность, объемную активность, радиохимическую чистоту, содержание натрия хлорида и нерадиоактивных химических примесей, стерильность и апиrogenность. Контролируемые параметры, их допустимые уровни и реальные значения, измеренные в готовом препарате, фиксируются в аналитическом паспорте, составляемом после каждого синтеза РФП [12].

Подготовка пациента к исследованию и протокол выполнения ПЭТ

При беседе с пациентом врач должен зафиксировать всю информацию, которая может повлиять на результаты ПЭТ: уточнить время последнего приема пищи; наличие СД или транзиторного повышения сахара крови в анамнезе; рост и массу тела пациента; результаты других диагностических исследований; предшествующие хирургические вмешательства и другие инвазивные процедуры, проведенное лечение и сроки его завершения; прием медикаментов, влияющих на распределение ^{18}F -ФДГ (гемостимулирующая, кортикостероидная, нефротоксичная терапия); наличие воспалительных (инфекции, абсцессы, туберкулез) или доброкачественных заболеваний, характеризующихся высокой клеточной пролиферацией (фиброзная дисплазия, саркоидоз и т.д.)

Для уменьшения накопления препарата в мышцах за сутки до исследования следует избегать физических нагрузок. Наилучшие условия визуализации злокачественных опухолей создаются при легкой гипогликемии, достигаемой голоданием в течение 4–6 ч перед введением РФП и водной нагрузкой. Голодание способствует повышенному захвату глюкозы клетками, а гидратация с одновременной дегидратацией ускоряет выведение препарата из нормальных тканей с мочой [13, 14].

^{18}F -ФДГ вводится натощак, не ранее чем после 6-часового голодания. Для достижения адекватной гидратации и дегидратации пациенту рекомендуется обильное питье (500–1000 мл воды в зависимости от массы тела) и, при отсутствии противопоказаний, внутривенно вводится 20–40 мг фуросемида (непосредственно до или после введения ^{18}F -ФДГ).

При необходимости четкой визуализации структур таза больному предварительно устанавливается уретральный катетер с последующим введением в мочевого пузыря физиологического раствора для обеспечения вымывания ^{18}F -ФДГ из мочевого пузыря. В рутинной практике катеризация мочевого пузыря используется редко, так как это является дополнительным стрессорным фактором для пациента и увеличивает риск инфицирования мочевыделительной системы.

Релаксация — один из факторов, влияющих на качество диагностического изображения при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. Для уменьшения накопления ^{18}F -ФДГ в буром жире, мышцах полости рта, шеи и грудной клетки перед введением РФП пациентам рекомендуется находиться в тихом теплом помещении в удобной позе и избегать речевой активности. Период релаксации должен продолжаться до начала сканирования.

Пациентам с выраженным болевым синдромом, а также детям для обеспечения полноценной релаксации и возможности иммобилизации в ходе сканирования показано введение обезболивающих и/или седативных препаратов. Вопрос о времени и способе их введения решается индивидуально. Пациентам астенической конституции, детям и подросткам для уменьшения накопления препарата в буром жире за 60–90 мин до введения ^{18}F -ФДГ при отсутствии противопоказаний рекомендовано пероральное назначение пропанолаола из расчета 1 мг/кг, максимум 40 мг [15].

У всех пациентов перед введением ^{18}F -ФДГ определяется уровень глюкозы в крови, который не должен превышать 6,6 ммоль/л (<120 мг/дл). При уровне глюкозы > 11,1 ммоль/л (>200 мг/дл)

исследование должно быть перенесено на другой день. При выполнении ПЭТ с ^{18}F -ФДГ больным с гипергликемией использование инсулина с целью понижения уровня глюкозы крови запрещается [16].

Особенности подготовки больных СД

Пациентов с СД обязательно информируют о вероятности получения ложноотрицательных результатов ПЭТ. При предварительной записи на исследование больной предупреждается о необходимости соблюдения строгой диеты и регулярного использования гипогликемических препаратов для стабилизации уровня глюкозы в крови перед исследованием.

Пациентам, принимающим пероральные гипогликемические препараты, исследования назначаются в первую очередь утром после ночного голодания. Прием пищи и гипогликемических препаратов разрешается только после завершения сканирования. У больных СД выполнение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ считается обоснованным при уровне глюкозы в крови в диапазоне от 8,3 до 11,1 ммоль/л (150–200 мг/дл) [3].

Исследования о выполнении ПЭТ с ^{18}F -ФДГ при инсулинозависимом СД единичны [17]. В нашем центре вопросы о целесообразности выполнения ПЭТ и правилах подготовки к исследованию больных, применяющих инсулин, решаются индивидуально в зависимости от цели исследования, гистологического типа опухоли, ее размера и локализации, степени компенсации СД, дозировок и видов используемых инсулиновых препаратов, тучности пациента и т.д. Больным с инсулинозависимым СД утром в день исследования вводится 1/2 утренней дозы инсулина и разрешается легкий безуглеводный завтрак, время которого определяется из расчета минимального 4-часового периода голодания перед введением ^{18}F -ФДГ.

Уровень вводимой активности зависит от диагностических целей, используемого диагностического оборудования и регламентируется нормативными документами [5, 18]. Для получения качественного изображения на ПЭТ-сканере с кристаллами типа ВГО в режиме записи 2D при ПЭТ всего тела вводимая активность определяется из расчета 5–7 МБк на 1 кг массы тела пациента. Уровни вводимых активностей для взрослых находятся в диапазоне от 300 до 555 (в среднем 370) МБк. Эффективная доза, полученная пациентом, определяется из расчета 0,019 мЗв на 1 МБк [19], что составляет от 5,7 до 10,5 (в среднем 7) мЗв. При записи данных в 3D-режиме уровень вводимой активности снижается по сравнению с 2D-режимом на 25–40% [20].

Уровни вводимых активностей и лучевые нагрузки для детей определяются с учетом коэффициентов в зависимости от массы тела и используемого режима сбора данных — 2D или 3D (табл. 1, 2). В соответствии с последними рекомендациями Комитета по дозиметрии и Педиатрического комитета Европейской ассоциации ядерной медицины минимальная вводимая активность ^{18}F -ФДГ составляет 26 МБк для 2D-режима и 14 МБк — для режима 3D (для младенцев с массой тела до 3 кг) [2]. Стремление к использованию низких активностей (менее 70 МБк) не должно приводить к потере диагностической информации.

Максимальной лучевой нагрузке при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ подвергается мочевого пузырь. Для уменьшения лучевой нагрузки пациентам рекомендуется обильное питье и частое опорожнение мочевого пузыря в течение 6—8 ч после исследования.

^{18}F -ФДГ вводится внутривенно через предварительно установленный катетер с последующим добавлением 10—15 мл физиологического раствора. В случае экстравазального введения препарата ^{18}F -ФДГ может накопиться в региональных лимфоузлах путем реадсорбции из межтканевого пространства. Для исключения сомнительных или ложноположительных результатов препарат следует вводить в контралатеральную по отношению к очагу поражения конечность. Считается, что оптимальным местом введения препарата является поверхностная вена тыла стопы. Детям для уменьшения стресса при проведении исследования целесообразно обеспечивать внутривенный доступ заранее.

Необходимо точно регистрировать время введения РФП и введенную активность (определяется как разница между измеренными на дозкалибраторе активностями: уровнем активности в шприце до введения пациенту и остаточной активностью в шприце после введения). Эти данные используются при последующем анализе изображения полуколичественным методом.

Непосредственно перед началом сканирования для обеспечения комфортного состояния пациенту следует опорожнить мочевого пузырь. В большинстве случаев сканирование начинается через 60—90 мин после введения ^{18}F -ФДГ — время, необходимое для адекватного распределения препарата в организме. Однако в зависимости от целей исследования и гистологического типа опухоли продолжительность накопления РФП (интервал времени от момента введения препарата до начала сканирования) может увеличиваться [21]. Время накопления РФП также

является одним из факторов, влияющих на значение SUV, и его необходимо фиксировать в протоколе и точно соблюдать при повторном исследовании [22].

Сканирование. Стандартом выполнения ПЭТ для онкологических больных является об-

Таблица 1. Рекомендуемые уровни вводимой активности для 2D- и 3D-режимов при выполнении ПЭТ всего тела с ^{18}F -ФДГ

Масса тела, кг	Активность, МБк	
	2D	3D
3	26	14
4	30	16
6	44	24
8	55	30
10	70	38
12	81	44
14	92	50
16	104	56
18	115	62
20	126	68
22	137	74
24	148	80
26	159	86
28	167	90
30	178	96
32	189	102
34	200	108
36	207	112
38	218	118
40	229	124
42	237	128
44	248	134
46	259	140
48	267	144
50	277	150
52—54	292	158
56—58	311	168
60—62	329	178
64—66	348	188
68	363	196

следование по протоколу исследования всего тела (whole body). Протокол включает обследование от мочки уха до верхней трети бедра. Необоснованное сокращение объема обследования может привести к потере важной диагностической информации — как известно, ПЭТ позволяет выявлять очаги заболевания, которые не манифестируются клинически и не могут быть обнаружены с помощью других методов диагностики [23, 24]. В определенных клинических ситуациях в протокол может быть включен головной мозг (при обследовании больных раком легкого, меланомой кожи), нижние конечности (у больных с меланомой кожи, саркомами). При оценке эффективности лечения оптимальным является выполнение ПЭТ-исследований до и после лечения на одном и том же сканере. Точное повторение протокола первоначального ПЭТ-исследования (уровень вводимой активности, время накопления препарата, направление сканирования — от головы к ногам или наоборот, режим сбора данных, параметры реконструкции изображения) позволяет повысить диагностическую точность метода при сравнении полуколичественных показателей SUV первичного и повторного исследований [25].

Сканирование выполняется в положении пациента лежа на спине и опущенными или поднятыми руками и продолжается 50–70 мин. Аксиальное поле видения большинства ПЭТ-сканеров составляет 15–20 см, поэтому для получения изображения всего тела требуется от 5 до 7 перемещений стола сканера относительно гентри. Изображение всего тела достигается за счет объединения последовательных статических изображений отдельных его частей. При этом длина каждого отдельного изображения несколько меньше аксиального поля видения сканера, что исключает появление краевых дефектов изображения при его реконструкции.

Сканирование состоит из эмиссионного и трансмиссионного сканов. Последовательность и режимы протоколов сканирования различны и зависят от технических параметров ис-

пользуемой аппаратуры. Время сбора данных для эмиссионного скана определяется введенной активностью и массой тела пациента. При исследовании всего тела в 2D-режиме оно составляет 5–10, в 3D-режиме — 3–8 мин. Трансмиссия обеспечивает коррекцию эмиссионных данных на поглощение и рассеивание излучения (attenuation) окружающими тканями. Для получения трансмиссионного скана в большинстве сканеров используются вращающиеся стержневые источники германия-68. Длительность трансмиссионного сканирования определяется активностью трансмиссионных источников и составляет около 1/3 продолжительности эмиссионного скана. Выполнение коррекции аттенуации является обязательным при использовании количественного или полуколичественного анализа диагностического изображения, проводится автоматически при сопоставлении параметров последнего DQC- и трансмиссионного сканов каждого пациента для каждого положения стола сканера.

Для реконструкции изображения всего тела в настоящее время применяют итерационный алгоритм OSEM [26]. Параметры OSEM (число итераций и подмножеств) подбирают индивидуально для каждого сканера. Все реконструированные аксиальные изображения реориентируются по корональным и сагиттальным осям, количество и толщина которых определяются целями диагностики.

Анализ изображения

Для интерпретации ПЭТ-изображения с ^{18}F -ФДГ используются 3 основных метода: визуальная (качественная), полуколичественная и количественная оценки.

Визуальный анализ изображения осуществляется по всем 3 проекциям, направлен на выявление очагов или зон патологического накопления ^{18}F -ФДГ (гипер- или аметаболизма) и основан на сравнении интенсивности накопления препарата в патологическом очаге и окружающих тканях. Недостатком метода является субъективизм в интерпретации данных. Применяется как в качестве самостоятельного способа анализа изображения, так и в комплексе с другими методами, особенно в случаях повторного выполнения ПЭТ для оценки эффективности проведенного лечения [3].

Полуколичественный метод анализа изображения используется для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных изменений, а также для оценки эффективности лечения при повторном выполнении ПЭТ. При анализе изображения всего тела наиболее распространенным полуколичественным показателем служит стандартизированное значение на-

Таблица 2. Коэффициенты для расчета эффективных доз облучения пациентов при проведении ПЭТ-исследований ^{18}F -ФДГ

Показатель	Эффективная доза, мЗв/1 МБк
Взрослые	0,019
Дети, возраст, годы:	
15	0,025
10	0,036
5	0,05
1	0,095

копления — SUV. Величина SUV в патологическом очаге отражает интенсивность накопления препарата в выбранной области интереса, зависит от уровня введенной активности и объема, в котором распределена данная активность. Существует несколько методов расчета SUV — в зависимости от массы тела пациента, площади поверхности его тела или от так называемой массы сухого тела (последние 2 метода являются наиболее точными) [27].

На значение SUV существенно влияют такие факторы, как уровень глюкозы в крови при введении ^{18}F -ФДГ, продолжительность накопления препарата от момента его введения до времени сканирования выбранной области интереса, протокол сканирования, алгоритм реконструкции изображения, точность выбора и очерчивания области интереса. Кроме того, уровень SUV зависит от фоновой активности. В связи с этим считается целесообразным подсчет SUV в референтном органе или ткани. Сравнение уровней SUV в референтном органе и патологическом очаге при первичном и последующем сканированиях, а также точное воспроизведение всех вышеперечисленных параметров позволяет корректно оценить динамику SUV в области интереса при оценке эффективности терапии [3].

При выборе области интереса необходимо учитывать: интенсивность накопления препарата, возможность отграничения патологического очага от прилежащих структур, гетерогенность структуры очага. Область интереса для расчета SUV выбирается на аксиальном срезе изображения, для ее выделения используется любой из существующих способов (ручной, автоматический по заданному пороговому значению накопления и т.д.) [28]. Важно, чтобы выбранный метод выделения области интереса применялся стандартно у всех пациентов и точно воспроизводился при последующих исследованиях. Оценке подлежат все значения SUV (максимальное, среднее, минимальное), а также объем области интереса, так как каждый из этих показателей может оказать влияние на определение динамики метаболических изменений в патологическом очаге [29].

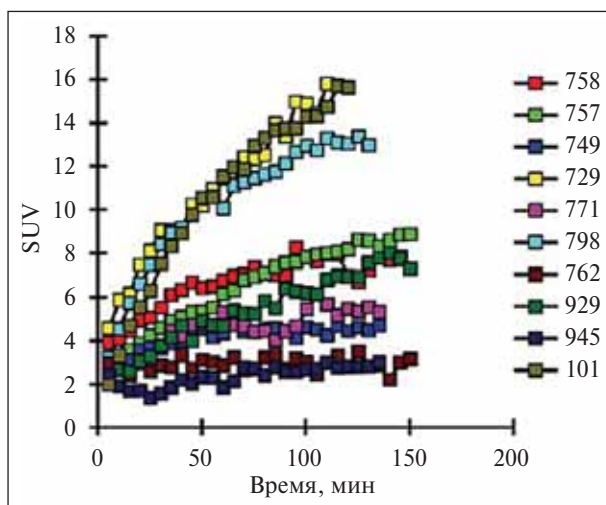
Количественный метод анализа изображения дает возможность получения абсолютных значений концентрации ^{18}F -ФДГ в выбранных областях интереса в определенные моменты времени. Метод требует выполнения ПЭТ в динамическом режиме записи информации, серийного забора образцов артериальной крови, применяется только в научных целях [30].

Результаты исследований с использованием количественного анализа изображения дока-

зали, что накопление препарата в опухоли, ее метастазах и нормальных тканях — это динамические процессы, имеющие пики и плато, наступающие в различные временные промежутки после внутривенного введения ^{18}F -ФДГ [31]. Кинетика накопления ^{18}F -ФДГ зависит от комплекса известных (указанных выше) и неизученных факторов. При исследовании больных с однотипными опухолями оказалось, что время максимального накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли (или время появления плато на кривых активность/время) существенно отличалось у различных пациентов. В большинстве случаев оно превышало 60 и 90 мин, т.е. временной интервал, признанный оптимальным для начала сканирования при ПЭТ-исследовании всего тела с ^{18}F -ФДГ. На рисунке отражена зависимость значения SUV от времени, прошедшего после введения ^{18}F -ФДГ [32]. Представленные кривые свидетельствуют о том, что при выполнении исследования через 60—90 мин после введения РФП в большинстве случаев анализируется патологический очаг в момент времени, когда накопление препарата в нем продолжает увеличиваться. Другие исследования показали, что значение SUV может существенно изменяться даже в течение 10—15 мин [21, 22]. Знание этих фактов еще раз подчеркивает необходимость точного повторения первичного протокола ПЭТ у каждого конкретного больного при последующих исследованиях с соблюдением временных интервалов сканирования определенных областей интереса.

Критерии интерпретации изображения

При оценке ПЭТ-изображения должны учитываться следующие моменты: история болезни пациента; проводимое лечение; предпо-



Кривые активность—время, полученные у 10 пациентов с солитарными образованиями легких. В проекции патологических очагов в легких определены значения SUV

лагаемая информативность ПЭТ в конкретной клинической ситуации; протокол сканирования; физиологическое распределения ^{18}F -ФДГ в организме; определение локализации патологических очагов накопления ^{18}F -ФДГ в соответствии с данными методов структурной визуализации; интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в патологических очагах; полуколичественная оценка патологических очагов; корреляция выявленных изменений с клинико-лабораторными данными, результатами других методов диагностики.

Ложноотрицательные результаты могут быть обусловлены: 1) небольшим размером патологического образования (с учетом разрешающей способности сканера) [33]; 2) низким уровнем метаболизма ^{18}F -ФДГ в определенных гистологических типах опухолей [34]; 3) использованием лекарственных средств, снижающих интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в опухоли (кортикостероиды, химиопрепараты); 4) применение препаратов, увеличивающих интенсивность накопления ^{18}F -ФДГ в костном мозге, селезенке (гемостимулирующая терапия); 5) высоким уровнем глюкозы в крови во время исследования [35]; 6) наличием смежных с опухолью областей активного физиологического накопления ^{18}F -ФДГ (бурый жир, желудок, кишечник, лимфоидное кольцо Вальдейера) или посттерапевтических изменений, маскирующих накопление препарата в опухоли (постлучевой фиброз, послеоперационное воспаление) [36].

Ложноположительные результаты могут быть обусловлены: 1) артефактами изображения (преимущественно при анализе изображения без коррекции аттенуации) [37]; 2) особенностями физиологического накопления ^{18}F -ФДГ (в яичниках у женщин репродуктивного возраста, в кишечнике, буром жире, фрагментарное накопление препарата в миокарде, мышцах шейно-надключичных областей, мочеточниках, местах физиологических сужений пищевода); 3) особенностями физиологического накопления препарата у детей (в тимусе, зонах роста в костях) [38]; 4) изменениями, связанными с проводимым лечением (накопление препарата в областях постлучевого фиброза, в кишечнике после ХТ, диффузно повышенное накопление препарата в тимусе после ХТ или в костном мозге и селезенке после гемостимулирующей терапии); 5) наличием сопутствующих инфекционных и воспалительных заболеваний (абсцесс, туберкулез, саркоидоз, активный гранулематоз, тиреоидит) [39].

При планировании проведения ПЭТ необходимо принимать во внимание целый ряд фак-

торов: целесообразность ее выполнения на определенном этапе лечения, вид проведенного лечения и его объем, в случае обследования на этапе лечения — сроки продолжения лечения, гистологический тип опухоли, локализацию опухолевого процесса и его распространенность, наличие клинически манифестированных осложнений лечения, затрудняющих интерпретацию результатов ПЭТ (пневмония, воспалительные изменения в области интереса — постлучевые, послеоперационные) [40].

Общепринятыми являются следующие сроки выполнения ПЭТ: не ранее чем через 2 нед после окончания курса ХТ (с учетом сроков проведения последующего лечения указанный срок целесообразно продлевать до 4 нед) и не ранее чем через 3 мес после завершения ЛТ. После оперативного лечения сроки выполнения ПЭТ зависят от объема хирургического вмешательства (после осуществления полостных операций — не ранее чем через 3 мес) [41, 42].

В заключении врача следует фиксировать всю информацию о выполненном исследовании: 1) вид исследования, дата выполнения, введенный РФП, активность, место введения РФП, лучевая нагрузка, подготовка пациента (введение диуретиков, седативных средств и т.д.), уровень глюкозы перед введением ^{18}F -ФДГ, цель проведения ПЭТ; 2) процедура выполнения ПЭТ (продолжительность накопления РФП, тип сканера, режим сканирования, протяженность сканирования); 3) результаты исследования — анатомическая локализация выявленных изменений, интенсивность накопления в них ^{18}F -ФДГ (при необходимости с указанием значений SUV); 4) сопоставление результатов ПЭТ с данными имеющихся методов диагностики или предшествующими ПЭТ исследованиями; 5) в резюме, по возможности, следует давать четкую интерпретацию доброкачественного или злокачественного генеза выявленных изменений, указывать факторы, которые могут ограничить возможности метода в конкретной клинической ситуации, при необходимости следует рекомендовать проведение дополнительных исследований или динамическое ПЭТ-наблюдение [1].

В настоящее время очевидно, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ играет важную роль в обследовании онкологических больных. В последние годы метод стал широко использоваться для сокращения или интенсификации предварительно запланированного специфического лечения. Стандартизация методики выполнения исследования обеспечивает высокую точность ПЭТ при рутинном использовании.

ЛИТЕРАТУРА

- Bombardieri E., Aktolun C., Baum R.P. et al. FDG-PET procedure guidelines for tumor imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2003;30(12):115—24.
- Stauss J., Franzius C., Pfluger T. et al. Guidelines for ^{18}F -FDG-PET and PET-CT imaging in paediatric oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2008;35(8):1581—8.
- Shankar L.K., Hoffman J.M., Bacharach S. et al. Consensus recommendations for the use of ^{18}F -FDG-PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J Nucl Med* 2006;47(6):1059—66.
- Delbeke D. Oncological applications of FDG-PET imaging. *J Nucl Med* 1999;40:1706—15.
- Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99), СП 2.6.1.799—99. М.: Минздрав России, 2000.
- Wahl R.L., Henry C.A., Ethier S.P. Serum glucose: effects on tumor and normal tissue accumulation of 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in rodents with mammary carcinoma. *Radiology* 1992;183:643—7.
- Thie J.A., Smith G.T., Hubner K.F. 2-Deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-positron emission tomography sensitivity to serum glucose: a survey and diagnostic applications. *Mol Imag Biol* 2005;7:361—8.
- Buringer T. PET instrumentation: what are the limits? *Semin Nucl Med* 1998;28:247—67.
- Patton J.A., Turkington T.G. Coincidence imaging with a dual-head scintillation camera. *J Nucl Med* 1999;40(3):432—41.
- Eil P.J., von Schulthess G.K. PET/CT a new road map. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2002;29:719—20.
- Buchert R., Bohuslavizki K.H., Mester J. et al. Quality assurance in PET: evaluation of the clinical relevance of detector defects. *J Nucl Med* 1999;40:1657—65.
- Fludeoxyglucose (^{18}F) Injection 01/2002:1325. *Eur Pharmacop* 2002;4:2316—9.
- Margery J., Bonaerdel G., Vaylet F. et al. New dietary guidelines before FDG-PET, or how to simply improve validity. *Rev Pneumol Clin* 2002;58:359.
- Moran J.K., Lee B.K., Blafox M.D. Optimization of urinary FDG excretion during PET imaging. *J Nucl Med* 1999;40:1352—7.
- S'berlund V., Larsson S.A., Jacobsson H. Reduction of FDG uptake in brown adipose tissue in clinical patients by a single dose of propranolol. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2007;34:1018—22.
- Lindholm P., Minn H., Leskinen-Kallio S. et al. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer — a PET study. *J Nucl Med* 1993;34:1—6.
- Zhao S., Kuge Y., Tsukamoto E. et al. Effects of insulin and glucose loading on FDG uptake in experimental malignant tumours and inflammatory lesions. *Eur J Nucl Med* 2001;28:730—5.
- Нормы радиационной безопасности (НРБ-99), СП 2.6.1.758—99. М.: Минздрав России, 1999.
- ICRP 80 - radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. *Annals of the ICRP volume 28/3 (ICRP)*. Elsevier Science, 2000.
- Lartzien C., Comtat C., Kinahan P.E. et al. Optimization of injected dose based on noise equivalent count rates for 2- and 3-dimensional whole body PET. *Nucl Med* 2002;43:1268—78.
- Thie J.A., Hubner K.F., Smith G.T. Optimizing imaging time for improved performance in oncology PET studies. *Mol Imag Biol* 2002;4:238—44.
- Beaulieu S., Kinahan P., Tseng J. et al. SUV varies with time after injection in (18)F-FDG-PET of breast cancer: characterization and method to adjust for time differences. *J Nucl Med* 2003;44:1044—50.
- Bombardieri E., Crippa F. The increasing impact of PET in the diagnostic work-up of cancer patients. *Nucl Med Annual*. Philadelphia: Lippincott, 2002. p. 75—121.
- Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Ширяев С.В. и др. Позитронно-эмиссионная томография при раке молочной железы. *Анн хир* 2005;(2):38—43.
- Weber W.A., Ziegler S.I., Thodtmann R. et al. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG-PET. *J Nucl Med* 1999;40:1771—7.
- Ramos C.D., Erdi Y., Gonen M. et al. FDG-PET standardized uptake values in normal anatomical structures using iterative reconstruction segmented attenuation correction and filtered backprojection. *Eur J Nucl Med* 2001;28:155—64.
- Sugawara Y., Zasadny K.R., Neuhoff A.W., Wahl R.L. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. *Radiology* 1999;213:521—5.
- Boellaard R., Krak N.C., Hoekstra O.S., Lammertsma A.A. Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study. *J Nucl Med* 2004;45:1519—27.
- Stahl A., Ott K., Schwaiger M., Weber W.A. Comparison of different SUV-based methods for monitoring cytotoxic therapy with FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2004;31:1471—8.
- Sundaram S.K., Freedman N.M., Carrasquillo J.A. et al. Simplified kinetic analysis of tumor ^{18}F -FDG uptake: a dynamic approach. *J Nucl Med* 2004;45:1328—33.
- Graham M.M., Peterson L.M., Hayward R.M. Comparison of simplified quantitative analyses of FDG uptake. *J Nucl Med Biol* 2000;27:647—55.
- Lowe V.J., Delong D.M., Hoffman J.M., Coleman R.E. Optimum scanning protocol for FDG-PET evaluation of pulmonary malignancy. *J Nucl Med* 1995;36:883—7.
- Chen C.H., Muzie R.F., Nelson A.D. Jr. et al. Simultaneous recovery of size and radioactivity concentration of small spheroids with PET data. *J Nucl Med* 1999;40:118—30.
- Faulhaber P.F., Mehta L., Echt E.A. et al. Perfecting the practice of FDG-PET: Pitfalls and artifacts 149-214. *Nucl Med Annual L.M. Freeman Ed.* Lippincott Philadelphia, 2002.
- Diederichs C.G., Staib L., Glatting G. et al. FDG-PET: elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate of pancreatic malignancies. *J Nucl Med* 1998;39:1030—3.
- Engel H., Steinert H., Buck A. et al. Whole-body PET: physiologic and artifactual fluorodeoxyglucose accumulations. *J Nucl Med* 1996;37:441—6.
- Bleckmann C.B., Dose J., Bohuslavizki K.H. et al. Effect of attenuation correction on lesion detectability in FDG-PET of breast cancer. *J Nucl Med* 1999;40:2021—4.
- Cook G.J., Maisey M.N., Fogelman I. Normal variants, artefacts and interpretative pitfalls in PET imaging with 18-fluoro-2-deoxyglucose and carbon-11 methionine. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1363—78.
- Stumpe K.D.M., Dazzi H., Schaffner A. et al. Infaction imaging using whole-body FDG-PET. *Eur J Nucl Med* 2000;27:822—32.
- Spaepen K., Stroobants S., Dupont P. et al. ^{18}F -FDG-PET monitoring of tumour response to chemotherapy: does ^{18}F -FDG uptake correlated with the viable tumour cell fraction? *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2003;30:682—8.
- Castellucci P., Zinzani P., Nanni C. et al. ^{18}F -FDG-PET early after radiotherapy in lymphoma patients. *Cancer Biother Radiopharm* 2004;19:606—12.
- Avril N.E., Weber W.A. Monitoring response to treatment in patients utilizing PET. *Radiol Clin North Am* 2005;43:189—204.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО
СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: ОБЗОР

Л.Е. Комарова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

CURRENT ASPECTS OF CYTOLOGICAL SCREENING FOR CANCER OF THE CERVIX UTERI: A REVIEW

L.E. Komarova

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

More than 500,000 cases of cervix uteri cancer are annually registered in the world. Almost half die within the first year due to its late diagnosis. In this connection, the early diagnosis of cancer is a challenge today.

Key words: cancer of the cervix uteri, risk group, human papillomavirus, screening

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. По данным ВОЗ, несмотря на успехи профилактических мероприятий, ежегодно в мире данная форма рака диагностируется более чем у 500 000 женщин, при этом почти половина больных умирает в течение первого года в связи с поздней диагностикой заболевания [1]. На долю РШМ ежегодно приходится около 10% всех зарегистрированных случаев рака в мире [2].

Риск заболеть РШМ выше в развивающихся странах и занимает 2-е ранговое место по сравнению с экономически развитыми странами, в которых данной форме рака отводится лишь 5-е место [3]. В Российской Федерации в 2006 г. было зарегистрировано 13 268 новых случаев РШМ и заболеваемость составила 12,7 на 100 000 женского населения. За период с 2001 по 2006 г. общий прирост заболеваемости РШМ достиг 8,9% [3]. Начиная с 1993 г. и по 2002 г. во многих странах сложилась неблагоприятная тенденция роста заболеваемости РШМ у женщин в возрастной группе до 29 лет. За период 1993—2002 гг. в России прирост показателя заболеваемости у молодых женщин составил 150%, а уровень заболеваемости в возрастной группе старше 60 лет снизился на 21% [4]. По данным J. Ferlay и соавт. [5], в 2000 г. в странах Европы РШМ занимал 2-е место после рака молочной железы в возрастной группе женщин от 15 до 44 лет. В Великобритании, по данным 2003 г., пик развития инвазивного РШМ приходился на возрастную группу женщин от 30 до 44 лет, а пик возникновения цервикальной карциномы *in situ* — на возрастную группу от 20 до 34 лет. Так, в возрастной группе от 25 до 29 лет инвазивным РШМ заболели чуть более 100 женщин, а карцинома *in situ* выявлена у 5000. У женщин 30—36 лет РШМ был диагностирован у 250 пациенток, а карцинома *in situ* — приблизительно у 4600 [6]. В США в период с 1996 по 2004 г. в результате скрининга показатель заболеваемости РШМ и смертности от этого заболева-

ния среди всех этнических групп населения снижался на 3,7% ежегодно [7], и большинство опухолевых образований в настоящее время выявляется на преинвазивной стадии. Следует отметить, что за последние 20 лет у молодых белых женщин вырос показатель заболеваемости аденокарциномой шейки матки *in situ*, но это не привело к снижению частоты случаев развития инвазивных аденокарцином [8, 9]. Рост показателей заболеваемости аденокарциномой шейки матки у афроамериканских женщин происходит параллельно с увеличением их возраста, что свидетельствует либо о неэффективности скрининга, либо об иной этиологии заболевания [8]. В Дании увеличение охвата населения организованным цитологическим скринингом в период с 1943 по 2002 г. способствовало существенному снижению заболеваемости плоскоклеточной карциномой в возрастной группе старше 30 лет и инвазивной аденокарциномой — у женщин старше 40 лет. Однако скрининг не был столь эффективен для возрастной группы пациенток 20—29 лет и не повлиял на снижение заболеваемости плоскоклеточной карциномой шейки матки и аденокарциномой [10]. В России показатели заболеваемости и смертности при РШМ не имели существенных отличий в 2004 и 2006 гг. Так, заболеваемость в 2004 г. составила 12 на 100 000, в 2006 г. — 12,7, а показатели смертности не претерпели изменений — 5,1 на 100 000 женского населения [3]. Приведенные данные по России несколько выше при сравнении с данными США: 2002 г. — заболеваемость 8,7 на 100 000 (все расы), смертность — 2,5 [11].

За последние несколько десятилетий проведено множество эпидемиологических исследований, связанных с изучением факторов риска возникновения РШМ. Среди основных этиологических факторов развития РШМ и предраковых изменений эпителия шейки матки различной степени тяжести основными являются вирусы папилломы человека (ВПЧ), а точнее — отдельные его ти-

пы, которые рассматриваются как высокоонкогенные [12, 13]. Среди других факторов риска отмечают раннее начало половой жизни, большое число половых партнеров и курение. Является ли курение независимым фактором развития инвазивного РШМ, утверждать совсем непросто, так как существующая строгая корреляция между курением и воздействием онкогенных ВПЧ усложняет решение задачи о независимой роли курения в процессе канцерогенеза шейки матки. В исследовании A.S. Карен и соавт. [14] изучали содержание вещества континин (cotinine) в образцах сывороток 588 женщин с развившимся инвазивным РШМ. Континин является биологическим маркером воздействия табака. Одновременно анализировали наличие антител к ВПЧ 16-го и 18-го типов, герпес-вирусу 2-го типа и *Chlamydia trachomatis*. Курение ассоциировано с риском возникновения плоскоклеточной карциномы шейки матки у женщин с ВПЧ 16-го и/или 18-го типа — серопозитивных злостных курильщиц (отношение рисков — ОР 2,6, 95% доверительный интервал 1,7—4,3). Авторы подтверждают мысль о том, что курение является независимым фактором риска развития РШМ у женщин, инфицированных онкогенными ВПЧ. Таким образом, обращается внимание на важность профилактических мероприятий по предотвращению возникновения РШМ у женщин, подвергающих себя воздействию табака [14]. Р.Е. Castle и соавт. [15] установили, что у женщин, выкуривающих одну или несколько пачек сигарет в день, в 4 раза больше вероятность возникновения онкологической патологии шейки матки по сравнению с некурящими. В работах бразильских ученых подчеркивается, что курение сигарет строго ассоциируется с развитием высокой степени злокачественности цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) среди курильщиц, риск возникновения которой нарастает параллельно продолжительности курения. Показатели распространенности ВПЧ высокого риска были существенно выше в группе курящих женщин по сравнению с некурящими. Степень тяжести интраэпителиальных поражений зависит от 2 основополагающих факторов риска: присутствия типов ВПЧ высокого риска и курения сигарет на данном этапе. Скорее всего в своем воздействии на организм женщины эти факторы тесно взаимосвязаны, что говорит о вероятности их синергического воздействия среди курящих женщин [16]. По результатам ряда исследований A.L. Coker и соавт. [17] сделали вывод о том, что пассивное курение в значительной степени ассоциируется ($p < 0,05$) с возникновением плоскоклеточного интраэпителиального образования высокой степени злокачественности (ОР 2,2) и низкодифференцированным плоскоклеточным интраэпителиальным образованием (ОР 1,4). Активное

и, возможно, пассивное курение могут играть роль важных ко-факторов в развитии интраэпителиальных неоплазий высокой степени злокачественности у ВПЧ-положительных женщин высокого риска. ВПЧ являются причиной развития многих заболеваний, включая рак и/или предопухолевые образования шейки матки, влагалища, вульвы, ануса и полового члена у мужчин, а также генитальные кондиломы [18].

РШМ — это форма злокачественных новообразований, для выявления которой существует система профилактических осмотров. Заболевание широко распространено и является важной проблемой здравоохранения, но при этом имеет распознаваемую преклиническую фазу, длительный период развития, возможности для дальнейшей верификации диагноза и современные методы эффективного лечения. Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого роста на момент установления диагноза. В России в 2006 г. высокие показатели запущенности РШМ отмечены в 38,9% случаев [3]. В 2006 г. в результате проведения профилактических осмотров населения РШМ был обнаружен в 28,3% наблюдений от числа вновь выявленных больных, а на стадии *in situ* — только в 16,7% [3]. Для сравнения: в Англии в 2003 г. было зафиксировано > 20 000 случаев карциномы *in situ*, что приблизительно в 10 раз превышает число диагностированных инвазивных форм РШМ [6]. Анализ показателей активной выявляемости злокачественных новообразований и особенно визуальных локализаций в большинстве случаев свидетельствует о полном отсутствии современных профилактических и скрининговых программ для всех категорий здорового населения. Всестороннее изучение проблемы ранней диагностики РШМ, проводившееся во многих научных центрах мира, подтвердило точку зрения о необходимости совершенствования методов профилактики и развития скрининговых программ. На протяжении более 50 лет основным способом борьбы с новообразованиями шейки матки являлся и продолжает оставаться цитологический скрининг женского населения. Тем не менее скрининговые программы по профилактике РШМ не совсем оправдали надежды на полномасштабное снижение заболеваемости от данной патологии [19]. Существующая стратегия профилактики РШМ в основном ориентирована на скрининг без учета различных факторов риска. В соответствии с данными пресс-релиза ВОЗ (1996) РШМ относится к заболеваниям, передаваемым половым путем [20]. Внедрение в практику цитологического скрининга современных методов выявления ВПЧ свидетельствует о более глубоком понимании проблемы профилактики РШМ [21].

РШМ — это одно из немногих онкологических заболеваний, развитие которого можно предупредить путем выявления предраковых состояний цервикального эпителия на ранних стадиях. Цитологический скрининг РШМ следует рассматривать как мероприятие, направленное на первичную профилактику рака, т.е. профилактическое. Сегодня в мире накоплен огромный опыт проведения программ цитологического скрининга, показывающий, что внедрение цитологического скрининга позволило радикально снизить заболеваемость РШМ.

Один из главных вопросов цитологического скрининга — периодичность его проведения — тесно связан с проблемой охвата женского населения мероприятиями скрининга. Продуманное соотношение параметров периодичности и охвата населения определяет не только научно-практический успех, но и произведенные финансовые затраты, т.е. стоимость—эффективность программы. При условии реализации цитологического скрининга на постоянной основе прерывается патогенетическая цепочка предрак — рак, в результате чего можно достичь значительного снижения показателей заболеваемости РШМ. Цитологический скрининг прежде всего является профилактическим, а не диагностическим мероприятием по отношению к РШМ. Цитология дает возможность выявить те изменения эпителия шейки матки (дисплазия, преинвазивная карцинома), которые на 3—5 лет и более предшествуют развитию РШМ.

В США внедренный в практику цитологический тест (Pap smear), разработанный Papanicolaou (1940), способствовал уменьшению заболеваемости РШМ в последующие 50 лет на 75% [22]. В России в период с 1980 по 1992 г. была также отмечена устойчивая тенденция к снижению заболеваемости РШМ, составившая 37,1% [23]. Относительная защита цитологического мазка зависит от времени с момента взятия последнего отрицательного мазка и числа мазков, она остается высокой в течение 3 лет, а затем ослабевает. Наличие ≥ 3 отрицательных мазков дает наибольшую защиту [24, 25].

Во многих европейских странах удалось достичь высоких показателей охвата населения, но нигде не было получено 100% охвата населения цитологическим скринингом (см. таблицу) [26].

Цитологический скрининг эффективен для той части женщин, которая регулярно принимает в нем участие. При проведении скрининга встречаются ограничения, связанные с чувствительностью и специфичностью используемых методов [27]. Так, цитологический скрининг менее эффективен при выявлении аденокарциномы шейки матки, которая составляет 10% всех случаев цервикального рака [28, 29]. Это объясняется тем, что аденокарцинома локализуется выше по ходу цервикального канала и методами скрининга данную форму рака трудно охватить. Эффективность скрининга для РШМ в настоящее время достигла плато, о чем свидетельствует тот факт, что 40 женщин ежедневно умирают от данной формы рака [5]. Несмотря на ряд научных успехов в изучении механизмов канцерогенеза, разработке методов ранней диагностики, проведении профилактических мероприятий, РШМ остается одной из важнейших проблем онкологии.

Революционным вкладом в решение проблемы возникновения РШМ явилось открытие Н. Zur Hausen [30], идентифицировавшего ДНК папилломы человека в тканях РШМ. Авторами открытия было доказано, что ВПЧ высокого риска — 16-го и 18-го типов является этиологическим фактором развития ЦИН 1—3-го типа (CIN 1—3) и РШМ. Папилломавирусная инфекция гениталий служит этиологическим фактором ежегодного возникновения 0,5 млн новых случаев РШМ во всем мире. Значимость открытия этиологической роли ВПЧ в развитии неопластических изменений нельзя не оценить. Знание непосредственной причины процесса трансформации явилось толчком к поиску возможности вакцинации от данной группы вирусов.

Географическая распространенность РШМ варьирует и зависит от таких факторов, как соци-

Эффективность цитологического скрининга РШМ в странах Западной Европы

Страна	Возраст участниц скрининга	Интервал между раундами скрининга (годы)	Пациентки, регулярно принимавшие участие в скрининге, %	Смертность на 100 000 (0—65+)	Заболеваемость
Финляндия	30—60	5	93	1,8	4,3
Великобритания	20—64	3—5	83	3,1	8,3
Швеция	23—60	3—5	83	3,1	8,2
Бельгия	25—64	3	58	3,4	9,4
Нидерланды	30—60	5	77	2,3	7,3
Дания	23—59	3	75	5,0	12,6

ально-экономические условия в отдельно взятой стране, степень развития здравоохранения, образовательный ценз, организация программ скрининга. Согласно накопленным эпидемиологическим сведениям, встречаемость ВПЧ в здоровых популяциях в различных этногеографических регионах имеет определенные отличия. Большинство исследователей отмечают разнообразие типов папилломавирусов, выявленных в каждой отдельно взятой популяции [31]. Во всем мире можно выделить 15 наиболее часто встречающихся высокоонкогенных типов папиллом человека: 16, 18, 45, 31, 33, 52, 35, 59, 56, 39, 51, 73, 68 и 66. Наиболее высокая частота развития ВПЧ 16-го типа обнаружена в Северной Африке, 18-го — в Южной Азии, 31-го — в Центральной и Южной Америке [32]. В странах Европы ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов ассоциируют с возникновением в 75% случаев генитальных образований и приблизительно в 50% наблюдений развитие ВПЧ-ассоциированных новообразований шейки матки связывают с ВПЧ 6-го и 11-го типов [5]. Установлено, что серотипы 16 и 18 в совокупности определяют в 71% случаев РШМ в мире [32]. Инфекция ВПЧ имеет широкое распространение и у подавляющего числа женщин проходит транзитивно. Иногда у инфицированных женщин возникают дисплазии шейки матки, которые чаще регрессируют и только 1% их переходит в рак [33]. Персистенция вируса с длительной активной экспрессией вирусных онкогенов обуславливает развитие многостадийного процесса, результатом которого являются генетические и эпигенетические нарушения клеток эпителия шейки матки, что приводит к опухолевой прогрессии [33—35]. Молекулярно-биологические исследования служат прямыми методами выявления ВПЧ-инфекции и обладают значительно более высокой чувствительностью при сравнении с цитологическим исследованием. Наиболее высокую чувствительность имеет метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), при котором теоретическим пределом распознавания является 1 геномная копия на 100 000 клеток [36]. Стараниями ученых разработана ПЦР-тест-система, с помощью которой можно проверить биологический материал одновременно на наличие 14 типов ВПЧ. Такая система получила название «мультипраймерной» [37]. Этиологическая роль папилломавирусной инфекции в развитии РШМ подтверждена международными исследованиями, включающими анализ ПЦР в 1000 образцах тканей инвазивных карцином шейки матки, полученных из 22 стран. По результатам Лионского агентства (IARC, 2004), в 98% случаев возникновения РШМ в мире отмечено всего 13 типов ВПЧ. Наиболее онкогенными являются вирусы 16-го и 18-го типов, встречающиеся в 67—93% случаев развития РШМ. Типы 6

и 11 ответственны за возникновение 80—90% генитальных кондилов [18, 38]. Ежегодно в странах Европы выявляется около 250 000 новых случаев генитальных кондилов, и 65% из них встречаются у женщин моложе 25 лет [39, 40]. По данным эпидемиологических исследований, развитие значительного большинства опухолевых образований шейки матки обусловлено типами ВПЧ высокого риска, но до 15% случаев цервикальных раков имеют отрицательные результаты тестирования на наличие ВПЧ. Это дает основание предполагать, что незначительное число опухолей, как правило, более агрессивных, могут возникать без участия данной группы вирусов [41].

После открытия причинно-следственной связи между онкогенными штаммами ВПЧ и развитием РШМ возникла потребность в новых подходах к разработке эффективных мероприятий по предупреждению возникновения данной патологии и борьбе с ней.

Как же на современном этапе должна строиться защита женского населения от предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки? Прежде всего это повышение эффективности программ скрининга, что напрямую связывают с увеличением охвата женского населения периодическими обследованиями, и активная иммунизация против ВПЧ-инфекции для предупреждения процесса инфицирования и развития предраковых изменений различной степени тяжести и РШМ. Клинические испытания противовирусной вакцины по предотвращению РШМ и кондилом продемонстрировали хорошие результаты и не наблюдавшуюся ранее в истории вакцинации эффективность против инфекционных генитальных заболеваний [19]. Вакцинация, направленная на предотвращение развития ВПЧ-инфекций, вызывающих цервикальный рак (ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов), открывает новые возможности снижения заболеваемости и смертности от данной формы рака, а также от других заболеваний, вызванных этой же группой вирусов, но по поводу которых программы скрининга не проводятся. Вакцинация против папилломавирусной инфекции человека обеспечивает первую линию защиты (первичная профилактика) от РШМ и предопухолевых заболеваний. Скрининг является второй линией защиты (вторичная профилактика), которая способствует раннему обнаружению предопухолевой патологии шейки матки, вызванной типами ВПЧ. Необходимо подчеркнуть, что вакцина является только профилактическим, а не терапевтическим препаратом, поэтому наиболее эффективной считается вакцинация девочек до начала половой жизни. Антивирусная защита значительно выше у подростков до 16 лет. В настоящее время имеется специфическая таргетная вакцина Gardasil против 4 ти-

пов ВПЧ, действующих на здоровье человека, разработанная в компании «Merck & Co». Вакцина относится к классу генно-инженерных, состоит из смеси в определенных долях вирусоподобных частиц типов 6, 11, 16 и 18, имеющих сходство с натуральными вирусами, но не обладающих патогенными свойствами. Иммунной системой организма они воспринимаются как натуральные вирусы, и в контакте с иммунной системой начинает формироваться иммунный ответ. Длительность защиты, по имеющимся данным, составляет не менее 5 лет, но уже доказано, что при этом образуются клетки иммунологической памяти [42]. В идеале следует вакцинировать людей до момента их контакта с вирусом и желательно добиваться широкого охвата населения вакцинацией. В настоящее время рекомендуется обязательная вакцинация девочек от 9 до 12 лет. Что касается мальчиков, то пока нет твердой установки о необходимости вакцинации, но в отдельных странах рекомендовано включить вакцину в календари иммунопрофилактики [43]. Вакцина показала 100% эффективность в ЦИН1, развитие которой имеет отношение к вирусам ВПЧ 6, 11, 16 и 18. Кроме того, вакцина оказывает клиническое действие на снижение предопухолевых образований влагалища [43]. Однако женщины в возрасте от 16 до 26 лет, имеющие доказательства инфицированности одним или более из 4 типов ВПЧ, могут надеяться на высокий уровень защиты против остальных типов вирусов ВПЧ, вызывающих развитие неоплазий. Было проведено исследование, в которое вошли 5388 женщин в возрасте от 16 до 24 лет, протестированные с помощью ПЦР и серологически на присутствие 4 типов ВПЧ. Из числа включенных в исследование 27% женщин были позитивны, по крайней мере, к одному типу ВПЧ, и только 0,15% — ко всем 4 типам (6, 11, 16 и 18) [44].

К сожалению, самый распространенный метод диагностики патологии шейки матки — Пап-мазок — не совсем совершенен. По результатам метаанализа в среднем чувствительность Пап-теста при определении интраэпителиальной неоплазии или инвазивного РШМ составляет 51%, а данные по специфичности метода варьировали от 86 до

100% [45, 46]. Еще одним слабым звеном в цитологическом скрининге является высокая доля ложноотрицательных мазков, что в большинстве случаев можно объяснить субъективностью оценки специалистов при описании мазка [45]. Роль и значимость цитологического метода в скрининге РШМ, безусловно, сохраняется, но выявить все случаи предраковых изменений шейки матки не всегда удастся. По данным L. Kotaniemi-Talonen и соавт. [47], первичный скрининг на ВПЧ с цитологической составляющей позволяет диагностировать большее число интраэпителиальных неоплазий по сравнению с традиционным скринингом. В значительном числе случаев выявлены дисплазии средней степени тяжести, что свидетельствует о наличии проблемы гипердиагностики, так как в большинстве случаев данный вид дисплазий регрессирует. По данным S. Kulasingam и соавт. [48], тестирование на ВПЧ обладает более высокой чувствительностью, но более низкой специфичностью по сравнению с цитологическим скринингом. В отдельных случаях, например, при значительных интервалах между раундами скрининга или случайным скринингом, альтернативой может стать тестирование или скрининг на ДНК ВПЧ. Это вполне оправданный шаг и особенно для женщин репродуктивного возраста. Один «дважды отрицательный» результат на Пап-тест и на ДНК ВПЧ указывает на высокую прогностическую гарантию против риска развития в будущем ЦИН 3 по сравнению с тремя последовательно повторяющимися отрицательными результатами Пап-теста. Такие данные позволяют сделать перерыв между раундами скрининга на 3 года и больше для этой группы женщин с минимальным риском [49]. В настоящее время перспективность цитологического скрининга рассматривается в неразрывном союзе с тестом на ДНК ВПЧ, а в дальнейшем предполагается проведение тестирования на ДНК ВПЧ в группе женщин с отрицательными результатами цитологического метода [50]. В обозримом будущем цитологический скрининг РШМ по-прежнему будет играть ведущую роль даже с учетом новой эры профилактической вакцинации против ВПЧ [51].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence. Worldwide. IARC Cancer Base No5. Version 2.0. Lyon, France: IARC Press, 2004.
2. Parkin D.M., Bray F.I., Devesa S.S. Cancer burden in the year. The global picture. Eur J Cancer 2000;37(8):4—66.
3. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вестн РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина 2008;2(19):прил 1.
4. Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2004.
5. Ferlay J., Bray F., Pisani P. et al. Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, IARC Cancer Base No 5, Version 1.0. Lyon, France: IARC press, 2001.
6. UK National office of Statistics: <http://www.statistics.gov.uk/Statbase/isdata.set.asp?vink=9096-last> accessed on 01.05.06
7. US Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 2004 Mortality. Atlanta (GA): department of Health and Human Services, Centers Control and Prevention, and National Cancer Institute, 2007.

8. Wang S.S., Sherman M.E., Hildesheim A. et al. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976–2000. *Cancer* 2004;100(5):1035–44.
9. Sherman N.E., Wang S.S., Carreon J. et al. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Relation to incidence and survival. *Cancer* 2005;103(6):1258–64.
10. Kyndi M., Frederiksen K., Kruger K. Cervical cancer incidence in Denmark over six decades (1943–2002). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(1):106–11.
11. National Cancer Institute United States Cancer Statistic: 2002 Incidence and Mortality.
12. Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000;19:1–5.
13. Walboomers J.M.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12–9.
14. Kapeu A.S., Luostarinen T., Jellum E. et al. Is smoking an independent risk factor for invasive cervical cancer? A Nested Case-Control Study within Nordic Biobanks.
15. Castlehttp P.E.://www.imaginis.Com/cervical-cancer/news/news2.09.03.asp
16. Roteli-Martins C.M., Panetta K., Alves V.A. et al. Cigarette smoking and high-risk HPV DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in young Brazilian women. *Act Obstet Gynecol Scandinav* 1998;77(6):678.
17. Coker A.L., Bond S.M., Williams A. et al. Active and passive smoking, high-risk human papillomaviruses and cervical neoplasia. *Cancer Detect Prev* 2002;26(2):121–8.
18. Wieland U., Pfister H. Papillomavirus in human pathology. Epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. In *Human Papilloma Virus: A clinical atlas*. Gross, Barrasso eds. Ulstein Mosby, 1997. p. 1–18.
19. Monsonogo J. Prevention of cervical cancer (II): Prophylactic HPV vaccination, current knowledge, practical procedures and new issues. *Press Med* 2007;36(7–8):1150–1.
20. WHO. Press Release, 1996; 47.
21. Baay M.F., Verhoeven V., Avonts D. et al. Risk factors for cervical cancer development: what do women think? *Sex Health* 2004;1:145–9.
22. Castle P. Cervical cancer: epidemiology and prevention. NCI summer curriculum in cancer prevention. July 2 through 27, 2007 Module 4-Screening and Early Detection.
23. Аксель Е.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения России и стран СНГ в 1992 г. М., 1994.
24. Pettersson F., Naslund I., Walker B. Evaluation of the effect of papanicolaou screening in Sweden: record linkage between a central screening registry and the national cancer registry. Screening for cancer of the uterine cervix. IARC Scient Public 1986;(76):91–105.
25. Macgregor J.E., Moss S., Parkin D.M. et al. Cervical cancer screening in North-East Scotland. Screening for cancer of the uterine cervix. IARC Scient Publicat 1986;(76):25–36.
26. Quinn M., Babb P., Jone J. et al. Effect of screening on incidence and mortality from cancer of cervix in England: Evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999;318:904–8.
27. Mc Croy D.C., Matchar D.B., Bastian L. et al. Evaluation of cervical cytology, evidence report (technology assessment No5) Prepared by Duke University Contract No.290-97-0014 AHCPR Publications No.299-EO101, 1999.
28. Renshaw A.A., Mody D.R., Lozano R.L. et al. Detection of adenocarcinoma in situ of the cervix in Papanicolaou tests. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:153–7.
29. Bray F., Carstensen B., Moller H. et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarc Prev* 2005;14:2191–9.
30. Zur Hausen H. Papillomavirus and cancer from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2(5):342–50.
31. Richardson H., Pintos J., Franco E. et al. Determinants of low-risk and high-risk cervical human papillomavirus infections in Montreal University students. *Sex Transm Dis* 2000;27:79–86.
32. Молчанов Д. Вирус папилломы человека и рак шейки матки: уникальная взаимосвязь и вызов современной медицине. *Здор Укр* 2007;(1):3.
33. Баджиева Б.А. Генетическая нестабильность и аллельный полиморфизм у больных с дисплазиями и раком шейки матки, вызванными персистенцией ДНК вируса папилломы человека. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
34. Мазуренко Н.Н. Роль вирусов папиллом в канцерогенезе рака шейки матки. *Совр онкол* 2003;5(1):7–10.
35. Киселев Ф.Л. Вирус-ассоциированные опухоли человека: рак шейки матки и вирусы папиллом. *Биохимия* 2000;65:79–91.
36. Ponten J., Adami H.O., Bergstrom R. et al. Strategies for global control of cervical cancer. *Int J Cancer* 1995;60(1):1–26.
37. Минкина О. Цитология против рака. 9 мес 2005;(8).
38. Judson P.L., Habermann E.B., Baxter N.N. et al. Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006;107:1018–22.
39. Sexually transmitted infections quarterly report. Anogenital warts and HPV infection in England and Wales. *CDR week* 2001;11(35).
40. Source: Health Protection Agency: http://www.hpa.org.uk/infections/topics_a_z/hiv_and_sti/epidemiology/sisludest05.htm
41. Cox J.T. Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1995;9(1):1–37.
42. Olsson S.E., Villa L., Costa R. et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 5/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25(26):4931–9.
43. Gardasil. Summary of Product characteristics. Human papillomavirus & related genital diseases. Questions & Answers, 2007. p. 57.
44. Garland S.M., Wheeler C.M., Peterz G. et al. Quadrivalent vaccine against Human Papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl Med* 2007;1928–43.
45. Myers E.R., McGrory D.C., Subramanian S. et al. Setting the target for a better cervical screening test: characteristics of a cost-effective test for cervical neoplasia screening. *Obstet Gynecol* 2000;96(5 Pt 1):645–52.
46. Nanda K., Mc Grory D.C., Myers E.R. et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systemic review. *Ann Intern Med* 2000;132(10):810–9.
47. Kotaniemi-Talonen L., Anttila A., Malila N. et al. Screening with primary human papillomavirus test does not increase detection of cervical cancer and intraepithelial neoplasia 3. *Eur J Cancer* 2008;Jan 7 (Epub ahead of print)
48. Kulasingam S.L., Hughes J.P., Kiviat N.B. et al. Evaluation if human papillomavirus in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA* 2002;288 (14):1749–57.
49. Lörincz A.T. Screening for cervical cancer: new alternatives and research. *Salud Pulica Mex* 2003;45(Suppl 3):5376–87.
50. Naucleer P., Ryd W., Tornberg S. et al. Efficacy of HPV DNA testig with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):88–99.
51. Syrjänen K. New Concepts on risk factors of HPV and novel screening strategies for cervical cancer precursors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29(3): 205–21.



РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МОЧЕТОЧНИКОВ В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

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

ФГУ РНЦРР, Москва

RADIONUCLIDE DIAGNOSIS OF THE FUNCTIONAL STATUS OF THE URETERS IN CERVICAL CANCER PATIENTS RECEIVING COMBINATION TREATMENT

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

Russian Radiology and Nuclear Medicine Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

Researches of the capabilities of radionuclide diagnosis are one of the most important trends in modern medical science and practice, especially in the area of dynamic renal scintigraphy. This technique proved to be safe and highly informative when used in oncogynecology to evaluate defects of renal drainage. However, failure to make an objective evaluation of ureteral patency reduces significantly the capabilities of the technique in patients after small pelvis surgery and radiotherapy. The study issues presented in this article are devoted to this particular problem. The authors have developed an original procedure for evaluating renal drainage disorders during dynamic renal scintigraphy. The specific visual and digital parameters which characterize both normal and obstructed urine outflow in the supravescical segment are given. Criteria for serious disorders in urine derivation from the kidneys through the ureters are defined. Risk factors for urine outflow disorders are identified in cervical cancer patients who receive various treatments.

Key words: radionuclide diagnosis, dynamic nephroscintigraphy, ureter, cancer of the cervix uteri

Рак шейки матки (РШМ) — одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, занимающая 5-е место в структуре всех злокачественных новообразований (6,4%) и 2-е место после рака тела матки среди онкологической патологии у женщин. Анализ эпидемиологических данных показывает, что заболеваемость среди женщин репродуктивного возраста увеличивается, III—IV стадии у них диагностируются в 38,9% случаев (III стадия — 28,8%, IV — 10,1%) [1, 2].

В 5—29% наблюдений развитие опухолевого процесса сопровождается такими патологическими изменениями со стороны органов мочевого пути, как гидронефроз, стриктура и фиброз мочеточников [3—9]. Тем не менее используемые для диагностики этих осложнений рентгеноконтрастные методы и ультразвукография позволяют определять нарушения уродинамики в мочеточниках лишь при выраженной дилатации мочевого пути [10—12].

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

Опыт применения радионуклидных методов исследования уродинамики продемонстрировал их минимальную инвазивность, физиологич-

ность, низкую лучевую нагрузку, отсутствие побочных реакций при введении радиофармпрепарата (РФП) [13—17]. Однако методика определения скорости транзита РФП по мочеточникам до сих пор не разработана.

Цель исследования — изучение возможности раннего выявления нарушений оттока мочи по мочеточникам у больных РШМ радионуклидным методом.

Материалы и методы

Для реализации поставленной задачи нами обследованы 55 больных РШМ. Средний возраст женщин составил 51 год (от 25 до 74 лет). Все пациентки разделены на 3 группы в зависимости от проводимого лечения:

- 1-я группа — контрольная, в нее вошли 13 женщин, перенесших только хирургическое лечение, у которых в процессе обследования не выявлено патологии мочевого пути;
- 2-я группа — 7 пациенток, перенесших только сочетанную лучевую терапию (ЛТ);
- 3-я группа — 35 больных, которым проводился комбинированный или комплексный метод лечения, из них комбинированный — 12, комплексный — 15, химиолучевая терапия — 8 пациенткам.

Распределение больных по стадиям было следующим: РШМ *in situ* — у 4 женщин, стадия T1a—T1b — у 17, T2a—T2b — у 24, T3 — у 9, T4 — у 1 пациентки. Срок наблюдения за данными группами после проведенного лечения составил 6 мес.

Во всех случаях диагноз подтвержден путем гистологического исследования.

Всем больным проводилась стандартная динамическая нефросцинтиграфия с определением показателей секреторной и выделительной функций почек. В качестве метки использовался препарат ^{99m}Tc -МАГЗ Технемаг (производитель ООО «Диамед»), активностью 120 МБк, эффективная доза облучения 0,4 мЗв. Исследование выполняли в течение 20 мин в задней проекции, в положении лежа, с использованием матрицы 64×64 и длительностью кадра 1 мин. Все исследования осуществлялись на γ -камере Миллениум-МПР фирмы «Дженерал Электрик» (США). Помимо обработки полученных изображений по стандартной методике, оценивали скорость транзита РФП по мочеточникам по разработанной нами методике — путем расчета разницы интегралов под кривыми активность—время на входе и выходе из мочеточников. Данная разница интегралов отражала изменения транспорта мочи по мочеточнику (рис. 1).

В каждой группе больных прослежена взаимосвязь данных радионуклидного метода исследования с клинической картиной заболевания, лабораторными данными, результатами ультразвукового исследования (УЗИ) и динамической нефросцинтиграфии.

Результаты и обсуждение

Среди женщин 1-й группы структура выявленной патологии была следующей: преинвазивный РШМ — 30,8% ($n=4$), РШМ стадии Ia — 61,5% ($n=8$), Ib1 — 7,8% ($n=1$). У 11 (84,6%) пациенток по клинико-лабораторным данным, в клиническом анализе мочи изменений не выявлено, у 2 (15,4%) — определялись асимптоматическая лейкоцитурия и протеинурия. В послеоперационном периоде изменения в анализе мочи зафиксированы также в 15,4% наблюдений.

У всех женщин, по данным ультразвунографии мочевыводящих путей, расширения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) как до, так и после хирургического лечения не отмечено.

По данным динамической нефросцинтиграфии, до лечения степень нарушений выделительной функции была различной. Так, в 53,8% случаев функция почек была не нарушена, у 46,1% пациенток она носила умеренный характер. В этой группе больных период полувыведения ($T_{1/2}$) из почек составил от 14 до 20 (в среднем $17 \pm 1,5$) мин. У 15,4% пациенток имели место нарушения средней степени выраженности — период $T_{1/2}$ у них составил 20 мин. Только у 1 женщины зарегистрированы выраженные нарушения, период $T_{1/2}$ — свыше 20 мин. После операции в 7 (53,8%) наблюдениях нарушения выделительной функции почек отсутствовали, в 38,5% случаев они характеризовались умеренной и средней степенью тяже-

сти, выраженные нарушения отмечены у 1 пациентки. В контрольной группе больных достоверных показателей нарушения почечной уродинамики не выявлено. Таким образом, обнаруженные при проведении радионуклидного исследования нарушения внутрипочечного оттока не имели прямой связи с состоянием деривации мочи по мочеточникам.

При исследовании скорости транзита РФП по мочеточникам до хирургического лечения в 46,1% случаев значение интеграла под кривой за 20 мин составило от +4000 до -12 000 импульсов, среднее значение -4000 ± 8000 . У 53,9% пациенток отмечены только отрицательные значения интеграла, которые находились в пределах от -1000 до -14 010 импульсов, среднее значение составило -7505 ± 6505 импульсов. Схожая картина наблюдалась у больных после проведенного лечения: так, значение интеграла за 20 мин находилось в пределах от +4000 до -11 100 импульсов, что в среднем составило -3555 ± 7550 импульсов в 46,1% случаев. В 53,9% наблюдений значения интеграла находились в отрицательной области, от -1000 до -14 000 импульсов, среднее значение составило -7500 ± 6500 импульсов (рис. 2).

Таким образом, у женщин с неизменным оттоком мочи показатель среднего значения интеграла под кривой над мочеточником не превышал 4000 импульсов, что позволило считать полученное значение условной нормой.

Во 2-й группе больных диагностирован РШМ стадии Ib2 — опухоль шейки матки размером > 4 см ($n=3$), Ib — опухоль распространялась на тело матки ($n=2$), IIb — опухоль распространялась до стенок таза и сопровождалось гидронефро-

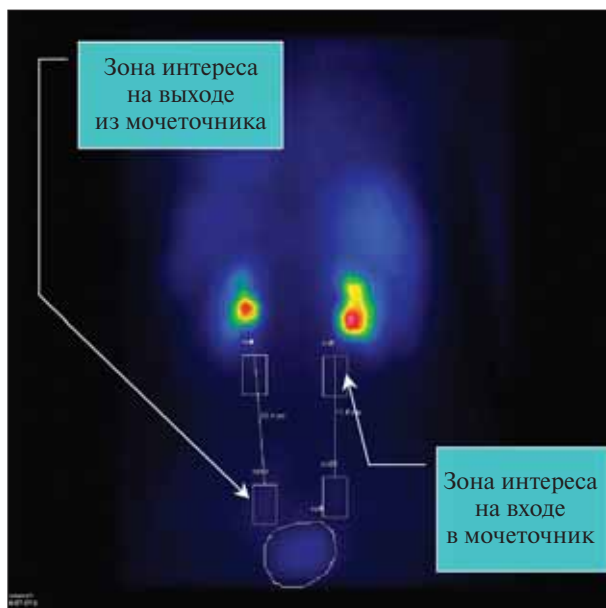


Рис. 1. Методика исследования транзита РФП по мочеточникам

зом ($n=2$). У всех пациенток после проведения ЛТ отмечены регрессия опухоли и инфильтрация параметрия, а также улучшение оттока мочи в суправезикальном сегменте на стороне поражения.

При клинко-лабораторном обследовании в данной группе у 28,6% больных с расширением ЧЛС в общем анализе мочи определялись лейкоцитурия и гематурия без клинических проявлений, в биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня креатинина до 180 мкмоль/л и мочевины до 13 ммоль/л. После проведенного лечения у тех же женщин зафиксировано снижение уровня креатинина до 135 мкмоль/л и мочевины — до 9 ммоль/л.

По данным ультрасонографии, у 28,6% ($n=2$) пациенток до лечения выявлены расширение ЧЛС до 22 мм и верхней трети мочеточника — до 8 мм, а также истончение паренхимы почки на стороне инфильтрации параметрия, в то время как у 71,4% ($n=5$) — расширения ЧЛС и истончения паренхимы, а также инфильтрации параметральной клетчатки не обнаружено. После лечения у 2 больных с IIIb стадией наблюдались регрессия инфильтрации параметрия и незначительное уменьшение расширения ЧЛС до 18 мм, верхней трети мочеточника — до 6 мм, в остальных случаях со стороны мочевыводящих путей изменений не зарегистрировано.

При анализе результатов динамической нефросцинтиграфии у всех женщин выявлены нару-

шения выделительной функции почек различной степени тяжести. Так, до лечения в 2 (28,6%) случаях они носили умеренный характер, обусловленный преходящей задержкой радиоиндикатора из ЧЛС. В 1 (14%) наблюдении имели место нарушения средней выраженности, выделение РФП за 20 мин составило 35%. Выраженные нарушения выделительной функции зарегистрированы у 4 (57,4%) женщин. После проведения ЛТ в 3 (42,8%) наблюдениях отмечены нарушения средней степени, а у 4 (57,2%) пациенток — выраженные нарушения выделительной функции почек. Таким образом, по данным динамической нефросцинтиграфии, нами не обнаружено зависимости тяжести нарушения выделительной функции почек от состояния оттока мочи по мочеточникам.

По данным сцинтиграфии мочеточников, у больных с распространением опухоли до стенок таза и наличием гидронефроза (28,6%) до лечения на стороне инфильтрации параметрия и на стороне расширения ЧЛС определялись положительные значения интеграла под результирующей кривой, которые находились в пределах от +9250 до +3840 импульсов, среднее значение составило $+5995 \pm 3255$ импульсов за 20 мин, в то время как значения интеграла на контралатеральном мочеточнике были отрицательными — в среднем -7500 ± 6500 импульсов за 20 мин (рис. 3). После проведения ЛТ отмечено улучшение транзита по мочеточникам на стороне поражения у женщин

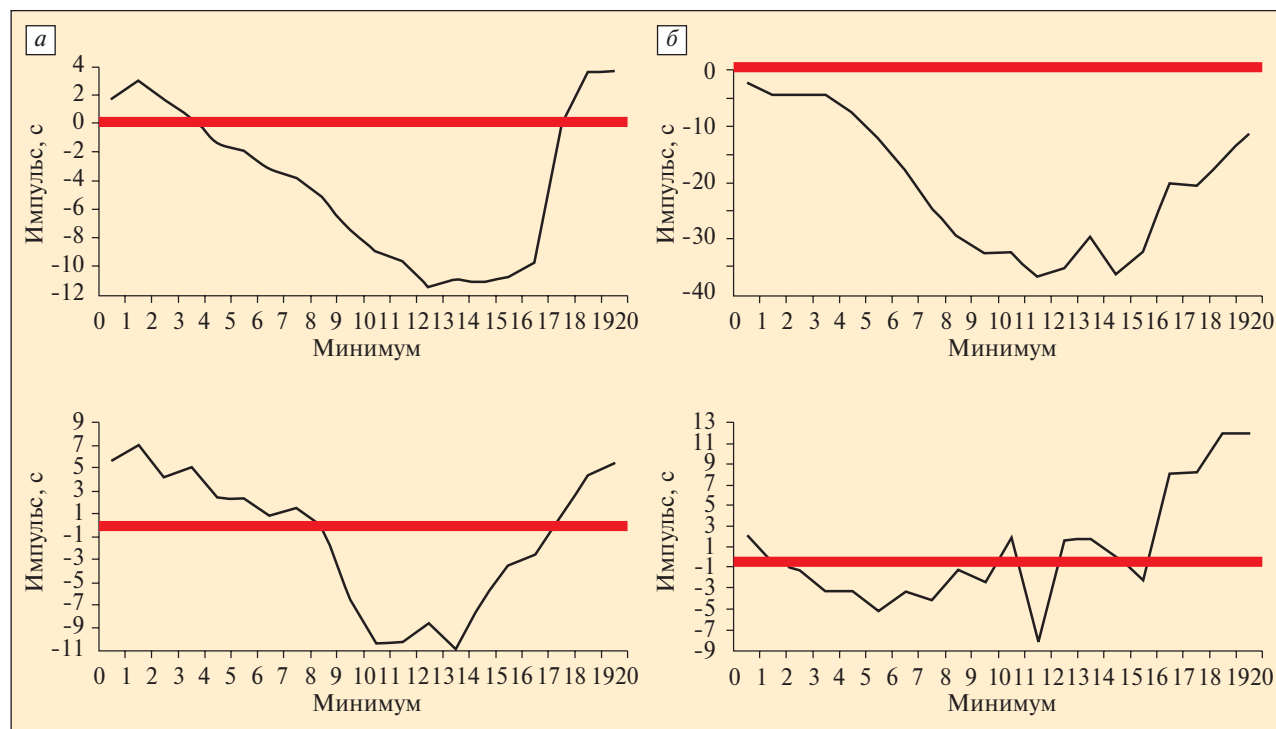


Рис. 2. Серия сцинтиграмм транспорта РФП по мочеточникам у женщины, получившей хирургическое лечение: а — до лечения; б — после его завершения. Вверху показаны результирующие кривые активность—время над левым, внизу — над правым мочеточником

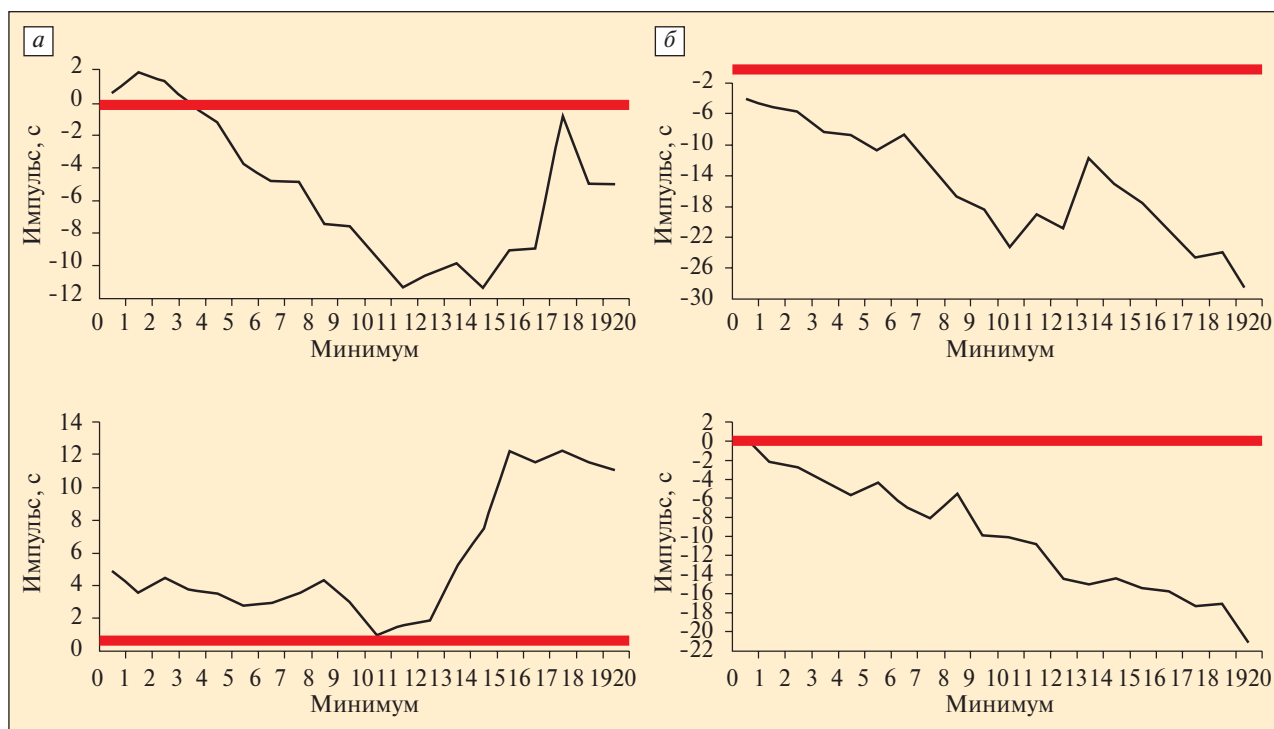


Рис. 3. Серия сканиграмм транспорта РФП по мочеточникам у больной, получавшей ЛТ:
а — до лечения, б — после его завершения. Вверху представлены результирующие кривые
активность—время над левым, внизу — над правым мочеточником

с IIIb стадией, выражающееся в снижении значений интеграла под результирующей кривой, находившихся в отрицательной области в пределах от -1000 до -14 000 (в среднем -7500 ± 6500) импульсов. Таким образом, при выполнении сканиграфии мочеточников нами отмечена задержка РФП на стороне инфильтрации параметрия. У женщин Ib2 и IIb стадий (71,4%) значения интеграла под результирующей кривой не отличались от таковых в контрольной группе как до, так и после проводимого лечения и составили -4000 ± 8000 импульсов, что свидетельствовало об отсутствии нарушения оттока мочи по мочеточникам.

У женщин 3-й группы структура выявленной патологии была следующей: РШМ T1a стадии диагностирован у 2 (5,7%) больных, T1b — у 3 (8,6%), T1b2 — у 1 (2,9%), T2a — у 4 (11,4%), T2b — у 18 (51,4%), T3b — у 5 (14,3%), T3c и T4 — по 1 случаю соответственно. Хирургическое лечение проведено 24 пациенткам, ЛТ — 27, химиотерапия — 26. До лечения у больных IIIc и IV стадий (5,7%) был выявлен гидронефроз. В процессе проведения терапии у 3 (8,5%) женщин с IIIb стадией выявлено расширение ЧЛС, что потребовало в дальнейшем дренирования мочеточников: у 1 больной справа, у 2 — слева. Отмечено, что наличие гидронефроза совпало с более выраженной инфильтрацией параметрия на той же стороне.

По клинко-лабораторным данным, у 1 женщины в общем анализе мочи до лечения определя-

лась гематурия, у 3 (8,5%) — лейкоцитурия; после проведения терапии лейкоцитурия зафиксирована у 4 (11,4%) пациенток, гематурия — у 2 (5,7%).

В биохимическом анализе крови до лечения у 3 (8,5%) больных диагностировано повышение уровня креатинина до 105 мкмоль/л (нормальное значение 44—88 мкмоль/л), после лечения — в 5 (14,2%) случаях — до 100 мкмоль/л.

Из 35 наблюдений, по данным ультрасонографии почек и мочеточников, как до, так и в процессе лечения у 5 (14,3%) больных с IIIb, IIIc и IV стадиями выявлены расширение ЧЛС в среднем до 25 мм и расширение верхней трети мочеточника до 16 мм, а также истончение паренхимы почки. Выполнено дренирование мочеточников. После проведения терапии у этих женщин отмечено незначительное уменьшение расширения ЧЛС до 21 мм, верхней трети мочеточника — до 14 мм. В остальных случаях со стороны мочевыводящих путей изменений не зафиксировано.

По результатам динамической нефросцинтиграфии, нарушения выделительной функции почек различной степени выраженности имели место до и после лечения. Так, в 11 (31,4%) случаях нарушения выделительной функции почек характеризовались умеренной степенью и были обусловлены преходящей задержкой радиоиндикатора из ЧЛС на стороне инфильтрации параметрия. У 6 (17,1%) больных нарушения выделительной функции почек были средней степени,

что также было связано с задержкой эвакуации из собирательной системы. Выраженные нарушения выделительной функции почек зарегистрированы у 2 (5,7%) женщин на стороне расширения ЧЛС, причем имел место обструктивный тип ренограмм, при котором отсутствовало снижение ренографической кривой в течение ≥ 20 мин после введения РФП. В 16 (45,7%) наблюдениях нарушений выделительной функции почек не зарегистрировано. После лечения у 9 (25,7%) женщин функция почек была не нарушена, у 13 (37,1%) — встречались нарушения умеренной, у 7 (20%) — средней степени выраженности, у 5 (16,9%) они носили выраженный характер на стороне расширения ЧЛС. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что выраженные нарушения выделительной функции почек имели место у больных IIIc и IV стадий с наличием гидронефроза.

По данным сцинтиграфии мочеточников, до лечения у 2 (5,7%) больных IIIc и IV стадий на стороне гидронефроза определялись положительные значения интеграла под результирующей кривой, составившие от +2000 до +20 650 (в среднем $11\,325 \pm 9325$) импульсов, в дальнейшем этим женщинам потребовалось дренирование мочеточников. У 3 (8,5%) пациенток с IIIb стадией терапия осложнилась развитием гидронефроза, на стороне поражения определялось нарастание положительных значений интеграла под результирующей кривой от -1100 до +16 100 (в среднем 7600 ± 8500) импульсов, им также было осуществлено дренирование мочеточника. После проведенного лечения у больных IIIb, IIIc и IV стадий в 5 (14,3%) случаях определялись отрицательные значения интеграла под результирующей кривой.

У 18 (51,4%) пациенток со IIb стадией до лечения значения интеграла под кривой за 20 мин находились в пределах от +4000 до -10 000 (в среднем -3000 ± 7000) импульсов. В процессе терапии отмечено нарастание положительных показателей от +2008 до +8510 (в среднем 5249 ± 3251) импульсов. Через 3 мес у 3 (16,6%) из 18 больных развился гидронефроз, у остальных 15 (83,3%) женщин выявлены воспалительные изменения со стороны мочеполовой системы, клинические атаки пиелонефрита, цистит, уретрит, в анализах мочи наблюдалась лейкоцитурия. По-видимому, причиной развития указанных осложнений явился постлучевой фиброз тазовой клетчатки. Таким образом, отсутствие положительной динамики, по данным сцинтиграфии мочеточников, указывает на высокий риск возникновения осложнений со стороны органов мочевыделительной системы в отдаленном периоде.

Выводы

1. Разработанная методика оценки транспорта РФП по мочеточникам позволяет выявить нарушения оттока мочи. При этом установлено среднее значение интеграла под результирующей кривой до 4000 импульсов, что свидетельствует о своевременном пассаже РФП.

2. Для больных с местно-распространенным РШМ признаком нарушения оттока мочи являлась задержка транспорта РФП в мочеточнике на стороне поражения, значение интеграла под результирующей кривой составило > 4000 распадов за 20 мин.

3. Фактором неблагоприятного прогноза в развитии нарушений оттока мочи по мочеточникам служит отсутствие значимого уменьшения показателя положительного значения интеграла в процессе лечения.

ЛИТЕРАТУРА

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

ЗНАЧЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ СТАДИРОВАНИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

М.А. Чекалова, В.В. Кузнецов, В.В. Брюзгин, Т.А. Спиридонова, М.Н. Колпакова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

VALUE OF ULTRASONIC TOMOGRAPHY IN THE STAGING OF ENDOMETRIAL CANCER

M.A. Chekalova, V.V. Kuznetsov, V.V. Bryuzgin, T.A. Spiridonova, M.N. Kolpakova

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

Based on the results of preoperative examination in 180 patients, the investigators studied and analyzed the specific features of ultrasonic images of endometrial cancer in detail. The comprehensive study comprising color Doppler and energy mapping, three-dimensional echography with standard and variable-frequency transducers was conducted using the expert-class ultrasound equipment. A close analysis revealed the high informative value of complex ultrasonic tomography in the preoperative staging of cancer of the corpus uteri, in its early stages in particular.

Key words: endometrial cancer, ultrasonic tomography, staging

Введение

Рак тела матки (РТМ) — наиболее распространенная злокачественная опухоль женских половых органов, составляющая 4% всех злокачественных опухолей у женщин и занимающая 7-е место в структуре заболеваемости в мире. Максимальная заболеваемость составляет 68,7 случая на 100 000 женщин [1]. РТМ наиболее часто диагностируется на ранних стадиях заболевания, в частности I стадия имеет место у 75—80% больных [1—3]. РТМ II стадии, по данным литературы [2, 4—9], встречается в 6,1—18,8% наблюдений.

Следует отметить большие колебания в результатах 5-летней выживаемости при РТМ в зависимости от стадии заболевания: I стадия 75—93%, II стадия 47—73%, III стадия 25—52%, IV стадия 0—27% и по отношению ко всем стадиям — от 60 до 83%, причем этот показатель не имеет достаточной тенденции к улучшению [1, 4]. Согласно сводным данным Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO) [9], 5-летняя выживаемость при РТМ наблюдается только у 73% больных, в то время как около 30% пациенток погибают в течение 5 лет от прогрессирования заболевания, обусловленного неизлеченностью первичной опухоли, развитием рецидивов и метастазов.

Прогноз и выживаемость больных РТМ во многом определяются стадией заболевания [1, 2, 5]. При этом, по мнению G. Pitson и соавт. [9], результаты гистологического исследования послеоперационного материала и выставленной хирургической стадии обеспечивают более реальную оценку прогноза, чем используемое ранее клиническое стадирование. Вместе с тем клиническое стадирование не теряет свою важность в предоперационной оценке и планировании объема хирургического вмешательства [10, 11].

Более того, как подчеркивают R.J. Zaino и соавт. [12], знания многих параметров опухолевого процесса уже на дооперационном этапе всецело определяют решение проблемы адекватного и эффективного лечения рака эндометрия (РЭ). С учетом указанных аспектов целью предпринятого исследования явилось определение информативности эхографии в диагностике распространенности РТМ.

Материалы и методы

В нашем исследовании проведена предоперационная оценка степени распространенности РТМ у 180 больных ультразвуковым (УЗ) методом. Стадирование осуществлялось в соответствии с классификациями FIGO (1988) и TNM (2002) [1, 2]. Критериями правильности установленного УЗ-диагноза у больных РТМ служили результаты хирургического лечения и гистологического исследования операционного и биопсийного материала, а также цитологического исследования интраоперационных смывов из брюшной полости. В случае расхождения диагноза, установленного УЗ-методом и окончательного, проводили анализ причин, приведших к ошибочным заключениям.

Комплексное УЗ-исследование (УЗИ) выполняли на аппарате экспертного класса Applio («Toshiba»), оснащенном режимами тканевой гармоник, цветового доплеровского картирования (ЦДК) и энергетического картирования (ЭК), импульсной доплерометрии (ИД), трехмерной эхографии с датчиками стандартных и переменной частот, методиками трансвагинального и трансабдоминального исследования. Всем больным в обязательном порядке проводили УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства на предмет наличия/отсутствия метастазов. Особенно тщательно обследовали область забрюшинного пространства (подвздошные, обтураторные области, парааортальную, паракавальную зоны).

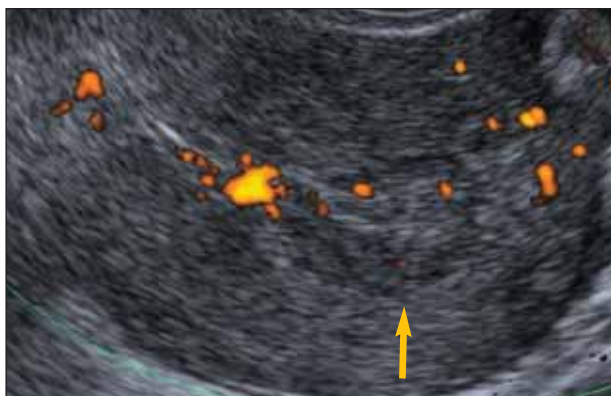


Рис. 1 УЗ-томограмма матки в продольной плоскости. Умереннодифференцированная аденокарцинома тела матки

Результаты

В зависимости от стадии заболевания с учетом результатов интраоперационного и гистологического исследования пациентки распределились следующим образом: более половины — 106 (58,9%) наблюдений составили больные РТМ I стадии, у 51 (28,3%) больной РТМ была установлена III стадия заболевания. Реже встречались пациентки со II — 12 (6,7%), IV — 11 (6,1 %) стадиями РЭ.

Для РТМ I стадии характерны отсутствие распространения опухоли за пределы матки и классификация, соответствующая критерию T, в зависимости от глубины инвазии опухоли в миометрий.

В качестве параметров отбора для I стадии использовали разработанные нами УЗ-признаки

инвазии РЭ в миометрий, такие как:

- гипоехогенный ободок вокруг опухоли;
- нарушение целостности ореола вокруг слизистой;
- неровная или стертая граница между опухолью и миометрием;
- истончение и исчезновение изображения неизмененной ткани миометрия (рис. 1).

УЗ-метод показал высокую чувствительность при диагностике начальных стадий РТМ: при I стадии — 96%, при II — 83,3%.

Анализ ошибок выявил, что они были обусловлены как объективными, так и субъективными причинами, при этом в большинстве своем в пределах стадии (табл. 1).

У 7 (3,9%) пациенток с Ia стадией при УЗИ ошибочно «завышена» стадия заболевания и диагностированы Ib—с стадии. Иными словами, при эхографии неправильно определена инвазия в миометрий. Это объяснялось имеющейся у данных больных сопутствующей патологией, такой как миома матки и аденомиоз, поскольку наличие очагов аденомиоза обусловило нечеткость контура границы опухоль—миометрий, а миоматозные узлы деформировали контур полости матки. Необходимо отметить, что в 4 (2,2%) наблюдениях при УЗ-томографии (УЗТ) признаки опухоли не были выявлены и, соответственно, получены ЛО-результаты при Ia стадии. Это обусловлено тем, что минимальную опухоль удалили при раздельном диагностическом выскабливании полости матки, в результате чего при эхографии визуализировался «линейный» эндометрий.

При Ib стадии РТМ в 10 (5,6%) наблюдениях при УЗИ ошибочно установлены Ic, IIIa и IIIc стадии. В 7 случаях это объяснялось неточностью при оценке инвазии опухоли в миометрий, в 2 — заподозрено метастатическое поражение яичников.

В 1 случае обнаружены увеличенные забрюшинные лимфатические узлы (ЛУ), что не исключало наличия метастазов, однако послеоперационное исследование гистологического материала выявило реактивную гиперплазию ЛУ. ЛО-результаты при Ib стадии при инвазии 2—3 мм (по результатам морфологического исследования) указывают на то, что поверхностная инвазия РТМ в миометрий недоступна УЗ-визуализации (видимо, это пределы метода). У 10

Таблица 1. Результаты эхографии в оценке степени распространенности опухолевого процесса при РТМ в зависимости от подстадий заболевания

Стадия РТМ	Результаты			
	ИП	ИО	ЛП	ЛО
Ia	31 (17,2)	142 (78,9)	7 (3,9)	—
Ib	18 (10,0)	128 (71,1)	10 (5,6)	24 (13,3)
Ic	6 (3,3)	164 (91,1)	—	10 (5,6)
IIa	5 (2,7)	173 (96,1)	—	2 (1,1)
IIb	3 (1,7)	175 (97,2)	—	2 (1,1)
IIIa	3 (1,7)	156 (86,6)	1 (0,6)	20 (11,1)
IIIb	4 (2,2)	174 (96,7)	—	2 (1,1)
IIIc	14 (7,8)	159 (88,3)	—	7 (3,9)
IVa	1 (0,6)	175 (97,2)	—	4 (2,2)
IVb	4 (2,2)	174 (96,7)	—	2 (1,1)

Примечание. Здесь и далее: ИП — истинно положительные, ИО — истинно отрицательные, ЛП — ложноположительные, ЛО — ложноотрицательные. Представлено число больных (в скобках — процент).

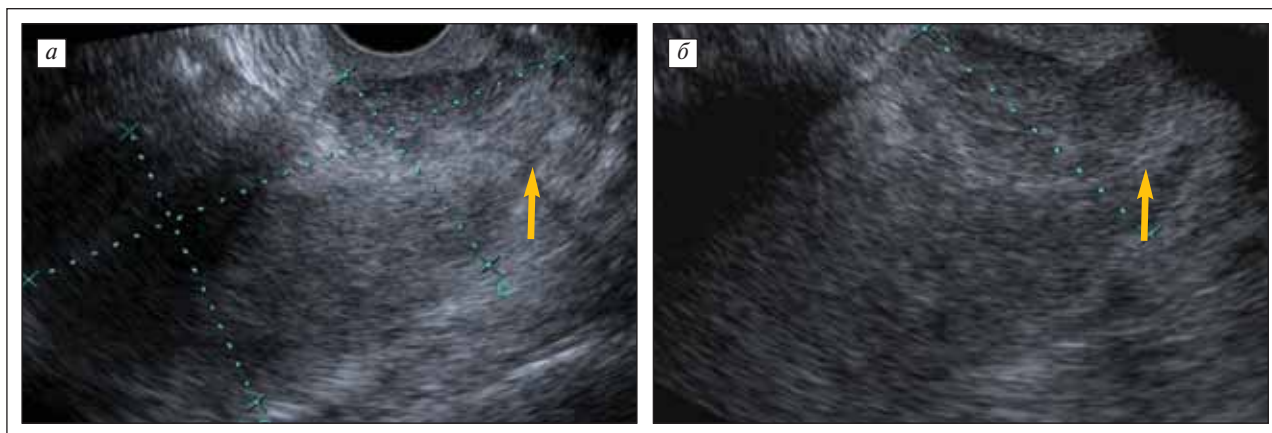


Рис. 2. Распространение РТМ на шейку матки. УЗ-томограмма в продольной плоскости: а — васкуляризация несколько усилена в области опухоли эндометрия; б — определяется умереннодифференцированная аденокарцинома

(5,6%) больных не удалось при эхографии выявить инвазию $>1/2$ толщины миометрия.

В целом, по нашим данным, ошибочные заключения при I стадии обусловлены неточностью при установлении характера инвазии РТМ и гипердиагностикой — при определении метастазов в яичниках и забрюшинных ЛУ.

II стадия РТМ характеризуется распространением опухоли на шейку матки: IIa — на цервикальный канал в пределах эндоцервикальных желез, IIb — на строуму шейки матки (рис. 2а, б).

Нами установлено, что прямыми УЗ-критериями данной инвазии являются:

- визуализация нижней границы опухоли ниже уровня внутреннего маточного зева — 82,6%;
- расширение цервикального канала — 75%;
- сглаженность наружного контура матки в области внутреннего зева шейки матки — 65,7%.

В нашем исследовании II стадия диагностирована у 12 (6,7%) пациенток. При этом ИП-результаты были установлены у 10 (5,6%) больных, ЛО-результаты — у 2 (1,1%).

При анализе ошибок у больных со II стадией заболевания выявлено, что при УЗТ в 1 (0,6%) наблюдении поставлена Ib стадия, в 1 (0,6%) — Ia,

хотя по результатам морфологического исследования в данном случае диагностирована IIa стадия (ЛО-результаты). Данная ошибка объясняется тем, что минимальная инвазия РЭ в шейку матки не визуализировалась при эхографии, следовательно, можно предположить, что минимальная инвазия РТМ в шейку малодоступна УЗ-визуализации.

III стадия РТМ — диссеминированный опухолевый процесс (рис. 3, 4).

В нашем исследовании ИП-результаты при III стадии отмечены у 21 (11,7%) пациентки. В 21 (41,2%) случае из 51 удалось на дооперационном этапе диагностировать при эхографии признаки опухолевой диссеминации.

При этом у 21 больной выявлены метастазы в забрюшинных ЛУ, у 4 из них также — метастазы в яичниках.

При эхографии у 10 (5,6%) больных РТМ диагностированы метастазы в подвздошных ЛУ, что получило морфологическое подтверждение после проведенной операции (расширенная экстирпация матки с придатками) — ИП-результаты.

По нашим данным, ЛУ, подозрительные на метастатически измененные, при эхографии визу-



Рис. 3. УЗ-томограмма. Метастаз РТМ в яичнике

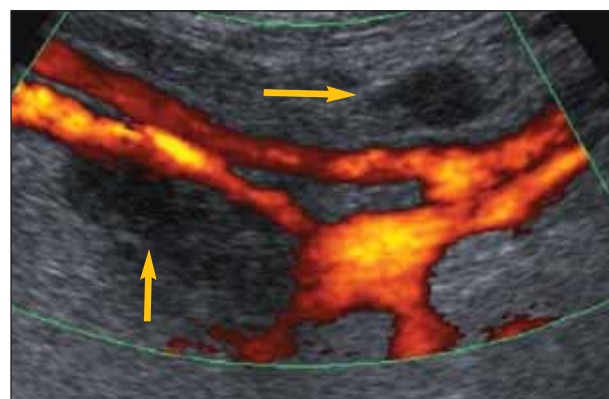


Рис. 4. УЗ-томограмма. Метастазы РТМ в подвздошных ЛУ

ализировались в виде округлых/овальных гипоэхогенных образований, расположенных вдоль магистральных сосудов (подвздошных артерий и вен, аорты и нижней полой вены).

Минимальные размеры подвздошных ЛУ, при которых они определялись эхографически, были $0,7 \times 0,8$ см (см. рис. 4). Максимальные размеры метастатически измененных ЛУ, сливающихся в конгломераты (преимущественно в парааортальной/паракавальной области), — до $6,7 \times 5,5$ см.

Метастазы в яичниках (подтвержденные морфологическим исследованием) определялись в 4 наблюдениях (ИП-результаты). При этом визуализировались овальные бугристые образования, повторяющие форму яичника, гипо/изоэхогенной солидной структуры (см. рис.3).

В 29 (16,1%) случаях III стадия «занижена» (ЛО-результаты) и выставлены Ia и Ib стадии. Это объяснялось тем, что при УЗИ у 12 (6,7%) пациенток не выявлены метастазы в забрюшинных ЛУ.

У 11 (6,1%) больных по УЗИ микрометастазы в яичники не были определены на дооперационном этапе и диагностированы при морфологическом исследовании послеоперационного материала (ЛО-результаты).

ИП-результатов при диагностике метастазов в большой сальник и по брюшине не получено. Это связано с пределами метода, так как по результатам морфологического заключения — 12 (6,7%), ЛО-результаты — в данных наблюдениях определялись микроскопические изменения в большом сальнике и по брюшине. В единичном случае по результатам УЗИ было высказано предположение о наличии метастазов в большом сальнике, которое не подтвердилось морфологически. В данном наблюдении вероятнее всего за измененный сальник приняли неперестальтирующую петлю тонкой кишки.

Отдельно следует рассмотреть пациенток, которым клинически и при дооперационном УЗИ установлена стадия Ia, а после операции и цитологического и гистологического исследований — IIIa. Отметим, что эхографические данные о местном распространении опухоли (размеры, глубина инвазии) совпали с морфологическими результатами, однако при цитологическом исследовании материала, полученного при интраоперационном взятии смывов из брюшной полости, были обнаружены клетки аденокарциномы. Подобная картина соответствует IIIa стадии РТМ. При этом эхографических признаков распространения опухоли по брюшине не выявлено. В связи с тем что в 6 (3,3%) случаях у одной и той же пациентки обнаружены микрометастазы как в яичниках, так и в смывах из брюшной полости, в 12 (6,7%) наблюдениях отмечены клетки аденокарциномы в смывах, в 11 (6,1%) — в яичниках, т.е. в 29 наблюдениях получены ЛО-заключения.

Таким образом, при III стадии РТМ нами сделано наибольшее число ЛО-заключений, что обусловлено пределами метода при обнаружении микрометастазов по брюшине, в яичниках и в забрюшинных ЛУ.

Для IV стадии РТМ характерно прорастание опухоли слизистой мочевого пузыря или прямой кишки и/или наличие отдаленных метастазов (рис. 5, 6).

В нашем исследовании IV стадия РТМ определена у 11 (6,1%) больных. IV стадию устанавливали на основании распространенности опухолевого процесса и наличия отдаленных метастазов, в том числе в легких, что не оценивалось при УЗИ.

При этом ИП-результаты выявлены в половине наблюдений: в 2 (1,1%) случаях — метастазы в область пупка, в 2 (1,1%) — в паховых ЛУ; в 1 (0,6%) — метастатически измененные надключичные ЛУ.



Рис. 5. УЗ-томограмма.
Метастаз аденокарциномы тела матки в печени



Рис. 6. УЗ-томограмма. Метастазы аденокарциномы тела матки в передней брюшной стенке

При IVa стадии ЛО-результаты получены в 4 (2,2%) наблюдениях. Следовательно, при УЗТ стадия была «занижена» и выставлены Ic, IIa и IIIc стадии. Ошибочные заключения объяснялись недооценкой распространенности РТМ. Так, при эхографии не диагностировано прорастание прямой кишки в 2 случаях, а в 4 — не выявлена инвазия в стенку мочевого пузыря.

При IVb стадии ЛО-результаты отмечены в 2 (1,1%) наблюдениях.

У 2 больных при УЗИ определялись I и III стадии заболевания, но при рентгенографии диагностированы также метастазы в легких и костях. Таким образом, ошибочные заключения при IVb стадии объяснялись наличием отдаленных метастазов в легких и костях, которые не диагностируют при эхографии.

При определении стадии РЭ на дооперационном этапе обследования показатели диагностической эффективности УЗТ составили: I стадия — чувствительность 96%, специфичность 94,8%, точность 95,6%; II стадия — 83,3, 99,8 и 98,9% соответственно; III стадия — 42, 99,2 и 83,3%; IV стадия — 45,5, 99,8 и 96,7% соответственно (табл. 2).

На основании изложенного очевидно, что эхография имеет достаточно широкие возможности при определении местно-регионарного распространения РТМ. При этом обращают на себя внимание относительно низкие показатели чувствительности при III—IV стадиях заболевания, являющиеся результатом того, что возможности эхографии при диагностике микрометастазов по брюшине, в яичниках и регионарных ЛУ ограничены. В связи с этим, на наш взгляд, исследования, направленные на поиск косвенных эхографических критериев, указывающих на возможность диссеминированного опухолевого процесса при РТМ, вполне перспективны.

Обсуждение

У 70—80% больных распространенность РТМ соответствует I—II стадии по классификации FIGO. Этот показатель, неоднократно отмеченный многими авторами [5], одинаков во всех странах мира и практически не меняется со временем, что связано с ранними клиническими проявлениями заболевания. Вместе с тем прогрессирование возникает примерно у 25% больных РТМ ранних стадий. По данным ряда авторов [8, 13], пред- и послеоперационная стадии не совпадают у 51% больных.

В.М. Нечушкина и соавт. [5] показывают, что при I клинической стадии РТМ поражение тазовых ЛУ наблюдается у 10% больных, поясничных — у 6%,

при II клинической стадии — у 36 и 23% пациенток соответственно.

Показано [8, 14], что при вовлечении в опухолевый процесс только эндометрия метастазы в тазовых ЛУ наблюдаются у 1% пациенток. Вместе с тем, по данным G. Pitson и соавт. [9], при наличии инвазии в наружную треть миометрия частота поражения тазовых и парааортальных ЛУ возрастает до 25 и 17% соответственно.

По данным W.T. Creasman и соавт. [13], установлено, что наличие метастазов в забрюшинных ЛУ является одним из важных прогностических факторов при РТМ. Примерно у 50—70% больных с метастазами в тазовых ЛУ поражены также и поясничные ЛУ [3, 13]. Анализ выживаемости позволил сделать вывод, что прогноз при РТМ определяется в основном морфологической, а не клинической стадией [11]. Так, выживаемость при I клинической стадии ниже, чем при III морфологической, а выживаемость при III клинической стадии приближается к таковой при IV морфологической (FIGO Annual Report, 2001). Из этого, по мнению W.T. Creasman и соавт. [13], следует, что стадию РТМ нужно определять на основании данных интраоперационной ревизии и гистологического исследования. Ранее считалось, что лимфаденэктомия при РТМ носит сугубо диагностический характер. Однако в последнее время появились данные о том, что при этом повышаются показатели выживаемости больных РТМ (D.S. Mohan и соавт., 1998; J.W. Orr и соавт., 1997; P.H. van Trappen соавт., 2001). Отмечено улучшение выживаемости больных РТМ с метастазами в ЛУ, которым выполнена лимфаденэктомия, по сравнению с пациентками, которым ее не выполняли, а проводили адьювантную лучевую терапию или другое адьювантное лечение.

Многочисленные исследования [8, 9, 13—17] доказали, что риск лимфогенной диссеминации зависит от глубины инвазии миометрия, размеров опухоли, перехода опухоли на шейку матки и ее распространения за пределы матки. По нашим данным, эти факторы, знание которых может влиять на объем операции, доступны диагностике не только интраоперационно, но и при дооперационной УЗТ.

Таблица 2. Результаты эхографии в оценке степени распространенности опухолевого процесса при РЭ в зависимости от стадии заболевания

Стадия	ИП	ИО	ЛП	ЛО
I	98 (54,4)	74 (41,1)	4 (2,2)	4 (2,2)
II	10 (5,6)	168 (93,3)	—	2 (1,1)
III	21 (11,7)	129 (71,7)	1 (0,6)	29 (16,1)
IV	5 (2,8)	169 (93,9)	—	6 (3,3)

Вместе с тем наше исследование выявило определенные трудности при УЗ-диагностике метастазов в забрюшинных ЛУ, яичниках, по брюшине: наиболее высокая информативность отмечена при диагностике метастазов в парааортальных и паракавальных ЛУ (чувствительность 98%), несколько ниже — при диагностике метастазов в подвздошных ЛУ (чувствительность 62,6%); невысокие показатели получены при выявлении метастазов в яичниках (чувствительность 26,7%) и по брюшине.

В большом числе наблюдений — 35 (19,4%) — при дооперационном УЗИ метастазы в яичниках, ЛУ, по брюшине не обнаружены из-за микро-

пических размеров. Следовательно, существует необходимость поиска новых эхографических критериев, косвенным образом указывающих на вероятность наличия опухолевой диссеминации.

Выводы

Проведенное нами исследование выявило высокую информативность УЗТ в дооперационном стадировании при РТМ, особенно при начальных его стадиях.

Полученные результаты, несомненно, представляют собой важную информацию, которая необходима клиницистам для выбора адекватного объема хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Опухоли женской репродуктивной системы. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летьгина, В.В. Кузнецова. М., 2007. с. 228—54.
2. Баринов В.В. Рак тела матки (диагностика, лечение, факторы прогноза). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999.
3. COZA-NZ-UK Endometrial cancer study group. Pelvic lymphadenectomy in high risk endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 1996;6:102—7.
4. Максимов С.Я. Минимальный рак эндометрия. СПб.: Гиппократ, 1994.
5. Нечушкина В.М., Кузнецов В.В., Лазарева Н.И., Морхов К.Ю. Современные представления о лечении рака тела матки. Сиб онкол журн 2007;(прил. 1):65—8.
6. Berman M.L., Muhammed A.A., Kanbor A. et al. Risk factors and prognosis in stage II endometrial cancer. Gynecol Oncol 1982;14:49—61.
7. Kaku T., Tsuruchi N., Tsukamoto N. et al. Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 1994;84:979—82.
8. Larson D.M., Connor G.P., Broste S.K. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. Obstet Gynecol 1996;88:394—8.
9. Pitson G., Colgan T., Levin W. et al. Stage II endometrial carcinoma: prognostic factors and risk factors in 170 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;35(4):862—7.
10. Lanciano R.M., Corn B.W., Schultz D.J. et al. The justification for a surgical staging system in endometrial carcinoma. Radiother Oncol 1993;28:189—96.
11. Wolfson A.H., Sightler S.E., Markoe A.M. et al. The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol 1992;45:142—6.
12. Zaino R.J., Kurman R.J., Diana K.L. et al. Pathologic modes to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma, the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage. Gynecologic Oncology Group. Cancer 1996;77:1115—21.
13. Creasman W.T., Morrow C.P., Bundy B.N. et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer (a GOG study). Cancer 1997;60:2035—41.
14. Inoue Y., Obata K., Abe K. et al. The prognostic significance of vascular invasion by endometrial carcinoma. Cancer 1996;78(7):1447—51.
15. Kupesic S., Kurjak A., Stilinovic K. The assessment of female infertility. In: A. Kurjak. En Atlas of transvaginal color Doppler. The current state of the art. The Parthenon Publishing group, 1994.
16. Kupesic S., Kurjak A., Vujisic S., Petrovic Z. Luteal phase defect, comparison between Doppler velocimetry, histological and hormonal markers. Ultrasound Obstet Gynecol 1997;9(2):105—12.
17. Kurjak A., Kupesic-Urek S., Schulman H., Zalud I. Transvaginal color Doppler in the assessment of ovarian and uterine blood flow in infertile women. Fertil Steril 1991;5: 870.

ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В УСЛОВИЯХ ЖЕНСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ

И.Е. Бахлаев, П.И. Ковчур

Петрозаводский государственный университет, Карелия

PREVENTION OF CANCER OF THE CERVIX UTERI AT AN ANTENATAL CLINIC

I.E. Bakhlaev, P.I. Kovchur

Petrozavodsk State University, Karelia

Cervical cancer (CC) morbidity is analyzed on the basis of the data of the Karelian cancer register over the period 1998-2007. During this period, 816 cases of CC were registered and 126 were found at an antenatal clinic (AC). Its early detection rate was ascertained to be 96% during screening at the AC. A comprehensive examination was made in 1742 women with various cervical diseases, of them 37.5% were infected with human papillomavirus (HPV). High-grade dysplasia and carcinoma in situ were diagnosed in 6.6% of the HPV-infected patients. Large-scale screening for HPV infection and pretumor disorders with their further treatment will aid in reducing CC morbidity and mortality rates.

Key words: cancer of the cervix uteri, human papillomavirus, prevention, screening

Актуальность проблемы рака шейки матки (РШМ) обусловлена высокими показателями заболеваемости и малоудовлетворительными результатами лечения. По данным ВОЗ, ежегодно в мире РШМ диагностируется более чем у 500 тыс. женщин, при этом 200 тыс. больных умирают в течение года в связи с поздней диагностикой заболевания. В России РШМ занимает 5-е место среди онкологических заболеваний и 2-е — как причина смерти от рака женщин до 45 лет [1–4].

Развитие опухоли является многоступенчатым процессом, необходимым для перехода от дисплазии шейки матки в преинвазивный и далее — в инвазивный РШМ. Этот период может составлять от 10 до 15 лет в зависимости от иммунного статуса больной, типа папилломавирусной инфекции, сопутствующей патологии и наличия дополнительного бактериального инфицирования [3, 5].

Основным этиологическим фактором возникновения РШМ у женщин является вирус папилломы человека (ВПЧ) [4, 6]. РШМ предшествуют цервикальные интраэпителиальные неоплазии, причиной которых является нарушение контроля пролиферации клетки [7–9]. РШМ встречается в возрасте 40–60 лет и в последнее время чаще регистрируется у женщин до 30 лет, что делает проблему раннего выявления неопластических процессов шейки матки социально значимой [10–12].

Для диагностики цервикальной патологии в мире используют скрининговые тесты, одобренные International Agency for Research on Cancer (IARC): традиционные цитологические методы, осмотр, кольпоскопия с применением 3–5% уксусной кислоты и раствора Люголя и молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение вирусных ДНК в материале. Дополнительные методы скрининга: специфические ВПЧ-ассоциированные тесты, тесты на определение специфических молекулярных маркеров, онкоассоциированных с ВПЧ, современные методы визуальной оценки и методики детекции в реальном времени [13].

На данном этапе сохраняющаяся высокая частота РШМ в большей степени связана с недостаточной обращаемостью женщин и в меньшей — с трудностями лабораторной диагностики и неудачами лечения. В связи с этим необходимо более широкое внедрение скрининговых программ

в группах риска, направленных на раннее выявление фоновых заболеваний шейки матки. Данная программа должна быть оптимизирована с помощью внедрения лабораторной диагностики папилломавирусной инфекции для выявления женщин, инфицированных ВПЧ-типами высокого онкогенного риска — 16 и 18, и дифференцированного подхода к лечению доброкачественных поражений шейки матки [6, 11, 13, 14].

Цель исследования — оценить возможности проведения вторичной профилактики РШМ в условиях женской консультации (ЖК).

Материалы и методы

Для определения динамики РШМ проанализированы данные Карельского республиканского ракового регистра за 1998–2007 гг. Зарегистрировано 624 случая инвазивного и 192 — преинвазивного РШМ у женщин в Карелии ($n=816$). Проведен сравнительный анализ 126 случаев РШМ, выявленных в ЖК, группа сравнения состояла из 150 женщин с впервые установленным диагнозом РШМ в Карельском республиканском онкологическом диспансере (РОД).

Средний показатель РШМ в Карелии составляет 16,4 на 100 тыс. женского населения (рис. 1). Отмечен рост как абсолютного, так и относительного числа заболевших РШМ женщин. Смертность от РШМ в Карелии составляет 7,1 на 100 тыс. женского населения. Соотношение смертности и заболеваемости РШМ, по данным исследования, составило 66,2% (среднемировой показатель равен 51%) [15].

Фактическую запущенность опухолевого процесса, а также качество лечения более достоверно характеризует показатель одногодичной летальности. По Республике Карелия этот показатель в последние годы имеет волнообразный характер, каждая 5-я женщина с РШМ погибает



Рис. 1. Динамика заболеваемости и смертности от РШМ в Карелии (на 100 тыс. женского населения)

в течение первого года после выявления заболевания.

Выживаемость больных РШМ зависит от стадии болезни, способов лечения и других факторов [16, 17]. Выявляемость преинвазивного рака и I—II стадии опухолевого процесса объективно отражает уровень ранней диагностики РШМ. В период с 1998 по 2007 г. отмечено увеличение частоты рака *in situ* и I—II стадии РШМ с 59,6 до 86,8% (рис. 2). Показатель запущенности (III—IV стадия) за эти годы уменьшился с 40,4 до 13,2%.

В нашем исследовании оценивались различные методы диагностики РШМ в условиях ЖК. С этой целью проведено комплексное обследование 1742 женщин с заболеваниями шейки матки, которое включало сбор анамнестических данных, цитологическое, кольпоскопическое и гистологическое исследования, диагностику инфекций, передаваемых половым путем, определение ВПЧ-инфекции с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты и обсуждение

Диагностика рака *in situ* у женщин в Карелии за период исследования (рис. 3) составила 23,5% ($n=192$), в I и II стадии РШМ — 51,7% ($n=422$), в III—IV стадии — 24,8% ($n=202$). Структура РШМ в ЖК за тот же период представлена: рак *in situ* — 65,9% ($n=83$), I стадия — 26,2% ($n=33$), II стадия — 3,9% ($n=5$), III стадия — 3,2% ($n=4$) и IV стадия — 0,8% ($n=1$).

Анализ данных о больных с преинвазивным раком позволяет оценить прежде всего уровень ранней диагностики РШМ. Нами отмечено увеличение заболеваемости раком *in situ* с 8,5% в 1998 г. до 28,3% в 2007 г. (см. рис. 2). В среднем по России на 100 больных с инвазивной формой РШМ приходится 13,8% преинвазивных форм опухолей, в том числе по Санкт-Петербургу — 35%, по Карелии — 25%, а в последние годы 28—30% [2, 18, 19].

В ранней диагностике РШМ большое значение играет цитологический скрининг женщин,

позволяющий выявить больных с предраковым состоянием и начальными стадиями заболевания, что дает возможность излечить пациенток «сберегательными» методами, сократить сроки их лечения, снизить случаи инвалидизации и смертности [20]. Точность цитологического теста вариабельна и зависит от многих факторов, таких как методика забора материала, техника приготовления мазков, квалификация лаборантов. В 70—90% случаев причиной ложноотрицательных цитологических ответов является неадекватный забор материала. В 10—30% наблюдений имеет место ошибочная интерпретация цитологических данных у женщин, которые регулярно проходили цитологический скрининг, но при этом забор материала или интерпретация результатов были ошибочны [21, 22]. Необходимо учитывать тот факт, что для улучшения цитологической диагностики предраковых состояний шейки матки была предложена классификация TBS (Terminology Bethesda System, 2001), более соответствующая биологии цервикального канцерогенеза и морфологической классификации интраэпителиальной неоплазии (CIN) [23].

Цитологический скрининг в группе больных РШМ в ЖК ($n=126$) показал, что мазок класса 1 отмечен у 5,6% женщин, класса 2 (ASC) — у 32,2%, класса 3 (LSIL) — у 28,9%, классов 4 и 5 (HSIL) — у 33,3%. В ряде стран (Канада, Китай, Исландия, Финляндия и др.) проведение организационного цитологического скрининга РШМ способствовало снижению заболеваемости на 70—80%, изменению структуры заболеваемости РШМ в пользу ранних форм и рака *in situ* [20]. Полученные данные и опыт проведения скрининга в этих странах показывают, что качество мазков и правильность цитологического диагноза имеют большее значение для снижения заболеваемости РШМ, чем увеличение частоты скрининга или его начала в более раннем возрасте.

Решающим фактором, непосредственно влияющим на эффективность скрининга, является

широта охвата скринингом женского населения, который, по данным В.И. Новик и соавт. [24], составляет всего 30% женщин. В Карелии, по данным популяционного ракового регистра 2001—2007 гг., этот показатель был равен 23,6—24,6%. При таком низком проценте участия женщин в скрининге трудно рассчитывать на то, что он может оказать существенное влияние на уменьшение показателей заболеваемости и смертности от РШМ.

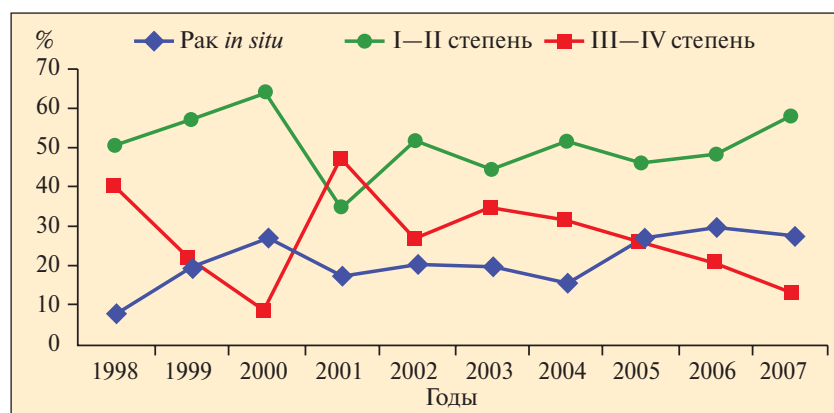


Рис. 2. Динамика ранней диагностики РШМ в Карелии

При анализе заболеваемости РШМ у женщин в исследуемых группах выявлены определенные закономерности. Из числа обратившихся в ЖК ($n=126$) в возрасте до 40 лет было 66,6%, до 50 лет — 11,1% и от 50 до 77 лет — 22,3%, в РОД ($n=150$) — 20, 24 и 56% соответственно. По данным Карельского популяционного ракового регистра, среди пациенток, относящихся к возрастной группе 21—30 лет, у 1/3 диагностирован рак *in situ* и отсутствовали III—IV стадии РШМ. У женщин в возрастной группе 51—60 лет превалирует III стадия РШМ (2/3) и не встречается рак *in situ*. При этом частота РШМ у женщин в Карелии наиболее высока в пери- и постменопаузе (пик приходится на возраст 51—60 лет) при «неорганизованном» скрининге. Средний возраст пациенток, заболевших РШМ, составляет $55,0 \pm 3,0$ года, что соответствует среднероссийским показателям [2].

При «организованном» скрининге в условиях ЖК пик заболеваемости приходится на возраст 21—40 лет, когда отмечается наибольшая частота фоновых и предраковых заболеваний (65,6%), а доля ранней диагностики РШМ составила 96,0% (см. рис. 3).

Несмотря на то что злокачественные опухоли шейки матки доступны для визуального кольпоскопического контроля, 24,8% больных поступали в Карельский РОД с III—IV стадиями опухолевого процесса. Основные причины запущенности заболевания — отсутствие клинической симптоматики на ранних стадиях и позднее обращение пациенток.

Из обследованных в ЖК пациенток ($n=126$) 73,0% не имели жалоб, 9,5% — отмечали контактные кровотечения, 10,3% — болевой синдром, 5,6% — бели, 1,6% — сочетание симптомов. Соответственно, среди женщин с впервые установленным диагнозом РШМ в Карельском РОД ($n=150$) жалоб не было в 10% случаев, контактные кровотечения зафиксированы в 18%, бели — в 30%, болевой синдром — в 10%, комплекс симптомов — в 32%. В этой группе 70% женщин не посещали гинеколога >3 (от 5 до 20) лет.

Таким образом, на ранних этапах РШМ протекает бессимптомно. Появление же клинической симптоматики указывает на инвазивные формы рака и наиболее часто первыми признаками РШМ являются бели, контактные кровотечения и боли внизу живота.

Для ранней диагностики рака и предраковых состояний

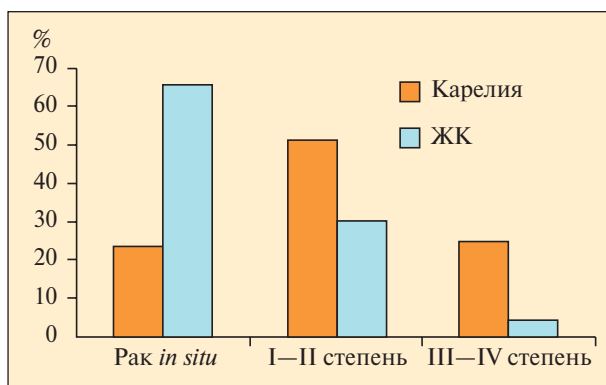


Рис. 3. Распределение больных РШМ по стадиям

ценным исследованием является кольпоскопия. Метод позволяет различать нормальную слизистую, эктопию слизистой оболочки цервикального канала, зону превращения и т.д. Так, при кольпоскопии у больных РШМ ($n=126$) в ЖК выявлено 85,7% случаев аномальной картины в виде шиповидных выростов эпителия, мозаики, пунктуации, йоднегативных зон, атипических сосудов. Кроме того, при расширенной кольпоскопии определяют зону трансформации шейки матки, которая служит мишенью для воздействия ВПЧ-инфекции [16].

С 2005 г. в ЖК внедрено ДНК-типирование на ВПЧ-инфекцию в качестве наиболее экономичного, эффективного и перспективного скрининга для выявления группы риска больных РШМ. Комплексное обследование 1742 женщин с заболеваниями шейки матки позволило обнаружить 654 (37,5%) пациентки с ВПЧ-инфекцией (рис. 4). При диагностике аномальных кольпоскопических образований (37,9%) в сочетании с ВПЧ-инфекцией выполняли биопсию с последующим морфологическим исследованием полученных образцов [24]. Выявлено 35 случаев дисплазии шейки матки

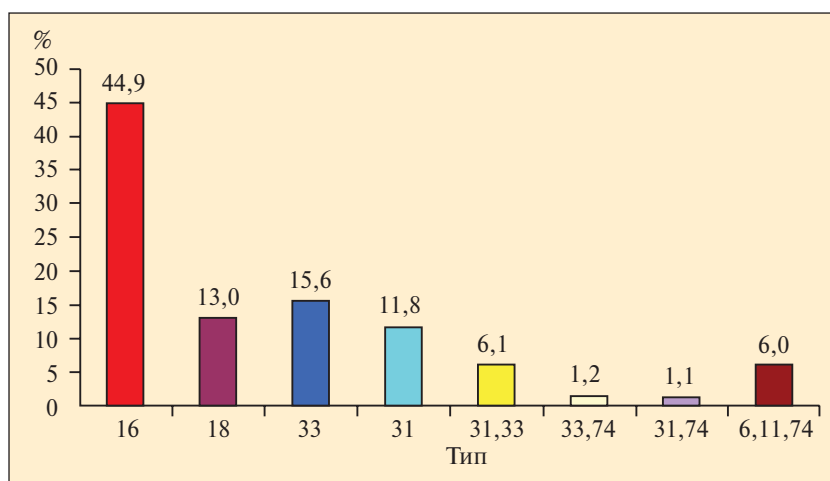


Рис. 4. Типы ВПЧ-инфекции у женщин с заболеваниями шейки матки

(14 — I степени, 10 — II степени, 11 — III степени) и 32 — рака *in situ*. Наличие фоновых заболеваний шейки матки у женщин с ВПЧ-инфекцией наблюдалось в 89,8% случаев. Трансформация в дисплазию III степени и рак *in situ* в группе обследования произошла в 43 (6,6%) наблюдениях.

Среди обследованных пациенток с РШМ ($n=126$) в 85,7% наблюдений установлено наличие вируса папилломы: тип 16 — у 88,9%, типы 31 и 33 — у 11,1% женщин. В 14,3% случаев вирус папилломы обнаружен не был. Важность выявления ДНК ВПЧ-инфекции обусловлена тем, что у 15—28% пациенток с наличием ДНК ВПЧ в течение 2 лет может возникнуть сквамозная интраэпителиальная неоплазия, а у женщин с отсутствием ДНК ВПЧ заболевание развивается лишь в 1—3% случаев [25].

Проведенный анализ свидетельствует о существовании четкой тенденции к росту заболеваемости и смертности от РШМ женщин репродуктивного возраста. В связи с этим важную роль в снижении заболеваемости и смертности от

РШМ будет играть внедрение скрининговой программы по выявлению ВПЧ-инфекции и комплексного подхода к диагностике патологических состояний шейки матки. В качестве основного метода диагностики патологии шейки матки следует применять кольпоскопию в сочетании с цитологическим исследованием соскобов с поверхности шейки матки и из цервикального канала. При выявлении атипичного эпителия необходимо выполнение прицельной биопсии с последующим морфологическим исследованием полученных образцов.

Сравнительное исследование различных методов диагностики РШМ в условиях ЖК показало, что только комплексный подход к этой проблеме позволит снизить частоту заболеваемости и смертности от РШМ. В то же время решающим фактором, непосредственно влияющим на эффективность скрининга, является широта охвата скринингом женского населения. Это диктует необходимость формирования государственной системы профилактики РШМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козаченко В.П. Современные возможности предупреждения рака шейки матки. Опух женс репродукт сист 2007;(3):47—8.
2. Петрова Г.В. Показатели онкологической помощи больным раком шейки матки в России. Рос онкол журн 2003;(5):36—8.
3. Kucera E., Sluitz G., Czervinka K. Is high risk HPV-infection associated with cervical intraepithelium neoplasia? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;100(1):72—6.
4. Munoz N.B.F. The causal link between HPV and cervical cancer and its implications for prevention of cervical cancer. Bull Pan Am Health Organ 1996;30:362—77.
5. Einstein M.H., Goldberg G.L. Human papillomavirus and cervical neoplasia. Cancer Invest 2002;20:1080—5.
6. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. Практик гинекол 2004;6(4):174—9.
7. Bosch F.X., Manos M.M., Munoz N. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer. A worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. J Nat Cancer Inst 1995;87:796—802.
8. Wojtowicz M., Hamilton J.M., Khong H. et al. Vaccination of cervical cancer patients with papillomavirus type 16 E6 and E7 peptides. Proc ASCO 1999;18:441.
9. Woodman C.B., Collins S., Winter H. Natural history of cervical Human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. Lancet 2001;357:1831—6.
10. Александрова Ю.Н., Лещев А.А., Сафронникова Н.Р. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга. Вопр онкол 2000;46(2):175—9.
11. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг. Практик онкол 2002;3:156—65.
12. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2002 г. (заболеваемость и смертность). М., 2004.
13. LARC confirms efficacy of cervix cancer screening for women 25—65 in reducing mortality. LARC WHO Press Release 151, 2004.
14. Коломиец Л.А., Чуруксаев О.Н., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В. Алгоритм диагностики вирусопозитивного рака шейки: Пособие для врачей. Томск, 2003.
15. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. Global Cancer Statistics. Ca Cancer J Clin 1999;49(1):33—64.
16. Nagai Y., Maehama T., Asato T. et al. Persistence of HPV-infection after therapeutic conization for CIN3. Gynecol Oncol 2000;79(2):294—9.
17. Parkin D.M. Death from cervical cancer. Lancet 1999;347:797.
18. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб, 2006. с. 440—51.
19. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2005 году (заболеваемость, смертность, выживаемость) (экспресс-информация Популяционного ракового регистра). СПб., 2006. с. 19—22.
20. Новик В.И. Факторы эффективности цитологического скрининга рака шейки матки. Рос онкол журн 2006;1:47—9.
21. Chamberlain J. Screening for the cancer of the uterine cervix: IARC Sci. Publ. N 76. Lyon, 1986. p. 161—8.
22. Nuovo J., Melnicov J., Howell L. New tests for cervical cancer screening. Am Fam Physician 2001;64:780—6.
23. Solomon D., Davey D., Kurman R. et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002;287(16):2114—18.
24. Новик В.И., Сафронникова Н.Р., Урманчеева А.Ф., Кутуева Ф.Р. Новые информационные технологии в онкологической статистике. Материалы Всероссийского симпозиума. Под ред. В.М. Мерабишвили. СПб, 2001. с. 195—7.
25. Cancer: principles and practice of oncology. Ed. by V.T. DeVita., S. Hellvan., S.A. Rosenberg. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ^{192}Ir ДЛЯ КОНТАКТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

О.А. Кравец, Л.А. Марьина, М.И. Нечушкин, Ю.В. Андреева, Н.А. Пирогова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

RESULTS OF ^{192}Ir CONTACT RADIATION THERAPY FOR CERVIX UTERI CANCER

O.A. Kravets, L.A. Maryina, M.I. Nechushkin, Yu.V. Andreyeva, N.A. Pirogova

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

The paper presents the results of treatment for locally advanced cervix uteri cancer, by applying a ^{192}Ir radioactive source for contact radiation. Three- and five-year overall and relapse-free survival rates have been obtained for stages: 82.5 and 82.5%; 78.4 and 78.4% for Stage IIb; 57 and 52.3%; 41.6 and 41.6 for IIIb; 53.3 and 47.3%; 42.4 and 37.7% for IVb, respectively.

Key words: radiotherapy, cervix uteri cancer, contact radiation, survival

В настоящее время отечественные клиники оснащаются современной аппаратурой для проведения контактной лучевой терапии (ЛТ) методом remote afterloading (дистанционное последовательное введение источников).

Ввиду того что применение ЛТ в лечении рака шейки матки (РШМ) занимает приоритетное место в арсенале специализированных методов лечения онкогинекологических больных как в России, так и за рубежом поиск путей повышения ее эффективности сегодня по-прежнему сохраняет свою актуальность.

На данном этапе в отделении радиохирургии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина лечение больных РШМ проводится на γ -терапевтическом аппарате MicroSelectron высокой мощности дозы (HDR) с использованием источника ^{192}Ir или на аналогичном γ -терапевтическом комплексе GammaMed Plus.

MicroSelectron (HDR) или новая версия MicroSelectron V3 (HDR) — 18-канальный аппарат, а также GammaMed Plus (HDR) — 24-канальный аппарат представляют современные устройства, предназначенные для радиационного облучения с применением источника ^{192}Ir высокой активности 10 Ci ($T_{1/2}$ = 74 дня).

Источник последовательно перемещается по интрастатам с шагом 2,5, 5 или 10 мм. Максимальное число активных позиций в эндостате составляет 48 (MicroSelectron) или 60 (GammaMed Plus), что позволяет широко варьировать размеры облучаемой мишени с проведением дальнейшего дозиметрического планирования и оптимизацией дозного распределения в условиях фракционированного облучения.

В комплексах аппаратов представлены различные усовершенствованные типы эндостатов — комбинации кольпостатов с метростатами. Современные версии аппаратов дополнены набором ап-

пликаторов, изготовленных из специального пластика, не дающего артефактов на изображениях компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Материалы и методы

В исследование включены 132 больные РШМ II—IV стадий, которым проводился курс сочетанной ЛТ в отделении радиохирургии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1991 по 2008 г.

РШМ IIb стадии (T2bN0M0) выявлен у 33 (25,1%) больных, IIIb (T1—3bN0—1M0) — у 78 (58,7%), IVb (T1—3bN0—1M1) — у 21 (16%). Подавляющее большинство пациенток изучаемой группы составили больные с III стадией распространенности опухолевого процесса, из которых у 20 (35,7%) выявлены метастазы в подвздошные лимфатические узлы (ЛУ).

Средний возраст больных составил $51,6 \pm 1,1$ года (22—76).

Клинический диагноз у всех больных подтвержден результатами гистологического исследования. В большинстве случаев диагностирован плоскоклеточный рак, из них в 22% наблюдений — умеренной или низкой дифференцировки; аденокарцинома обнаружена у 2 больных, железисто-плоскоклеточный рак — у 2.

Среди сопутствующих заболеваний чаще всего встречались сердечно-сосудистые (9,9%), заболевания желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (7,6%), мочевыделительной системы (3%).

При проведении больным курса сочетанной ЛТ с использованием радиоактивного источника ^{192}Ir руководствовались общепринятыми показаниями и противопоказаниями.

В ходе нашего исследования применялась дистанционная ЛТ (ДЛТ) на γ -терапевтическом аппарате РОКУС или линейном ускорителе 6—18 MeV. В 75% случаев проводился полный курс лечения, у остальных пациенток — расщепленный.

Общее время лечения в 53,1% наблюдений составило < 8 ; в 13,7% — ≥ 8 , но < 9 ; в 6,8% — ≥ 10 , < 11 ; в 16% — ≥ 11 нед.

На I этапе проводилась ДЛТ малого таза статическим или ротационным способом, средняя суммарная очаговая доза (СОД) составила $34,4 \pm 0,5$ (20—40) Гр. На II этапе осуществляли внутриволостную γ -терапию на аппарате MicroSelectron или GammaMed Plus HDR с активностью 10 Ci; разовая доза в т. А составила 7,5 Гр в режиме 1 раз в 6 дней, 4 фракции до СОД в т. А 30 Гр. В дни, свободные от внутриволостной ЛТ, проводили ДЛТ параметральной клетчатки и тазовых ЛУ до средней СОД $18,9 \pm 0,4$ (4—30) Гр. При поражении регионарных ЛУ осуществляли соответствующую ДЛТ до оптимальных доз.

Результаты и обсуждение

Эффективность применения сочетанной ЛТ у больных местно-распространенным РШМ анализировали с учетом темпов регрессии опухоли, наличия у пациенток лучевых реакций и осложнений, возникающих в процессе лечения и после его завершения, а также показателей выживаемости в сроках до 5 лет.

Динамика регрессии экзофитного компонента и инфильтративных изменений первичных опухолей в условиях высокой мощности дозы наступала, как правило, к концу курса внутриволостной ЛТ на уровне доз 30 Гр.

Лучевые реакции слизистой шейки матки и влагалища у большинства больных характеризовались слабой или умеренной степенью выраженности и проявлялись в виде гиперемии слизистой или ограниченного некроэпителиита у наружного зева шейки матки. В процессе наблюдения за больными после окончания курса ЛТ характерные изменения слизистой сохранялись в течение 2—4 мес, что требовало от пациенток проведения длительных жировых обработок влагалища.

Частота возникновения ранних лучевых реакций в значительной мере зависела от вида применяемой ДЛТ. Так, при лечении больных на γ -терапевтической установке РОКУС ранние лучевые реакции во время проведения или к концу курса лечения развились в 53 (40,1%) случаях, тогда как при терапии на линейном ускорителе — в 29 (21,9%). Основное число ранних лучевых реакций отмечено со стороны органов ЖКТ (энтероколит, ректит); при лечении на линейном ускорителе этот показатель оказался существенно ниже по сравнению с таковым на аппарате РОКУС (20,4% против 37,8%).

Поздние лучевые повреждения зафиксированы в 24 (18,1%) случаях. Из них лучевые ректиты возникли у 9 (6,8%) больных, циститы — у 7

(5,3%), энтероколиты — у 3 (2,2%). У 5 (3,7%) пациенток отмечено повреждение слизистой шейки матки в виде некротического эпителиита. Такие осложнения, как ректо- или везико-вагинальные свищи, не выявлены.

Общая 3- и 5-летняя выживаемость больных в зависимости от стадии заболевания составила: при IIb стадии — $82,5 \pm 9,2$ и $82,5 \pm 9,2\%$, при IIIb — $57 \pm 9,4$ и $52,3 \pm 9,7\%$, при IVb — $53,3 \pm 15,1$ и $47,3 \pm 15,7\%$ соответственно.

Трех- и 5-летняя выживаемость без признаков рецидива и метастазов при IIb стадии составила $78,4 \pm 8,6$ и $78,4 \pm 8,6\%$, при IIIb — $41,6 \pm 8,1$ и $41,6 \pm 8,1\%$, при IVb — $42,4 \pm 11,6$ и $37,7 \pm 12,5\%$ соответственно.

Распространенность опухолевого процесса у больных с III—IV стадиями явилась причиной быстрого прогрессирования заболевания: в среднем от 3 до 6 мес наблюдался продолженный рост опухолевого процесса в области шейки матки и/или параметральной клетчатки в 8 (6%) случаях. У 5 (3,7%) пациенток местное прогрессирование заболевания сочеталось с появлением отдаленных метастазов. Генерализация опухолевого процесса зафиксирована в 14 (10,6%) случаях. Преимущественно выявлены метастазы в подвздошные, парааортальные и/или надключичные ЛУ, у отдельных больных — метастазы в печень, кости, легкие.

Развитие локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов имело место в 16 (12,1%) случаях в основном в сроке до 1 года.

Таким образом, местно-распространенный РШМ является трудно излечимой при сочетанной ЛТ формой заболевания с достаточно агрессивным прогрессированием. В мировой литературе активно обсуждаются вопросы внедрения современных подходов к ЛТ, особенно при терапии больных с III стадией заболевания [1—3].

Современные компьютерные планирующие системы позволяют индивидуально для каждой больной создавать планы контактного облучения, проводить вычисления в реальных условиях взаимного расположения источников излучения и органов в теле пациентки, оптимизировать дозное распределение с помощью пошагового продвижения источника при контактном облучении с целью подведения максимальной терапевтической дозы к объему-мишени. При больших объемах опухоли шейки матки возможно планирование проведения внутриволостной ЛТ на основе развития трехмерного изображения. Это позволяет повысить терапевтическую эффективность сочетанной ЛТ РШМ с использованием радиоактивного источника ^{192}Ir , а также уменьшить количество лучевых повреждений на критические органы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coucke P.F., Maingon P., Ciernik I.F., Phuoc D.H. A survey on staging and treatment in uterine cervical carcinoma in the radiotherapy cooperative group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Radiat Oncol* 2000;54(3):221—8.
2. Nag S., Cardenes H., Chang S. et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from Image-Guided Brachytherapy Working group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1160—72.
3. Stewart A.J., Viswanathan A.N. Current controversies in high-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy for cervical cancer. *Cancer* 2006;107(5):908—15.

СТАНДАРТЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ В ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РАКА ЯИЧНИКОВ

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

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

MANAGEMENT IN EARLY OVARIAN CANCER: STANDARDS AND UNSOLVED PROBLEMS

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

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

The appropriate management of early-stage ovarian carcinoma is controversial. The literature has been analyzed to find answers to the following questions: how to make an early diagnosis of ovarian cancer and to minimize the treatment in order to avoid complications and toxicity without any harm to health and to increase therapeutic effectiveness. The use of the current noninvasive techniques (positron emission tomography, magnetic resonance imaging) is shown to considerably improve the diagnostic estimation of the extent of a tumor. This fact and deeper knowledge of prognostic factors will allow us to optimize and individualize treatment.

Key words: *Stage I—II ovarian cancer, screening, diagnosis, treatment*

По стандартизованным показателям заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2006 г. рак яичников (РЯ) занимает 8-е место и составляет 11 на 100 000 женщин, а по смертности — 4-е место (6 на 100 000). Заболеваемость за последние 5 лет увеличилась на 6,5%, из них на 1,1% — в связи с изменениями численности и возрастной структуры населения; а на 5,4% — за счет риска заболеть. В 10,4% случаев заболевание выявлено при профилактическом осмотре. У 33% пациенток диагностирована I—II стадия заболевания [1].

По классификации Международной ассоциации гинекологии и акушерства (FIGO) к раннему РЯ относят Ia—c, IIa стадии. По гистологическому строению до 80% случаев приходится на эпителиальные злокачественные опухоли, которые подразделяют на серозные, муцинозные, эндометриодные, светлоклеточные, опухоль Бреннера, недифференцированные и смешанные формы. Благоприятными факторами прогноза, согласно данным многофакторных исследований, при начальных формах РЯ являются высокая степень дифференцировки, отсутствие плотных сращений опухоли с окружающими тканями, гистотип опухоли (за исключением светлоклеточного); более низкая стадия; отсутствие асцита и разрыва опухоли [2]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при сочетании этих факторов может приближаться к 98% [3]. Основным путем прогрессирования РЯ является имплантационный — внутрибрюшинная диссеминация. Лимфогенное, гематогенное метаста-

зирование чаще наблюдается при поздних стадиях. Стандартом лечения, согласно клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Национального института рака (NCI), FIGO, является оперативное вмешательство с процедурой полного хирургического стадирования и проведением последующей адъювантной химиотерапии (ХТ) у больных ранним РЯ с неблагоприятными прогностическими факторами. При хорошо дифференцированных неслетлоклеточных опухолях Ia—b стадий оперативное вмешательство является достаточным (уровень доказательности IA).

Несмотря на наличие стандартов лечения с высоким уровнем доказательности, выявление и адекватное лечение больных ранними стадиями РЯ остается предметом дискуссий до настоящего времени. Идеальной является ситуация, когда больная ранним РЯ оперируется опытным онкогинекологом, который, получив полную информацию об опухолевом процессе в соответствии с изученными факторами прогноза, принимает решение о целесообразности назначения пациентке адъювантной ХТ. В реальной жизни возникает ряд вопросов:

- как осуществить раннюю диагностику РЯ?
- как минимизировать лечение с точки зрения развития осложнений и токсичности без ущерба для эффективности?

Нами была сделана попытка ответить на эти вопросы на основании проведенного анализа доступной литературы.

Скрининг и раннее выявление РЯ

Поздняя диагностика РЯ в значительной степени объясняется тем, что симптомы раннего рака выражены слабо, неспецифичны или вообще отсутствуют. В то же время В.А. Goff и соавт. [4] продемонстрировали, что симптомы РЯ имеют место у 90% заболевших женщин даже на ранней стадии заболевания, однако часто они не воспринимаются врачами как серьезные, и, как следствие, до 37% женщин с болезнью длительно, по крайней мере 6 мес от момента появления жалоб, наблюдаются докторами до диагностики заболевания. В.А. Goff и соавт. разработали «индекс симптома»: более чем 12 эпизодов по крайней мере одного из следующих проявлений: боли или вздутие живота, учащенное мочеиспускание или позывы; изменение пищевых пристрастий; быстрое насыщение пищей, существующее меньше года. Несмотря на то что эти симптомы не могут быть использованы в скрининге и существуют сомнения относительно диагностики именно раннего рака, эксперты FIGO считают, что врачи, оценивающие женщин с этой совокупностью симптомов, должны быть осведомлены о возможной связи этих проявлений с патологией яичников. По мнению экспертов FIGO, это может способствовать более ранней диагностике РЯ с последующим уменьшением смертности, связанной с лечением, и, возможно, увеличением выживаемости [5].

Благодаря проведению эпидемиологических исследований факторы риска развития РЯ были идентифицированы. Уменьшение риска на 30–60% связывают с молодым возрастом пациенток во время первой беременности и первых родов (≤ 25 лет), использованием оральных контрацептивов и/или грудным вскармливанием [6]. Наоборот, бесплодие или старший (≥ 35 лет) возраст при первых родах увеличивают риск развития рака. Семейный анамнез (прежде всего пациентки, имеющие ≥ 2 родственниц первой степени, больных РЯ), в том числе связь с BRCA1- и BRCA2-генотипами, также ассоциирован с заболеваемостью РЯ в молодом возрасте. Однако наследственные формы РЯ составляют только 5%.

Общеизвестно, что прогноз и возможность излечения напрямую связаны со своевременностью выявления заболевания. К сожалению, ни одна из скрининговых программ, направленных на раннее выявление РЯ, до сих пор не позволила добиться улучшения результатов лечения. Основными методами скрининга, оценивавшимися в больших проспективных исследованиях, были ультразвуковое исследование (УЗИ) и СА-125 [7–9]. В случае если для скрининга использовалось только УЗИ (скринингу в рамках исследования было подвергнуто 15 500 женщин), положительный предсказательный уровень состав-

лял от 1,5% при чрезбрюшинном до 10% при трансагинальном методе исследования. Такая низкая диагностическая ценность происходит из-за схожести сонографической картины доброкачественных и злокачественных изменений, относящихся даже к менопаузальному периоду. Необходимо отметить, что при диагностике РЯ высокая специфичность скринингового теста крайне важна, так как при положительном результате нередко требуется хирургическое вмешательство. С учетом относительно низкой распространенности заболевания даже скрининговый тест, обладающий 95% специфичностью, привел бы к необходимости проведения 50 диагностических лапаротомий для выявления 1 случая РЯ [10].

Как уже было отмечено ранее, диагностическая ценность СА-125 в качестве маркера РЯ низкая — не более 50% при ранних стадиях; в детородном возрасте он может повышаться при многих доброкачественных состояниях: менструации, беременности, эндометриозе и воспалительных процессах придатков матки. Высокий уровень СА-125 наблюдается также при аутоиммунных заболеваниях, гепатите, хроническом панкреатите, циррозе печени. Опухоли желудочно-кишечного тракта, карциномы бронхов и карцинома молочной железы могут также в некоторых случаях быть причиной значительного подъема уровня СА-125. Попытки повысить прогнозирующую ценность СА-125 были предприняты J.J. Jacobs и соавт. [11] 22 000 женщин, находящихся в состоянии менопаузы, были рандомизированно распределены на проведение 3 ежегодных измерений СА-125 или наблюдение. При уровне СА-125 > 30 ЕД/мл пациенткам выполняли трансагинальное УЗИ. Двадцати девяти женщинам было выполнено хирургическое вмешательство в связи с подозрением на РЯ, у 6 из них был диагностирован рак (у 3 — в I стадии заболевания). Положительная прогнозирующая ценность составляла 20,7%. Десять женщин в группе скрининга и 20 — в группе контроля заболели РЯ в ходе исследования. Исследователи показали увеличение выживаемости (медиана 73 мес в группе скрининга против 42 мес в контрольной группе; $p=0,01$), однако снижения смертности не получено.

Ведение больных с выявленной патологией яичников/малого таза

Проблему представляет не только раннее выявление больных с подозрением на РЯ, но и тактика ведения пациенток с уже выявленными образованиями малого таза. Большинство объемных образований яичников (до 85%) — доброкачественные, но последствия необнаружения раннего РЯ смертельны. В случае когда врач сталкивается с впервые выявленным образованием яичников, ему нужно определить, нуждается ли оно в даль-

нейшей оценке (и кем — гинекологом общего профиля или онкологом) или достаточно просто наблюдения. Онкологическая настороженность, а также комплексная оценка жалоб, анамнеза, наследственной предрасположенности, данных осмотра, трансвагинального УЗИ, уровня СА-125 позволяют в большинстве случаев заподозрить злокачественную опухоль [12]. При наличии плотного, неподвижного, бугристого или шероховатого образования в малом тазу дифференциальный диагноз с овариальным раком обязателен. При сопутствующем асците или объемном образовании в эпи- или мезогастрии диагноз РЯ не вызывает сомнения. Немаловажным является также вопрос о сроках наблюдения кистозных образований яичников. Большие (>8 см) размеры в отсутствие индукции овуляции не характерны для функциональных кист. При меньших размерах сроки активного наблюдения (гинекологический осмотр, УЗИ) не должны превышать 2—6 мес. В случае если объемное образование не уменьшается или, напротив, увеличивается, показано его удаление. Выжидательная тактика не приемлема в период менопаузы [13].

Группой Society of Gynecologic Oncology и American College of Obstetricians and Gynecologist разработаны рекомендации по тактике ведения больных с впервые выявленными объемными образованиями малого таза: при наличии любого объемного образования в малом тазу у пациенток детородного возраста с уровнем СА-125 > 200 ЕД/мл, а у женщин в менопаузе > 35 ЕД/мл с асцитом, отягощенным семейным анамнезом (РЯ или рак молочной железы у родственниц первой степени), показана диагностическая лапаротомия в условиях онкологического стационара. Выполнение этих рекомендаций позволяет в 30% случаев диагностировать РЯ, рак маточной трубы или брюшины [14].

На сегодняшний день диагностический арсенал дополнили такие методы исследований, как позитронно-эмиссионная (ПЭТ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография. А.В. Kurtz и соавт. [15] проспективно оценили данные 280 женщин с подозрением на РЯ, которым до операции были выполнены эхография, КТ и МРТ. МРТ была самой точной в диагностировании злокачественного процесса — выявлен 91% случаев, при КТ — 85%, ультразвуковой КТ (УЗКТ) — 78%. Е. Nam и соавт. [16] сравнили диагностическую ценность ПЭТ с УЗКТ, КТ и МРТ как для обнаружения, так и для оценки распространенности РЯ. Сто тридцать три женщины с подозрением на РЯ были включены в проспективное исследование; предоперационное обследование включало изучаемые методы диагностики. Гистопатологическое исследование подтвердило наличие доброкачест-

венных опухолей у 25 пациенток, пограничных — у 13 и злокачественных — у 95. При дифференцировке злокачественных опухолей от доброкачественных и пограничных овариальных точность ПЭТ составила 87%, что было выше, чем при УЗКТ — 77% и КТ или МРТ — 79%. Из 95 пациенток с морфологически подтвержденным РЯ у 16 ПЭТ показала не обнаруженные другими методами метастазы в лимфатические узлы (ЛУ) и 1 внутриспеченочный метастаз, у 10 больных из этого числа гистологически подтверждены метастазы в надключичные ЛУ. Кроме того, с помощью ПЭТ были выявлены синхронные злокачественные опухоли в 7 случаях (щитовидной железы, почки, молочной и поджелудочной железы и рак легкого).

Ведение больных с ранними стадиями РЯ

При планировании лечения больных с клиническим ранним РЯ одним из основных критериев является определение истинной стадии заболевания.

Важность полного и адекватного хирургического стадирования продемонстрирована многоцентровым исследованием, в котором участвовали 100 больных с I—II клиническими стадиями заболевания, подвергшихся хирургическому рестадированию. У 31% пациенток диагностирована более поздняя стадия заболевания, из них у 23 (77%) — III стадия [17]. Авторы заключили, что начальное клиническое определение стадии, используемое в оценке пациенток с ранним овариальным раком, часто является неполным и неадекватным. Правильное определение стадии приводит к перераспределению больных с субклиническими метастазами из группы ранних стадий в позднюю, что, в конечном счете, увеличивает среднюю продолжительность жизни в обеих группах. Это явление носит название феномена Уилла Роджерса [18]. Неполное хирургическое определение стадии приводит к неадекватному послеоперационному лечению, которое может ухудшить прогноз для пациенток.

Согласно клиническим рекомендациям ESMO, для адекватного хирургического стадирования РЯ выполняют срединный разрез передней брюшной стенки, что позволяет осмотреть всю брюшную полость. Асцит аспирируют для цитологического исследования, при отсутствии асцита берутся смывы с брюшины малого таза и латеральных каналов. У большинства больных выполняют экстирпацию матки с придатками с удалением большого сальника. Все отделы брюшной полости, включая поддиафрагмальное пространство, тонкую и толстую кишку и их брыжейки, поверхность париетальной и висцеральной брюшины, забрюшинное пространство, тщательно и методично осматривают; все подозрительные участки подвергают биопсии. Даже в случае если срочное исследо-

вание не подтвердило наличие опухоли, выполняют биопсию брюшины боковых поверхностей малого таза, прямокишечно-маточного углубления, мочевого пузыря, латеральных каналов и диафрагмы, а также парааортальных и тазовых ЛУ [19]. В клиниках США выполняют сначала селективную, а в случае получения отрицательных результатов срочного гистологического исследования удаленных ЛУ — тотальную тазовую и парааортальную лимфаденэктомию (ЛАЭ) [20]. У молодых женщин, желающих сохранить детородную функцию, с Ia стадией высококодифференцированного несветлоклеточного РЯ возможны одностороннее удаление придатков матки и ревизия контралатерального яичника с последующим адекватным хирургическим стадированием [21]. Отдельным пациенткам — лапароскопическое вмешательство, выполняющееся опытным онкогинекологом.

Наиболее неоднозначным для клинициста является вопрос о выполнении селективной биопсии ЛУ в рамках полного хирургического стадирования. Забрюшинно, только в парааортальной области насчитывается от 80 до 120 ЛУ, и практически любой из них может быть поражен микрометастазами. Пораженные опухолью узлы могут оставаться обычного размера и консистенции, быть свободно смещаемыми. Необходимость проведения тотальной ЛАЭ показана в исследовании W. Cliby и соавт. [22]. При наличии лимфогенных метастазов изолированное поражение тазовых узлов было отмечено у 27,5% больных, только парааортальных — у 33,5% и тазовых и парааортальных — у 33,5% (дополнительно 5,5% пациенток имели метастазы в паховые ЛУ). Таким образом, выявление метастазов практически равновероятно в любой группе регионарных ЛУ.

Серия исследований по изучению целесообразности выполнения тотальной тазовой и парааортальной ЛАЭ у больных РЯ III стадии была проведена E. Burghardt и соавт. [23]. Показано, что изолированное поражение парааортальных ЛУ имело место в 13%, только паховых — в 13% наблюдений, сочетанное поражение выявлено у 51% пациенток. Пятилетняя выживаемость больных зависела от наличия метастазов в регионарные ЛУ: 69% — у пациенток без поражения узлов, 58% — при наличии метастаза в 1 узел и 28% — у больных с множественными лимфогенными метастазами. На основании собственных наблюдений и данных других исследователей, Burghardt заключил, что частота тазового и парааортального лимфогенного метастазирования при этом заболевании высока, и ХТ кажется неэффективной для уничтожения метастазов в ЛУ.

В 2006 г. A. Maggioni и соавт. [24] опубликовали результаты рандомизированного, проспективного исследования по сравнению больных пред-

полагаемым ранним раком с клинически не увеличенными ЛУ, которым была выполнена тотальная или селективная тазовая и парааортальная ЛАЭ. Несмотря на то что у большинства пациенток были метастатические ЛУ в группе тотальной ЛАЭ (22% против 9%; $p=0,007$) при среднем сроке наблюдения 87,8 мес, не было никакого значительного различия в безрецидивной (71,3% против 78,3%; $p=0,16$) и общей (81,3% против 84,2%; $p=0,56$) выживаемости. Авторы заключили, что, возможно, клинически важное преимущество тотальной ЛАЭ нивелировалось за счет ХТ, которую получило большинство больных контрольной группы (66% против 56%). Это исследование подтвердило интересный факт, на который еще в 1998 г. указали T. Onda и соавт. [25], что у пациенток с IIIc стадией болезни только на основании поражения забрюшинных ЛУ 5-летняя выживаемость равнялась 84%, что было значительно лучше, чем выживаемость у пациенток с IIIc стадией вследствие интраперитонеальной диссеминации. Что касается увеличенных узлов, то они должны быть удалены, так же как и вся масса макроскопически определяемой болезни [26].

С учетом того что при неизмененных ЛУ ЛАЭ выполняется с диагностической целью, следует помнить, что проведение обширных ЛАЭ приводит к значительному повышению объема оперативного вмешательства, удлинению времени операции, увеличению кровопотери, осложнению течения послеоперационного периода. Наиболее распространенными послеоперационными осложнениями, непосредственно связанными с ЛАЭ, являются ложные забрюшинные лимфокисты, требующие дренирования, и их нагноение. Еще одно из отдаленных осложнений, развивающихся после тазовой и парааортальной ЛАЭ, — лимфостаз нижних конечностей, истинные данные о частоте которого занижены в литературе. В исследовании M. Ryan и соавт. [27] показано, что частота лимфостаза нижних конечностей после тазовой лимфаденэктомии составляет 20%. Лимфостаз — хроническое прогрессирующее состояние, отрицательно воздействующее на качество жизни. Другим редким, но возможным осложнением является лимфатический асцит, имевший место у 2,7% пациенток после обширной забрюшинной ЛАЭ, который, в конечном счете, разрешим, но может потребовать многократных лапароцентезов [28].

Роль применения адъювантной ХТ при ранних стадиях РЯ долгое время была неоднозначной. В одних исследованиях сообщалось о 5-летней выживаемости при Ia—с стадии 93,7—84% без проведения ХТ [29], в других — 10-летняя выживаемость колебалась в диапазоне 50—70%, и приблизительно 50% женщин с ранними стадиями РЯ погибали от прогрессирования заболевания [30]. Проблема

адьювантной терапии для пациенток с ранним РЯ состоит в том, что большинство из них будет подвергнуто ХТ-воздействию излишне. В связи с этим усилия онкологов были направлены на поиск факторов риска развития рецидива.

Единственное исследование, позволяющее выделить пациенток с ранним РЯ, не нуждающихся в ХТ, было проведено GOG в 1980 г. [31]. Оно определило группу больных РЯ Ia и b стадии с высокодифференцированными опухолями, которым проведение адьювантной терапии нецелесообразно. Пятилетняя выживаемость пациенток, получавших мелфалан, составляет 98%, не получавших адьювантной ХТ — 94%.

Все дальнейшие исследования проводились у больных с неблагоприятным прогнозом и включали пациенток со стадиями болезни Ia—b (G_{2-3}), Ic, IIa и всех больных светлоклеточным раком I—IIa стадии. Эти работы показали, что внутрибрюшинное введение ^{32}P и моно-ХТ мелфаланом сопровождаются идентичными показателями 5-летней выживаемости — около 80% [32]. Следует отметить, что на фоне длительного приема алкилирующих средств, к которым относится мелфалан, у 10% больных в течение 5—10 лет развивается острый миелоидный лейкоз, кроме того, описано развитие пневмосклероза, васкулита, катаракты, бесплодия. Внутрибрюшинное введение ^{32}P сопровождается трудностями, связанными с введением препарата, приводит к развитию поздних кишечных осложнений, самым грозным из которых является прободение кишки.

В нескольких исследованиях по сравнению различных платиновых режимов с интраперитонеальными ^{32}P различия в 5-летней выживаемости отсутствовали [33, 34]. GOG сравнили ^{32}P с 3 циклами цисплатина плюс циклофосфан [35]. Десятилетняя безрецидивная выживаемость составила 65% для ^{32}P и 72% — для ХТ. Несмотря на то что разница статистически не достоверна, было сделано заключение, что ХТ препаратами платины может быть стандартом лечения больных ранним РЯ с неблагоприятными прогностическими факторами с точки зрения улучшения безрецидивной выживаемости и меньшей токсичности.

В двух больших европейских исследованиях — EORTC-ACTION и ICON 1, включавших 925 пациенток со стадией болезни Ia—b (G_{2-3}), Ic, IIa и всех больных светлоклеточным раком I—IIa стадии, пациентки были рандомизированы на получающих адьювантную платиносодержащую ХТ или наблюдающихся [36]. Объединенные данные этих исследований показали, что адьювантная ХТ увеличивает как 5-летнюю безрецидивную, так и общую выживаемость на 11 и 8% соответственно. Однако неадекватное определение стадии не было критерием исключения в этих исследованиях. Де-

тальный анализ показал, что наиболее выраженное влияние ХТ на общую и безрецидивную выживаемость отмечено в подгруппе пациенток с неполным хирургическим стадированием, а в подгруппе больных с полным хирургическим стадированием эффекта от ХТ не зафиксировано. В группе контроля авторы наблюдали лучшую выживаемость пациенток с адекватно стадированной болезнью.

Результаты EORTC-ACTION и ICON 1 позволяют сделать следующие выводы:

- даже в лучших европейских клиниках полное хирургическое определение стадии может быть проблематичным;
- прогноз неоптимально стадированных пациенток может быть улучшен за счет проведения адьювантной ХТ;
- существует группа больных, которые, несмотря на минимальную болезнь и оптимальное лечение, все же умирают от прогрессирования заболевания.

Дальнейшие исследования подтвердили, что оптимальное хирургическое стадирование является независимым прогностическим фактором наравне с дифференцировкой и гистологическим типом опухоли [37]. Влияние хирургического определения стадии на прогноз не удивительно, поскольку оптимальное хирургическое определение стадии минимизирует вероятность обнаружения остаточной опухоли, а неполное хирургическое стадирование увеличивает возможность наличия скрытого рака в брюшной полости.

Показано, что у больных ранним РЯ при оптимальном хирургическом стадировании стадия FIGO теряет прогностическую ценность. Например, Ic стадия болезни не была связана с более высоким риском развития рецидива или смерти по сравнению с умеренно и низкодифференцированными стадиями Ia и b. Это подтвердили I. Vergote и соавт. [38] в метаанализе, включающем более чем 1500 случаев раннего РЯ: прогноз при Ic и b стадии болезни был одинаковым.

Оригинальное исследование было выполнено D.F. Kolomainen и соавт. [39], которые изучили возможности применения альтернативной стратегии, состоящей в том, чтобы после операции наблюдать пациенток с I стадией болезни и лечить только тех, у кого возник рецидив заболевания. У 61 (31%) из 194 больных развился рецидив, по поводу которого проводилась ХТ на основе платины. В 24% случаев в течение 5 лет после этого лечения не отмечено признаков прогрессирования. Светлоклеточный гистотип и разрыв опухоли перед первичной операцией были независимыми неблагоприятными прогностическими факторами для выживаемости после ХТ. Степень дифференцировки не имела значения. Общая 10-летняя выживаемость для всех 194 пациенток составила 72%

(медиана прослеженности 8,7 года), а выживаемость, ассоциированная с болезнью, 80%. Детальный анализ смертельных случаев показал, что у 30% больных I стадии, умерших в течение 10 лет, основной причиной смерти было не опухолевое заболевание.

В данном исследовании детально изучены рецидивы раннего РЯ, что кажется достаточно важным для понимания процесса в целом и отличает эту работу от многих других, в которых исследование рецидивов РЯ проводится независимо от стадий. Показано, что большинство рецидивов раннего овариального рака развивается в первые 2—3 года с момента первичной диагностики заболевания. Клиническое течение рецидива у пациенток I стадии заболевания подобно первичной болезни при III стадии: выживаемость в первые 2 года после развития рецидива раннего рака схожа с таковой у субоптимально оперированных первичных больных с III стадией. Однако после 4 лет выживаемость близка к выживаемости больных после оптимальной циторедукции с хорошим прогнозом. Высказано предположение о том, что значительное начальное снижение выживаемости ассоциировано со светлоклеточным гистотипом опухоли и наличием дооперационного разрыва опухоли. Исследователи установили, что существует группа пациенток, у которых применение отсроченной ХТ действительно эффективно. Дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление факторов, которые позволят идентифицировать 3 группы больных I стадии:

- 1) без развития рецидива — ХТ не показана;
- 2) с возникновением рецидива в ближайшие 2—3 года — показана адъювантная ХТ;
- 3) с развитием рецидива через 5 лет и более — не показана адъювантная ХТ; эти пациентки получают эффективную ХТ при возникновении рецидива.

При отсутствии различий в показателях выживаемости при разных послеоперационных режимах ХТ у больных ранним раком с неблагоприятными прогностическими факторами дальнейшие исследования по выбору схем ХТ основаны на снижении токсичности, побочных эффектов, возможности амбулаторного применения.

В исследовании GOG 157 сравнивали 3 и 6 циклов режима паклитаксел плюс карбоплатин. Риск развития рецидива в течение 5 лет составил 20,1% (6 циклов) и 25,4% (3 цикла). Показатель смертности был одинаков для изучаемых режимов. Следовательно, после полного хирургического определения стадии 3 цикла режима паклитаксел плюс карбоплатин являются обоснованным лечением, а дополнительные 3 цикла терапии не дают значимого снижения риска развития рецидива, увеличивают токсичность и ухудшают качество жизни [40].

Заключение

На основании проанализированной литературы можно сделать следующие выводы. На сегодняшний день адекватных методов скрининга раннего РЯ не существует. Строго доказанными факторами прогноза для развития раннего РЯ являются патоморфологическая стадия заболевания и степень дифференцировки опухоли. Хирургическое определение стадии проводится далеко не всегда, а оценка этой процедуры не лишена субъективизма. Даже в крупных международных исследованиях, где критерием включения являлось полное хирургическое стадирование, при окончательном анализе в 30% случаев процедура стадирования признана неполной (GOG 157). Именно благодаря этой процедуре существенно уменьшается число больных с нераспознанным диссеминированным процессом в группе пациенток с клинически ранним раком. При этом доля случаев раннего рака становится намного ниже — 10—15%, а результаты лечения — лучше [41].

Рекомендации по послеоперационному лечению построены в соответствии с данными исследований, в которые были включены больные как с полным, так и с неполным хирургическим определением стадии. Таким образом, остается нерешенным вопрос целесообразности назначения ХТ пациенткам с ранним РЯ с высоким риском развития рецидива при условии полного хирургического определения стадии болезни. У больных с Ia—b G₁ стадией лечение может быть ограничено хирургией с соблюдением адекватных методов определения стадии.

Полное хирургическое стадирование с тотальной ЛАЭ — достаточно дорогая диагностическая процедура, особенно для больных с подтвержденным ранним РЯ. Нельзя также не считаться с осложнениями, особенно с неустраняемыми и ухудшающими качество жизни, так как речь идет о больных с ожидаемой длительной продолжительностью жизни. К сожалению, на данном этапе мы не располагаем другими способами диагностики раннего рака. Возможно изучение опыта маммологов по выявлению «сторожевых» ЛУ, где применение селективной ЛАЭ может быть успешным. Чрезвычайно интересным представляется первый опыт использования ПЭТ для обнаружения субклинических метастазов РЯ.

Перспектива улучшения результатов терапии РЯ состоит в индивидуализации лечения на основе уже изученных и доказанных факторов прогноза и поиске новых прогностических критериев, характеризующих опухолевый процесс. Наши пациентки, несомненно, нуждаются в более совершенных методах лечения, так как, даже несмотря на раннюю форму РЯ и проведенное агрессивное лечение, они все еще умирают от этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. Вестн РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН 2008;19(2 прил 1).
2. Omura G.A., Brady M.F., Homesley H.D. et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9(7):1138—50.
3. Dembo A.J., Davy M., Stenwig A.E. et al. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990;75(2):263—73.
4. Goff B.A., Mandel L., Drescher C.W. et al. Development of an ovarian cancer symptom index. *Cancer* 2007;109:221—7.
5. NCCN Practice Guidelines in Oncology 2009. Vol. 1.
6. Ozols R.F., Rubin S.C., Thomas G. et al. Epithelial ovarian cancer. In: Principles and practice of gynecologic oncology. W.J. Hoskins, C.A. Perez, R.C. Young, eds. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 919—22.
7. Grover S., Quinn M.A., Weideman P. et al. Screening for ovarian cancer using serum CA125 and vaginal examination: report on 2550 females. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:291—5.
8. Jacobs I.J., Skates S., Davies A.P. et al. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ* 1996;313:1355—8.
9. Skates S.J., Menon U., MacDonald N. et al. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2003;21(10 suppl):206—10.
10. Rosenthal A.N., Menon U., Jacobs I.J. Screening for ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:433—47.
11. Jacobs I.J., Skates S.J., MacDonald N. et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1207—10.
12. McBee W.C., Escobar P.F., Falcone T. Which ovarian masses need intervention? *Cleveland Clin J Med* 2007;74(2):149—77.
13. Rulin M.C., Preston A.L. Adnexal masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1987;70:578—81.
14. Im S.S., Gordon A.N., Buttin B.M. et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 2005;105:35—41.
15. Kurtz A.B., Tsimikas J.V., Tempany C.M. et al. Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis—report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1999;212:19—27.
16. Nam E., Kim Y., Kim J. et al. Diagnosis and staging of ovarian cancer: Comparative values of PET/CT, Doppler US, CT, and MRI correlated with histopathologic analysis. *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl):5567.
17. Young R.C., Decker D.G., Wharton J.T. et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA* 1983;250:3072—6.
18. Piver M.S., Marchetti D.L. Potential for cure in ovarian cancer. *Compr Ther* 1986;12:13—20.
19. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии. Под ред. С.А. Тюляндина, Н.И. Переводчиковой, Д.А. Носова. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2007. с. 34—7.
20. Faber A.N., Rose P.G. Роль хирургии в лечении рака яичников. *J Clin Oncol* 2007;1(4):331—41.
21. Zanetta G., Chiari S., Rota S. et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(9):1030—5.
22. Cliby W.A., Alekti G.D., Wilson T.O., Podratz K.C. Is it justified to classify patients to Stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? *Gynecol Oncol* 2006;12:103:797—801.
23. Burghardt E., Pickel H., Lahousen M., Stettner H. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:315—9.
24. Maggioni A., Benedetti Panici P., Dell A.T. et al. Randomized study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer* 2006;95:699—704.
25. Onda T., Yoshikawa H., Yasugi T. et al. Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage IIIC after systematic lymphadenectomy have similar survival to stage I/II patients and superior survival to other stage III patients. *Cancer* 1998;83:1555—60.
26. Hacker N.F., Valmadre S., Robertson G. Management of retroperitoneal lymph nodes in advanced ovarian cancer. *J Gynecol Cancer* 2008;18(Suppl 1):7—10.
27. Ryan M., Stainton C., Slaytor E. et al. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. *Aust NZ Obstet Gynaecol* 2003;43:148—51.
28. Krishnan C.S., Grant P.T., Robertson G., Hacker N.F. Lymphatic ascites following lymphadenectomy for gynaecological malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:392—6.
29. Ahmed F.Y., Wiltshaw E., Nocol B. et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14(11):2968—75.
30. Robert C. Young early-stage ovarian cancer: to treat or not to treat. *J National Cancer Inst* 2003;95(2).
31. Hreshchyshyn M.M., Park R.C., Blessing J.A. et al. The role of adjuvant therapy in stage I ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:139—45.
32. Young R.C., Walton L.A., Ellenberg S.S. et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer: results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990;322:1021—7.
33. Vergote I.B., Vergote-De Vos L.N., Abeler V.M. et al. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole abdomen irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer* 1992;69:741—9.
34. Bolis G., Colombo N., Pecorelli S. et al. G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). *Ann Oncol* 1995;6:887—93.
35. Young R.C., Brady M.F., Nieberg R.K. et al. Adjuvant treatment for early ovarian cancer: a randomized phase III trial of intraperitoneal 32P or intravenous cyclophosphamide and cisplatin — a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2003;21:4350—5.
36. Trimbo J.B., Parmar M. International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm Trial: Two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(2):105—12.
37. Trimbo J.B., Vergote I., Bolis G., Vermorken J. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(2):113—25.
38. Vergote I., De Brabander J., Fyles A. et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001;357:176—82.
39. Kolomainen D.F., A'Hern R., Coxon F.Y. et al. Can patients with relapsed, previously untreated, stage I epithelial ovarian cancer be successfully treated with salvage therapy? *J Clin Oncol* 2003;21(16):3113—8.
40. Bell J., Brady M.F., Young R.C. et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;102(3):432—9.
41. Winter-Roach B.A., Kitchener H.C., Dickinson H.O. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD004706. DOI: 10.1002/14651858.CD004706.pub2.



КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗОНОТЕРАПИИ И НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

В.А. Титова, Ю.М. Крейнина, А.Н. Шипилова, Л.Н. Шевченко, В.Ю. Петровский
ФГУ РНЦРР, Москва

COMPLEX INTRAVENOUS OR LOCAL OZONE AND LOW-INTENSE LASER THERAPY IN CORRECTION OF MALIGNANT TUMORS MULTIMODAL TREATMENT COMPLICATIONS

V.A. Titova, A.N. Shipilova, J.M. Kreynina, L.N. Shevchenko, V.U. Petrovsky
Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow

Multimodal programs are the perspective trend in different malignant tumors treatment but increasing risk of combined complications may influence negatively on the results. Ozone therapy and low-intense laser therapy are perspective methods for complication treatment and prevention as they show their own antibacterial, analgesia and detoxing activity in experiment.

To form the algorithm and to evaluate the results of intravenous and local ozone applications plus low-intense laser (LILT) therapeutic complex used in treatment and prevention of malignant tumors multimodal treatment complications.

Key words: ozone therapy, low-intensed laser, GYN tumors,, oral cancer

Проблема поиска эффективных, безопасных и экономически рентабельных методов лечения по сей день остается одной из самых актуальных задач в онкологии. Благодаря совершенствованию терапевтических технологий расширились показания к многокомпонентному лечению больных со злокачественными новообразованиями всех локализаций вне зависимости от стадии и распространенности опухолевого процесса, что наряду с улучшением показателей выживаемости закономерно повлекло за собой рост частоты и степени тяжести осложнений, которые в большинстве случаев становятся лимитирующим фактором продолжения специальной терапии. Их эффективная коррекция является важнейшей задачей, сравнимой по своему значению с подбором адекватной программы противоопухолевого лечения.

Для предупреждения развития осложнений комбинированного и комплексного лечения и их коррекции необходимо, как правило, использовать целый ряд разнонаправленных средств — антибиотиков, гемостимуляторов, иммуномодуляторов, адаптогенов, дезагрегантов, антикоагулянтов, биопротекторов, ферментов, сорбентов, антиэметиков, высокомолекулярных декстранов, солевых растворов, вазокардиальных и других препаратов. Данный способ терапии имеет ряд недостатков, главный из которых — полипрогамазия, которая на фоне многокомпонентного и высокотоксичного противоопухолевого лечения вдвойне опасна.

В связи с этим обращают на себя внимание немедикаментозные способы лечения, обладающие достаточной эффективностью и минимумом собственных побочных эффектов. К категории

последних, представляющих интерес с клинических позиций, с точки зрения экономичности и возможности широкого внедрения в практическое здравоохранение, относятся озонотерапия и терапия низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ). Основанием для применения озона в терапии ранних и поздних осложнений многокомпонентных программ лечения злокачественных опухолей явились данные о механизмах его воздействия: прямом бактерицидном, фунгицидном и вирицидном, противовоспалительном, обезболивающем, дезинтоксикационном, противогипоксическом и иммуномодулирующем [1, 2].

НИЛИ до последнего времени не находило широкого применения в онкологии, что объяснялось отсутствием достоверных данных о его влиянии на опухолевую прогрессию. Результаты исследований последнего десятилетия свидетельствуют о том, что при адекватном подборе режимов и доз терапия НИЛИ способствует улучшению результатов лекарственного, лучевого и оперативного лечения онкологических больных [3, 4].

Таким образом, назрела необходимость и возможность формирования терапевтического комплекса на основе сочетанного использования озонотерапии и лазеротерапии для профилактики коррекции комбинированных осложнений, возникающих при реализации многокомпонентных программ лечения злокачественных опухолей различной локализации.

Цель исследования — формирование алгоритма и оценка результатов применения комплекса озонотерапия + НИЛИ в коррекции осложнений многокомпонентного лечения злокачественных опухолей различных локализаций.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 195 пациенток в возрасте 28—90 лет, у которых в период с 2005 по 2008 г. на фоне комплексного химиолучевого и комбинированного лечения злокачественных новообразований различных локализаций были применены различные виды озонотерапии и терапии НИЛИ. Из них у 147 (75,8%) больных терапевтический комплекс озон + НИЛИ использовали в ходе лечения гинекологических опухолей, в том числе у 113 (58,3%) больных раком шейки матки Ib—IIb стадий — у 65 (33,5%) — в процессе комбинированного, у 23 (11,9%) — комплексного, у 25 (12,9%) — химиолучевого лечения; у 23 (11,9%) пациенток с раком тела матки Ib—IIb стадий — у 18 (9,3%) — в ходе комбинированного, у 5 (2,6%) — комплексного лечения; у 11 (5,7%) больных раком вульвы в процессе лучевого ($n=6$, 3,1%) и химиолучевого ($n=5$, 2,6%) лечения. Также терапию озоном провели 40 (20,6%) пациенткам с опухолями органов полости рта II—IV стадий и 8 (3,6%) — в ходе органосохраняющего комплексного лечения рака молочной железы I—III стадии с применением брахитерапии.

У 139 (71,3%) больных с гематологическими и гастроинтестинальными осложнениями I—III степени терапевтический комплекс озон + НИЛИ включал в себя курс из 10—15 внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 1—6 мг/л и 5, 8 или 10 сеансов надвенозной чрескожной терапии НИЛИ с использованием портативной полупроводниковой лазерной установки с диодной накачкой, импульсным лазерным

излучением с длиной волны 0,67 мкм, выходной мощностью лазерного излучения 0,01—0,1 Вт и чередованием 5 режимов воздействия с различной длительностью и девиацией импульсов за 1 сеанс.

Местная или локальная озонотерапия с применением орошений, инстилляций, полосканий озонированной дистиллированной водой с концентрацией озона в жидкости 5—30 мг/л и инсuffляций озонкислородной смеси с концентрацией озона 30—60 мг/л в сочетании с местным воздействием импульсным НИЛИ с длиной волны 0,67 и 1,06 мкм и чередованием за сеанс 3—6 режимов воздействия проведена 164 (84,1%) больным: 91 (55,5%) пациентке — посредством орошений влагалища и с помощью аппликаций озонированного масла в виде тампонов по поводу эпителии-

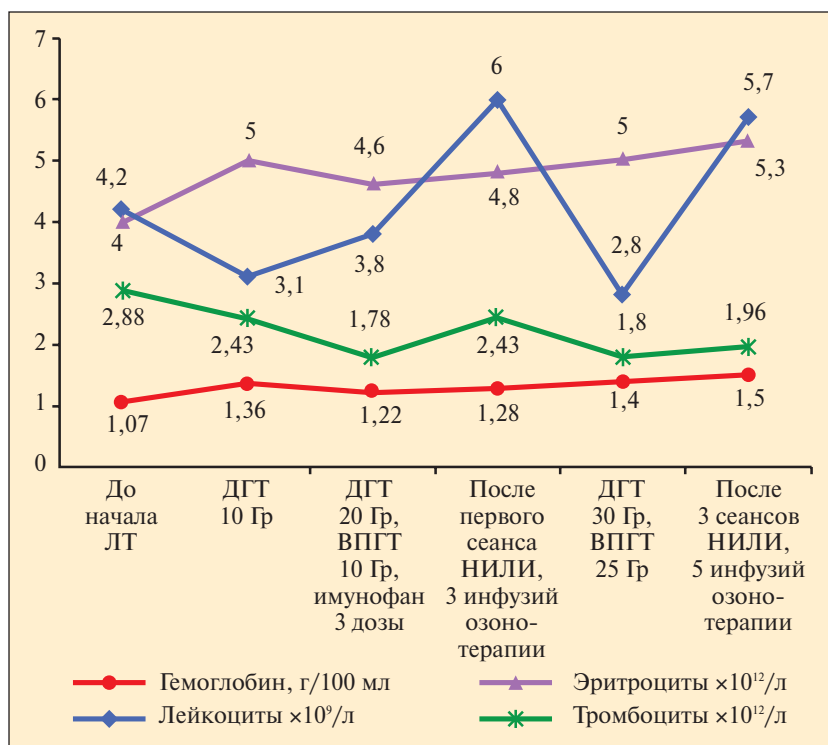


Рис. 1. Гемограмма больной, получающей комплекс реабилитационных мероприятий с положительным эффектом. ЛТ — лучевая терапия, ДГТ — дистанционная γ -терапия, ВПГТ — внутритканевая γ -терапия

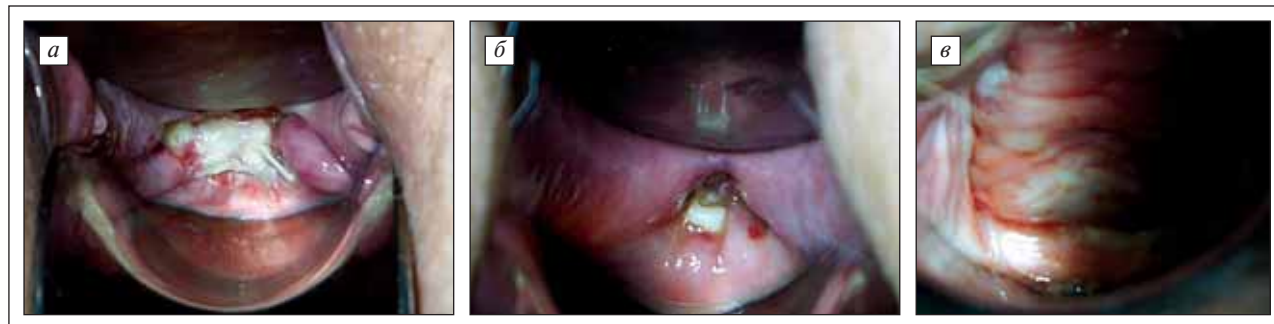


Рис. 2 Радиопелит влагалища:

а — до терапии комплексом озон + НИЛИ; б — после 5; в — после 10 процедур озон + НИЛИ

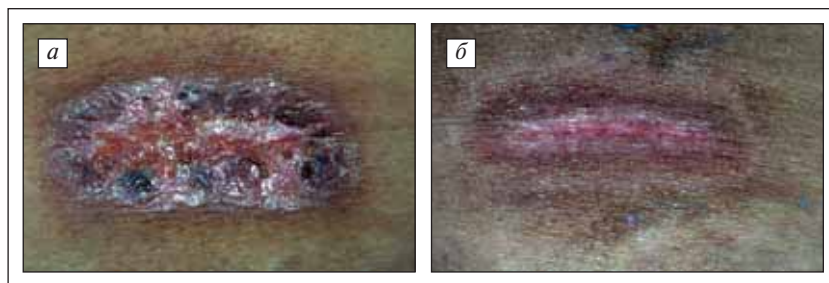


Рис. 3. Лучевой эпидермит III степени: а — до терапии комплексом озон + НИЛИ; б — после 7 процедур озон + НИЛИ

тов в куполе влагалища и на шейке матки, у 25 (27,4%) — в сочетании с местным воздействием НИЛИ на слизистую влагалища и шейки матки; 38 (41,7%) больных из этого числа также получали 5–10 ежедневных ректальных инфузий в связи с развитием энтероколита и/или ректита, 12 (31,5%) из них — в сочетании с местным воздействием НИЛИ на перианальную область; 40 (24,4%) пациенткам по поводу эпителиитов поло-

сти рта назначена местная озонотерапия в виде полосканий озонированной дистиллированной водой с последующим воздействием импульсным НИЛИ и аппликациями озонированного масла на зоны поражения; 18 (10,9%) — местное воздействие импульсным НИЛИ с длиной волны 1,06 мкм с орошениями озонированной дистиллированной водой и аппликациями озонированного масла по поводу вялогранулирующих послеоперационных ран, у 12 (66,7%) из них местное воздействие НИЛИ сочеталось с надвенозной терапией НИЛИ; 15 (9,1%) больных подверглись местному воздействию НИЛИ по поводу лучевых эпидермитов с последующими аппликациями озонированного масла, у 9 (60%) из них местное воздействие сочеталось с надвенозным лазерным облучением крови.

Результаты

Общий положительный эффект терапевтического комплекса в различных видах и сочетаниях зарегистрирован у 145 (74,4%) больных.

Системная озонотерапия в сочетании с надвенозной терапией НИЛИ оказалась эффективной у 93 (67,6%) пациенток при нарушениях со стороны всех ростков кроветворения (анемии, тромбоцитопении, лейко-, лимфопении I–II степени), причем у всех больных этой группы уже после 3 процедур отмечены увеличение содержания гемоглобина в эритроците, рост числа мегакариоцитов, повышение уровня лейкоцитов (рис. 1). У 64 (68,8%) пациенток этой группы дальнейшей коррекции гематологических показателей не потребовалось до окончания курса ЛТ, у 29 (31,2%) — эффект носил временный характер, что обусловило назначение гемостимулирующих препаратов к концу курса ЛТ. У 39 (41,9%) пациенток наблюдались улучшение общего самочувствия, уменьшение слабости, тошноты, нормализация температуры тела, появление аппетита. У 43 (46,2%) больных, получивших неoadъювантную химиотерапию в рамках комплексного или химиолучевого лечения, применение терапевтического комплекса озон + НИЛИ с профилактической целью уже на начальном этапе облучения позволило реализовать запланированный курс ЛТ в полном объеме. У этих пациенток отмечены меньшая степень гематологических, кардиоваскулярных, гастроинтестинальных и общетоксических осложнений, обычно I, и возникновение их к моменту завершения курса ЛТ, что позволило провести лечение без перерывов и редукции доз.

Системное воздействие комплекса озон + НИЛИ в процессе реализации химиотерапевтиче-

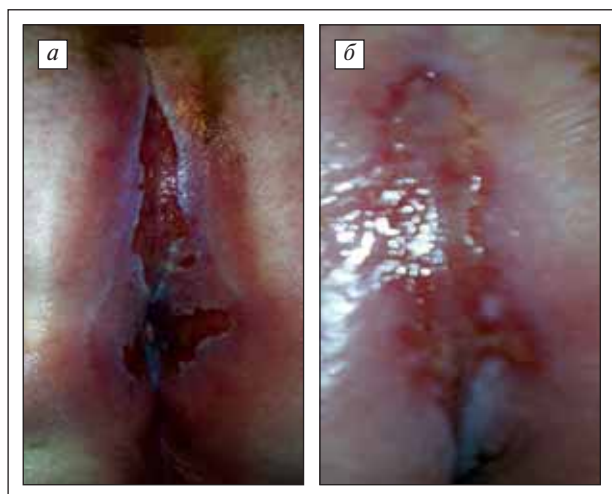


Рис. 4. Влажный эпидермит межъягодичной складки: а — до терапии комплексом озон + НИЛИ; б — после 6 процедур озон + НИЛИ



Рис. 5. Влажный эпидермит паховой области: а — до терапии комплексом озон + НИЛИ; б — после 6 процедур озон + НИЛИ

ского компонента химиолучевого лечения у 33 (35,5%) больных позволило свести к минимуму развитие кардиоваскулярных и гастроинтестинальных осложнений. Ни у одной пациентки не выявлено отрицательной динамики со стороны электрокардиографических показателей, не потребовалось эскалации доз антиэметиков, кортикостероидов. К сожалению, нами не зафиксировано уменьшения частоты и степени тяжести лейкопении в исследуемой группе, однако сроки постхимиотерапевтической реабилитации сократились в среднем на 4—7 дней, что позволило всем больным этой группы провести полихимиотерапию с соблюдением сроков, без дополнительных перерывов и редукции доз цитостатиков.

Местное воздействие озоном и НИЛИ дало положительный эффект у 113 (68,9%) пациенток. У 69 (75,8%) больных из 91 положительные результаты зафиксированы в виде двукратного (с 18—21 до 10—12 дней) сокращения сроков эпителизации купола влагалища (рис. 2), восстановления биоценоза влагалища без применения местной/ системной антибактериальной и эубиотической терапии.

Ректальные инсуффляции озона продемонстрировали свою эффективность у 29 (76,3%) из 38 пациенток в виде купирования симптомов энтероколита/ректита I—II степени, в среднем после 3—5-й процедуры, без применения симптоматических антидиарейных препаратов, благодаря чему курс радикальной сочетанной ЛТ и химиолучевого лечения был проведен в полном объеме без перерывов.

Высокая эффективность зафиксирована при терапии лучевых эпидермитов I—III степени во всех случаях (рис. 3—5). У 4 (26,7%) больных с явлениями влажного эпидермита полная эпителизация зоны поражения была достигнута в среднем за 5—7 процедур, у остальных 11 (73,3%) пациенток — после 10 процедур местной озонотерапии + НИЛИ, причем у 1 из них имел место эпидермит III степени, развившийся на фоне декомпенсированного сахарного диабета.

У всех 8 больных, находящихся в процессе комплексного лечения рака молочной железы, получавших местное воздействие озоном и НИЛИ по поводу возникновения осложненных или вялогранулирующих послеоперационных ран на предлучевом этапе и в связи с развитием лучевых эпидермитов I—II сте-

пени зафиксированы выраженный противовоспалительный, противоотечный и репаративный эффект и сокращение сроков эпителизации в среднем на 1—2 нед (рис. 6).

У 40 пациенток с опухолями полости рта местное воздействие озоном и НИЛИ начиналось при появлении первых симптомов радиоэпителимита в процессе проведения ДГТ и на ранних сроках послеоперационного периода после выполнения ВТГТ. В 29 (72,5%) случаях отмечен положительный объективный и субъективный эффект — более позднее развитие пленчатого лучевого эпителимита и купирование его симптомов в течение 7—10 дней против традиционных 14—18 дней, выраженное анальгезирующее, противоотечное, противовоспалительное действие (рис. 7).

Переносимость терапии озоном и НИЛИ была удовлетворительной. Аллергических реакций, ухудшения гемодинамических показателей не зарегистрировано. При системной озонотерапии 28 (20,1%) из 139 пациенток субъективно отмечали головокружение, сонливость, подташнивание в процессе и/или сразу после инфузий. В дальнейшем при проведении системной озонотерапии у данных больных были снижены концентрации озона и скорость инфузии. При системном воздействии НИЛИ только у 1 (0,7%) пациентки имело место снижение АД до 90/60 мм рт. ст., сопровождавшееся выраженной слабостью, головокружением и потребовавшее прекращения терапии НИЛИ.

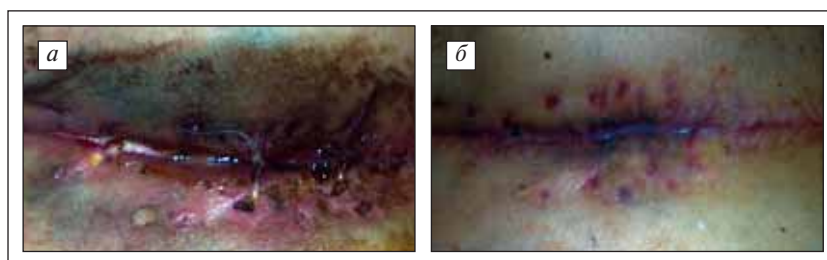


Рис. 6. Послеоперационная рана: а — до терапии комплексом озон + НИЛИ; б — после 5 процедур озон + НИЛИ

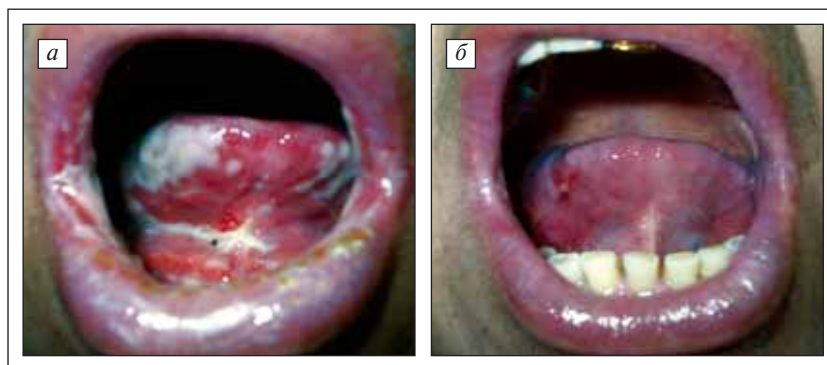


Рис. 7. Радиоэпителиит слизистой полости рта III степени: а — до терапии комплексом озон + НИЛИ; б — после 10 процедур озон + НИЛИ

Таким образом, включение комплекса озон + НИЛИ в терапевтические схемы, используемые для профилактики и терапии ранних осложнений многокомпонентных программ лечения, позволяет уменьшить частоту и тяжесть уже возникших осложнений, время терапии, сократить

перерывы в специальном лечении, соблюсти сроки проведения последнего, снизить фармакологическую нагрузку. Кроме того, данный комплекс отличается простотой, хорошей переносимостью, эффективностью и относительной экономичностью.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб., 2002. с. 25—55.
2. Гусев Л., Балакирев С., Иванова Ж., Шушкова Е. Низкоинтенсивные лазеры. Вместе против рака (электронная версия) 1999;(4).
3. Миненков А.А., Филимонов Р.М., Покровский В.И. и др. Основные принципы и тактика озонотерапии. Пособие для врачей. М., 2001.
4. Beck E.G. Ozone in preventive medicine. In: International Ozone Association, ed. Proceedings Ozone in Medicine, 12th World Congress of the International Ozone Association. May 15—18, 1995, Lille France: Instaprint, Tours 1995. p. 55—62.
5. Важенин А.В., Воронин М.И., Гюлов Х.Я. и др. Способ лечения рака кожи и слизистых оболочек. Изобретение. Патент РФ RU2286814. Челябинск, 2005.
6. Конторщикова К.Н. Биохимические основы эффективности озонотерапии. Материалы научно-практической конференции «Озон в биологии и медицине». Н. Новгород, 1995. с. 8—15.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ГРАНУЛЕЗОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

А.М. Бейшембаев¹, В.А. Хайленко¹, Н.В. Любимова²,
Ю.Г. Паяниди², О.А. Анурова², О.Н. Стрельцова², К.И. Жордания²

¹Кафедра онкологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава; ²ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

RECURRENT OVARIAN GRANULOSA CELL TUMORS: DIAGNOSIS AND TREATMENT

A.M. Beishembayev¹, V.A. Khailenko¹, N.V. Lyubimova², Yu.G. Payanidi², O.A. Anurova², O.N. Streltsova², K.I. Zhordania²

¹Department of Oncology, Russian State Medical University, Russian Agency for Health Care;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Recurrent ovarian granulosa cell tumors (OGCT) occur in 20-40% of cases. The low incidence of OGCT and the specific features of their clinical course highly hamper the study of the mechanisms of development of recurrences and the possibilities of timely detection of disease progression and the determination of their optimal treatment policy. Thus, the problem of OGCT needs early diagnosis, monitoring, and treatment to be developed for patients with this type of tumors.

Key words: ovarian granulosa cell tumors, recurrences, surgical treatment.

Злокачественные опухоли репродуктивной системы являются наиболее распространенными в структуре онкологической заболеваемости женщин. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 165 тыс. новых случаев новообразований яичников. В России ежегодно опухоли яичников выявляют более чем у 12,3 тыс. женщин (16,5 на 100 тыс.), они занимают 7-е место (7%) в структуре общей онкологической заболеваемости и 3-е — среди гинекологических новообразований, уступая лишь раку эндометрия и шейки матки [1].

Среди этого разнообразия неоспоримый интерес представляют гранулезоклеточные опухоли яичников (ГКОЯ), которые, по данным разных авторов, составляют от 1,5 до 4% от всех опухолей данной локализации. ГКОЯ являются самыми распространенными среди всех гормонопродуцирующих новообразований яичников и составляют почти 85% [2—8]. Согласно Международной гис-

тологической классификации ВОЗ (1995), ГКОЯ относятся к новообразованиям стромы и полового тяжа, к группе гранулезо-стромально-клеточных опухолей яичника [9]. Число их значительно преобладает над другими морфологическими вариантами гранулезо-стромально-клеточных опухолей яичников (текомы, фибромы, андробластомы и гинандробластомы) и составляет почти 50—55% [10].

В зависимости от клинко-морфологических особенностей среди ГКОЯ выделяют 2 варианта — взрослого и ювенильного типов. Гранулезоклеточные опухоли взрослого типа (ГКОВТ) составляют около 95% и поражают главным образом женщин в пери- и постменопаузе [1, 11—13]. У подростков и молодых женщин ГКОВТ встречаются лишь в 1% случаев [14].

Большинство ГКОВТ продуцируют стероидные (эстрогены, реже прогестероны и андрогены) и гликопротеидные (ингибин, мюллеровская ин-



гибирующая субстанция) гормоны, что приводит к нарушениям менструального цикла по типу гиперполименореи, аменореи с последующими ациклическими кровянистыми выделениями или кровотечением и развитию дисгормональных симптомов омоложения. Благодаря такой яркой клинической картине у 90% больных заболевание диагностируют уже в I стадии. В то же время в литературе имеются сообщения о гормонально-неактивных ГКОЯ, что, по мнению ряда авторов, свидетельствует о высокой степени анаплазии клеток новообразования и плохом прогнозе. В целом ГКОВТ характеризуются благоприятным прогнозом: 5-летняя общая выживаемость при I стадии составляет 98—100%, II—IV стадии — 23%. Рецидивы заболевания после хирургического лечения возникают в 20—40%: у 1/3 больных прогрессирование наступает в течение первых 5 лет, у остальных — позже [14].

В отличие от ГКОВТ частота развития гранулезоклеточных опухолей ювенильного типа (ГКОЮТ) не превышает 5% ГКОЯ. Они поражают преимущественно молодых женщин в возрасте до 30 лет. Пик заболеваемости приходится на девочек, достигших пубертатного периода. Приблизительно в 80% случаев у девочек наблюдается преждевременное половое развитие: увеличение молочных желез, оволосение лобка и подмышечных впадин, появление слизистых или ациклических кровянистых выделений из половых путей, увеличение внутренних и наружных половых органов. У подростков и молодых женщин эстрогенпродуцирующая опухоль манифестирует нарушениями менструального цикла. Изредка ГКОЮТ сочетаются с рядом врожденных аномалий — болезнью Оллье (энхондроматоз) и синдромом Мафуччи (энхондроматоз и гемангиоматоз) [15]. В целом ГКОЮТ по сравнению с ГКОВТ характеризуются более благоприятным течением и хорошим прогнозом: рецидивы заболевания возникают в первые 3 года после лечения менее чем у 10% больных.

Таким образом, тактика лечения и последующего наблюдения больных ГКОЯ должна определяться с учетом, с одной стороны, особенностей клинической манифестации, течения и прогноза клинико-морфологического варианта опухоли, с другой — факторов риска прогрессирования заболевания.

Большинство авторов прогностически неблагоприятными считают следующие факторы: позднюю стадию заболевания, пожилой возраст больной, большой размер опухоли, разрыв ее капсулы, отсутствие выработки как стероидных, так и гликопротеидных гормонов опухолью, высокую степень структурной и ядерной атипии, высокое митотическое число, малое количество телец Call-Exner, присутствие очагов некроза в опухолевой

ткани, наличие признаков сосудистой инвазии и опухолевых эмболов [16—20].

На I этапе больным ГКОЯ показано хирургическое лечение с выполнением всех процедур хирургического стадирования. Определение хирургической стадии проводится по тем же канонам, что и в случае рака яичников, и позволяет установить распространенность заболевания, его дальнейший прогноз, а также потенциально определить характер послеоперационного лечения. Стандартное хирургическое стадирование включает в себя следующие процедуры: цитологическое исследование смывов с брюшины или асцита, тщательную и системную ревизию органов брюшной полости и малого таза с осмотром и пальпацией всех перитонеальных поверхностей, выполнение множественных биопсий неизменной брюшины и всех подозрительных участков, включая ректовагинальное пространство, пузырно-маточную складку, боковые стенки таза, латеральные каналы и диафрагмальные поверхности, экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, а также селективную тазовую и парааортальную лимфаденэктомию. У молодых пациенток с ГКОЯ ранних стадий, желающих сохранить репродуктивную функцию, возможно выполнение органосохраняющих хирургических вмешательств в объеме удаления придатков матки на стороне поражения, резекции контралатерального яичника с проведением процедур хирургического стадирования. У больных с распространенным опухолевым процессом показано выполнение циторедуктивных операций с максимальным удалением всех опухолевых узлов. При Ia стадии показано только хирургическое лечение [14].

При наличии факторов неблагоприятного прогноза большинство авторов рекомендуют проведение лекарственного лечения в послеоперационном периоде с включением производных платины. Используют различные противоопухолевые средства: таксол, цисплатин или карбоплатин, адриамицин (доксорубицин) и другие препараты, однако их оптимальные комбинации не разработаны. В настоящее время наибольшее признание получила полихимиотерапия с включением блеомицина, этопозиды и цисплатина (ВЕР). Адьювантная лучевая терапия (ЛТ) не показана (см. рисунок).

Так же как и при ГКОВТ, лечение больных ГКОЮТ на I этапе начинают с хирургического вмешательства, включающего удаление придатков матки на стороне поражения и определение хирургической стадии. При опухолях II—IV стадии необходимо стремиться к максимальной циторедукции. Профилактическое послеоперационное лечение больным ГКОЮТ I стадии, как правило, не проводят, поскольку, по данным литературы, адьювантная химиотерапия (ХТ) и ЛТ не улучша-

ют отдаленных результатов лечения. Данные по лечению больных распространенными стадиями (II—IV) крайне ограничены. В литературе имеются лишь единичные сообщения об эффективности лекарственного лечения [15].

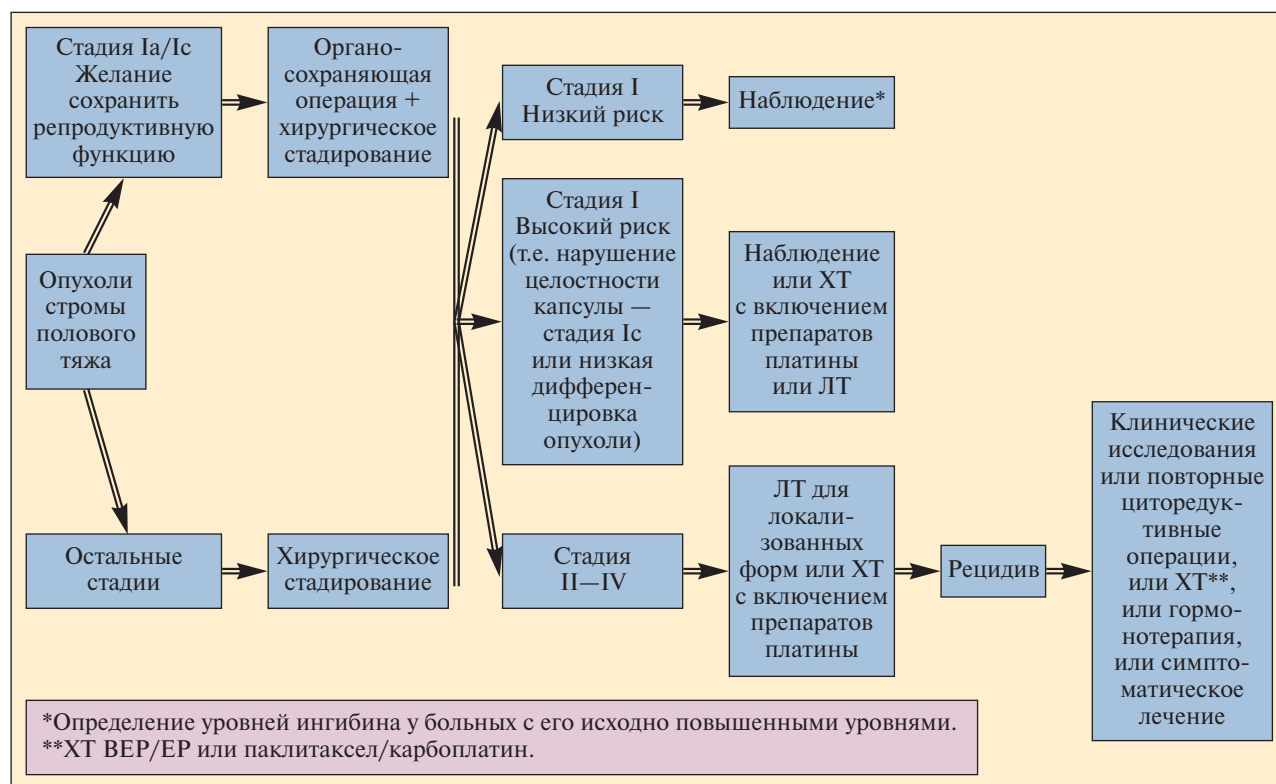
При распространенных формах опухолевого процесса оправдана агрессивная хирургия с максимально возможным удалением опухоли и метастатических очагов. Объем операции складывается из односторонней сальпигооариэктомии, резекции большого сальника, удаления метастазов с поверхности париетальной и висцеральной брюшины, тазовой и парааортальной лимфаденэктомии и перитонеальной цитологии. В послеоперационном периоде необходимо проведение лекарственной терапии [21, 22].

Несмотря на в целом благоприятное течение ГКОЯ, в 20—40% наблюдений отмечается прогрессирование заболевания. Даже у больных клинически «ранними» стадиями (I—II) опухолевого процесса нередко рецидивы [23]. Необходимо отметить, что данные злокачественные новообразования яичников имеют склонность к отсроченному рецидивированию [21, 22]. Частота прогрессирования напрямую связана со стадией заболевания. При I стадии рецидивы возникают у 5% больных, при более распространенных стадиях — у 33% [20].

В 70-х годах XX в. М.А. Сапожниковой и В.С. Тебенихиным [24] была предложена гипоте-

за механизма развития рецидивов ГКО яичников, согласно которой клетки мезотелия приобретают некоторые общие черты с тканевыми элементами яичника, что повторяет стадии эмбриогенеза. Этим, вероятно, объясняется рост рецидивных ГКОЯ в пределах серозного покрова органов брюшной полости и сохранение в них отдельных признаков, характерных для ткани яичника.

В ряде последних работ высказывается предположение о возможной роли некоторых маркеров в распознавании ГКОЯ, оценке эффективности лечения, мониторинге больных после завершения лечения, а также своевременной диагностике прогрессирования заболевания. [25, 26] К сожалению, низкая частота выявляемости данных злокачественных новообразований яичников крайне затрудняет комплексное изучение механизмов развития рецидивов ГКОЯ, возможности своевременного диагностирования прогрессирования заболевания и определение их оптимальной тактики лечения. Кроме того, накопление достаточного для оценки клинического материала в одном учреждении за короткий срок представляет собой большие трудности, поскольку сроки прогрессирования крайне вариабельны. Как правило, имеющиеся в литературе сведения ограничиваются лишь констатацией сроков, частоты метастазирования, рецидивирования и анализом единичных наблюдений. В связи с этим не представляется возможным полноценно



Практические рекомендации по лечению больных опухолями яичников стромы полового тяжа (Национальный институт рака США, 2008)

изучить и без того скудную клиническую картину рецидивов ГКОЯ, а низкая специфичность традиционных и малая распространенность надежных сывороточных маркеров являются плохими помощниками в адекватном мониторинге, ранней диагностике метастазов и рецидивов заболевания. Таким образом, до сих пор остается неопределенной рациональная тактика лечения данной категории больных [16—18, 27, 28].

При прогрессировании ГКОЯ рецидивные опухоли чаще всего локализуются в брюшной полости и малом тазу в местах соприкосновения первичной опухоли с брюшиной малого таза, однако могут также развиваться в брыжейке и большом салнике. Как правило, рецидивные опухоли растут медленно, инкапсулированы и чаще не обладают свойством врастания в соседние органы, что дает возможность для более радикального хирургического лечения [8].

При подозрении на наличие рецидива ГКОЯ больной проводят гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, при необходимости выполняют компьютерную или магнитно-резонансную томографию подозрительной области или органа. При получении данных о распространении опухолевого процесса на соседние органы больным показаны дополнительные методы исследования: эзофагогастроскопия, ирригоскопия, колоноскопия, цистоскопия. Нередко ГКОВТ сопутствует рак эндометрия, поэтому взятие мазков из цервикального канала и аспирата из полости матки является обязательным у всех пациенток. У молодых женщин необходимы проведение маммографии и консультация маммолога в связи с высоким риском развития метакронного рака молочной железы. Также показано определение уровней ингибина Б, эстрадиола и антимюллеровского гормона в связи с возможным их повышением [26]. Исследование содержания СА-125 и ингибина А в сыворотке крови малоинформативно. В качестве диагностического или лечебного метода также может быть использована лапароскопия.

Основным методом лечения рецидивов ГКОЯ на I этапе считается проведение повторных циторедуктивных хирургических вмешательств. Хирургическое лечение больных ГКОЯ должно осуществляться в специализированных клиниках. Наиболее приемлемым хирургическим вмешательством считается максимальное удаление всех опухолевых масс с оценкой распространенности процесса, цитологическим исследованием смывов с брюшины. Определение данных параметров позволяет уточнить дальнейшую тактику лечения. Пациентки с распространенным опухолевым процессом в послеоперационном периоде нуждаются в проведении комбинированной ХТ [16, 18, 28].

В литературе последних лет имеется целый ряд данных об успешном применении различных режимов ХТ у больных с рецидивами ГКОЯ в послеоперационном периоде. Согласно практическим рекомендациям Национального института рака США, 1-й линией лечения при рецидивах ГКОЯ является режим ВЕР/ЕР. D. Pectasides и соавт. [29] сообщили об эффективности комбинации производных платины, адриомидина и циклофосфамида (САР) у 10 больных с рецидивами ГКОВТ. После операции пациенткам назначалась только лекарственная терапия. У 5 больных зарегистрирован полный эффект от лечения, у 3 из них результат подтвержден был морфологически. Одна пациентка продолжила лечение, 4 — погибли в результате прогрессирования заболевания [16, 21, 22, 28]. Редкость ГКОЯ и их склонность к позднему прогрессированию крайне затрудняют проведение рандомизированных исследований по изучению эффективности лекарственного лечения [16, 18].

Помимо ХТ, в лечении рецидивов ГКОЯ может с определенным успехом применяться ЛТ. Так, R. Samant и соавт. [30] представили данные по использованию лучевого лечения в различных дозах и полях облучения при массивных и остаточных опухолях. В качестве вспомогательной терапии 14 пациенткам было проведено лучевое лечение: у 10 больных — облучение всей брюшной полости (суммарная очаговая доза — СОД 60 Гр), у 4 — области малого таза (СОД от 45 до 61 Гр). У 6 (43%) из 14 пациенток был достигнут полный клинический эффект, медиана выживаемости — 13 (диапазон 5—21) лет. У 3 из 6 больных, ответивших на ЛТ, отмечено прогрессирование заболевания спустя 4—5 лет; 2 из этих 3 пациенток умерли от основного заболевания, 1 — остается без признаков заболевания. Три пациентки живы без признаков заболевания спустя 10—21 год после завершения лечения.

Гормонотерапия может быть использована как альтернатива лекарственному лечению при малой эффективности последнего. Так, по данным R.D. Hardy и соавт. [31], установлена эффективность мегестрола и тамоксифена у больной с третьим рецидивом заболевания, возникшим после операции и ХТ.

Следовательно, ГКОЯ представляют собой уникальную группу злокачественных новообразований яичников. Эти формы относят к группе «непрогнозируемых опухолей», так как вопрос об их злокачественном потенциале достоверными клинико-морфологическими и биологическими факторами прогноза окончательно не уточнен. Рецидивы заболевания могут достигать 40%. В связи с этим вполне обоснованным является вопрос о неучтенных или неизученных моментах природы заболевания и неполноценности лечения, особенно если последнее ограничивается только хирурги-

ей. Принято считать, что рецидив возникает по брюшине малого таза в местах непосредственного соприкосновения с первичной опухолью. Однако рецидивная опухоль может развиваться в любом месте брюшной полости. Стадия заболевания и размер опухоли — единственные клинические факторы прогноза при ГКОВТ. Клеточная атипия, митотическая активность, степень злокачественности и отсутствие тел Call-Exner являются единственными существенными патоморфологическими параметрами при ГКОЯ. При их использовании трудно предсказать ранние рецидивы и невозможно — поздние [16—18, 20, 27]. В последнее время ряд авторов лютеинизацию стромы опухоли, повышенную экспрессию Ki67 и рецептора относят к факторам рецидивирования эпидермального фактора роста (EGFR) в ткани опухоли [32].

Во многих исследованиях возраст больной считается фактором прогноза, однако группа благоприятного возраста сильно различается. В работе J. Sehouli и соавт. [20] у пациенток до 60 лет медиана продолжительности была выше, однако при многофакторном анализе возраст не влиял на прогноз.

Таким образом, проблема рецидивов ГКОЯ нуждается в разработке ранней диагностики, мониторинга и лечения больных данным видом опухолей. Кроме того, адекватное прогнозирование течения заболевания и оптимизация тактики лечения данной группы пациенток позволят разработать алгоритмы ранней диагностики, адекватный мониторинг за больными и более эффективную тактику лечения рецидивов ГКОЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Козаченко В.П., Ушакова Т.И. и др. Статистика злокачественных опухолей яичников. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2005.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989.
3. Карселадзе А.И. Морфология неэпителиальных опухолей яичников: Методические рекомендации. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 1994.
4. Кутушева Г.Ф., Урманчеева А.Ф. Опухоли и опухолевидные образования половых органов у девочек. СПб.: Н.-Л., 2001.
5. Кержковская Н.С., Жордания К.И., Калистов И.Е. и др. Объем хирургического вмешательства при гранулезоклеточной опухоли яичников. Акуш гинекол 2003; (5):36—41.
6. Волкова А.В. Клинико-морфологические критерии прогноза гранулезоклеточных опухолей взрослого типа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005.
7. Scully R.E., Young R.H., Clement P.B. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. Atlas of tumor pathology. Bethesda; Maryland, 1998.
8. Uygun K., Audiner A., Saip P. et al. Granulosa cell tumor of the ovary: retrospective analysis of 45 cases. Am J Clin Oncol 2003; 26(5):517—21.
9. Serov S.F., Scully R.E., Sobin L.H. International histological classification of tumors, № 9. Histological typing of ovarian tumors. Geneva, World Health Organization, 1973.
10. Анурова О.А. Морфологические особенности опухолей стромы полового тяжа яичников. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
11. Адамьян Р.Т. Рак эндометрия у больных гормонпродуцирующими опухолями яичников. Материалы симпозиума. СПб.: Н.-Л., 1988.
12. Чекалова М.А., Кержковская Н.С., Жордания К.И. Эхографическая картина гранулезоклеточной опухоли яичников. Эхография 2002; 3(3):299—310.
13. Gebhart J.B., Roche P.C., Keeney G.L. et al. Assessment of inhibin and p53 in granulosa cell tumor of the ovary. Gynecol Oncol 2000; 77(2):232—6.
14. Давыдов М.И., Кузнецов В.В., Нечушкина В.М. Лекции по онкогинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2009. с. 288—322.
15. Schneider D.T., Calaminus G., Harms D. et al. Therapy of advanced ovarian juvenile granulosa cell tumors. Klin Padiatr 2002; 214(4):173—8.
16. Li W., Wu X., Fang C. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. Saudi Med J 2009; 30(2):247—52.
17. Ranganath R. Clinical and pathologic prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary. Int J Gynecol Cancer 2008; 18(5):929—33.
18. Miller B.E. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. Cancer 1997; 79(10):1951—5.
19. Koukourakis G.V. Granulosa cell tumor of the ovary: tumor review. Integr Cancer Ther 2008; 7(3):204—15.
20. Sehouli J., Drescher F.S., Mustea A. et al. Granulosa cell tumors of the ovary: 10 years follow up data of 65 patients. Anticancer Res 2004; 24:1223—9.
21. Hines J.F., Khalifa M.A., Moore J.L. et al. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. Gynecol Oncol 1996; 60(3):484—8.
22. Singh-Ranger G., Sharp A., Crinnion J.N. et al. Recurrence of granulosa cell tumour after thirty years with small bowel obstruction. Int Semin Surg Oncol 2004; 1(1):4.
23. Лупальцев В.И. Многократное оперативное вмешательство по поводу ГКО правого яичника. Клин хир 1992; (5):63—4.
24. Сапожникова М.А., Тебенихин В.С. О рецидивах гранулезоклеточных опухолей яичников. Арх патол 1978; 40(6):67—70.
25. La Marca A., Volpe A., Fauser B.C. et al. The Anti-Mullerian hormone and ovarian cancer. Hum Reprod Update 2007; 13(3):265—73.
26. Cooke I., O'Brien M., Charnock F.M. et al. Inhibin as a marker for ovarian cancer. Br J Cancer 1995; 71(5):1046—50.
27. Auranen A., Sundstrom J., Ljas J. et al. Prognostic factors of ovarian granulosa cell tumor: a study of 35 patients and review of the literature. Int J Gynecol Cancer 2007; 17(5):1011—8.
28. Mom C.H., Engelen M.J., Willemse P.H. et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. Gynecol Oncol 2007; 105(2):365—72.
29. Pectasides D., Alevizkos N., Athanassiou A.E. Cisplatin-containing regimen in advanced or recurrent granulosa cell tumours of the ovary. Ann Oncol 1992; 3(4):316—8.
30. Samant R., Fung M.F., Choan E. et al. Palliative radiotherapy for recurrent granulosa cell tumor of the ovary: a report of 3 cases with radiological evidence of response. Gynecol Oncol 2006; 102(2):406—10.
31. Hardy R.D., Bell J.G., Nicely C.J. et al. Hormonal treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report and review of the literature. Gynecol Oncol 2005; 96(3):865—9.
32. Leuvenink E.M., Brennan B.A., Crook M.L. et al. Prognostic value of mitotic counts and Ki-67 immunoreactivity in adult-type granulosa cell tumour of the ovary. J Clin Pathol 2008; 61(8):914—9.



ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ И ПРОТОЧНО-ЦИТОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТРАТУМОРАЛЬНЫХ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ СЕРОЗНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЯИЧНИКОВ

Е.В. Зуева, С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов, А.В. Моженкова,
Н.В. Кокосадзе, В.В. Тимошенко, М.Ж. Каирбаева, Н.Н. Тупицын
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

IMMUNOHISTOCHEMISTRY AND FLOW CYTOMETRIC CHARACTERISTICS OF INTRATUMORAL LYMPHOCYTES IN OVARIAN SEROUS ADENOCARCINOMA

E.V. Zuyeva, S.O. Nikogosyan, V.V. Kuznetsov, A.V. Mozhenkova,
N.V. Kokosadze, V.V. Timoshenko, M.Zh. Karibayeva, N.N. Tupitsyn
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Intratumoral T-lymphocyte subpopulations were studied in 27 patients with ovarian serous adenocarcinoma, by using immunohistochemical techniques (n = 27) and three-color flow cytometry (n = 11).

The subpopulations of intratumoral lymphocytes infiltrating the tumor parenchyma and stroma differed. The intraepithelial cells were mainly CD8⁺ T cells (30.7%) and CD56⁺ lymphocytes (25%), which were indicative of the predominance of NK cells. Stromal infiltration was primarily presented by mature CD3⁺ T lymphocytes (33%). This was supported by flow cytometric studies; CD3⁺ constituted 62–92.6% among the CD45⁺ intratumoral leukocytes. The CD3⁺CD8⁺/CD3⁺CD4⁺ ratio was > 2 only in 3 cases. CD25⁺ cells made up the bulk among the CD3⁺CD4⁺ lymphocytes – 30–60% in 6 patients

Key words: ovarian serous adenocarcinoma, immunohistochemistry, flow cytometry, tumor-infiltrating lymphocytes

Введение

Лечение больных раком яичников (РЯ) занимает особое место в практической медицине и требует пристального внимания онкологов. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 197 тыс. новых случаев РЯ и более 114 тыс. женщин умирают от этого заболевания [1]. РЯ отличается быстрым, скрытым и бессимптомным течением на начальных стадиях. Опухоль распространяется путем имплантационного роста, гематогенного и лимфогенного метастазирования [2].

За последнее десятилетие отмечен неуклонный прирост заболеваемости данной патологией, который составил 8,5% [1]. Несмотря на совершенствование диагностики и лечения заболевания, 5-летний рубеж переживают лишь 1/3 больных РЯ.

На успех лечения и прогноз заболевания влияет ряд клинических и морфологических факторов. Ведущими из них являются стадия заболевания, гистологический тип и степень дифференцировки опухоли.

В настоящее время с целью оптимизации методов лечения не прекращаются исследования, направленные на изучение биологических свойств РЯ. Особый интерес представляет оценка роли иммунной системы в контроле опухолевого роста и, соответственно, в прогнозе заболевания. Значе-

нию механизмов иммунной защиты и эффекторных звеньев противоопухолевого иммунитета при РЯ до сегодняшнего дня уделялось недостаточно внимания.

Прогресс в этом направлении связан с углубленным исследованием субпопуляций лимфоцитов, присутствующих непосредственно в ткани опухоли (интратуморальные лимфоциты), и детальной характеристикой tumor-пенетрирующих лимфоцитов (ТПЛ). Последние обнаруживаются на морфологическом уровне в паренхиме опухоли, и оценка их субпопуляционного состава может быть проведена иммунологическими методами. Н.Н. Тупицыным и соавт. [3] была разработана методика учета ТПЛ. Наиболее важное значение придается исследованию субпопуляций зрелых Т-клеток (CD3⁺), Т-киллеров (CD8⁺), Т-хелперных/индукторных (CD4⁺) и активированных Т-клеток (CD25⁺). Подобные работы проведены при раке органов желудочно-кишечного тракта [4–6] и раке молочной железы [7].

Исследования последних лет ознаменовались важными открытиями значения инфильтрации РЯ зрелыми Т-клетками (CD3⁺) и Т-цитотоксическими лимфоцитами (CD8⁺) в прогнозе заболевания [8, 9].

L. Zang и соавт. [9] одни из первых сообщили о благоприятном влиянии интратуморальных зрелых CD3⁺-лимфоцитов на длительность общей

Специфичность примененных моноклональных антител

CD/МКА	Клеточная экспрессия
CD45 / ICO-58	Лейкоциты
CD7 / ICO-87	Т-клетки, субпопуляция натуральных киллеров
CD3 / ICO-90	Зрелые Т-клетки
CD8 / ICO31	Цитотоксические Т-лимфоциты, субпопуляция натуральных киллеров
CD4 / ICO-86	Хелперные Т-лимфоциты, регуляторные Т-клетки
CD56 / My31	Натуральные киллеры
CD20 / L-26	В-клетки

и безрецидивной выживаемости при РЯ ($p < 0,001$), в другом исследовании [10] аналогичные данные получены у больных серозной аденокарциномой яичников при инфильтрации опухоли CD8⁺-лимфоцитами ($p = 0,01$). Следует отметить, что авторы производили подсчет интратуморальных иммунокомпетентных клеток без разделения паренхимы и стромы опухоли.

Позднее именно среди субпопуляций ТПЛ, как независимого благоприятного фактора прогноза выявлена роль CD8⁺-лимфоцитов [8, 11] и зрелых CD3⁺-Т-клеток [12], а в работе В. Clarke и соавт. [13] продемонстрировано значение как CD8⁺-, так и CD3⁺-Т-лимфоцитов ($p = 0,0016$ и $p \leq 0,0001$ соответственно).

Отрицательное же влияние на прогноз при РЯ оказывала высокая пропорция CD4⁺CD25⁺-интратуморальных лимфоцитов [8, 14].

Эти работы свидетельствуют о том, что в настоящее время стандартные клинические и морфологические факторы прогноза могут быть дополнены оценкой уровней инфильтрации опухоли зрелыми Т-клетками и, в частности, Т-киллерами. Это направление исследований представляется весьма актуальным, так как может привести в перспективе к установлению дополнительных иммунологических факторов прогноза.

Цель исследования — детальное изучение субпопуляционного состава интратуморальных лимфоцитов у больных серозной аденокарциномой яичников.

Материалы и методы

В исследование включены 27 больных первичной серозной аденокарциномой яичников, которые проходили обследование и лечение в гинекологическом отделении НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 2006 по 2008 г. Возраст больных варьировал от 26 до 77 (медиана 50) лет. Из них 44,4% ($n = 12$) находились в репродуктивном периоде, 55,6% ($n = 15$) — в периоде менопаузы.

Больные с IIIc стадией заболевания составили 77,7% ($n = 21$), Ic — 11,3% ($n = 3$), IV — 7,4% ($n = 2$), IIc — 3,7% ($n = 1$).

Пациенткам было выполнено стандартное обследование, включающее гинекологический осмотр, ультразвуковую томографию органов брюшной полости, малого таза, почек, забрюшинных лимфоузлов, рентгенографию легких, гастро- и колоноскопию. Исходный уровень СА-125 в сыворотке крови варьировал от 52

до 7422 (медиана 832) МЕ/мл. Вне зависимости от стадии опухолевого процесса больные получали комбинированное лечение, состоящее из хирургических вмешательств различных объемов на I этапе и химиотерапии по стандартным схемам с применением таксанов и препаратов платины.

При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании криостатных срезов опухоли ($n = 27$) проводили подсчет числа интратуморальных иммунокомпетентных клеток на площади 0,34 мм² раздельно в строме и паренхиме новообразования. При этом учитывали эпителиальные и стромальные поля с наиболее выраженной инфильтрацией. Подсчет осуществлялся двумя исследователями независимо друг от друга. Как результирующие показатели фиксировались средние арифметические по данным двух исследователей. Реакцию расценивали как слабую или отрицательную — < 5 клеток в поле зрения микроскопа, $\times 500$, умеренную — 6—19 клеток или выраженную — > 20 клеток [9].

Специфичность примененных антител представлена в таблице.

У 11 больных ИГХ-исследования опухоли были дополнены проточной цитофлуориметрией (ПЦ). Хирургически удаленную опухоль ($n = 11$) дезинтегрировали, получали суспензию клеток на аппарате Medimashin («BD», США). ПЦ-исследования проводили на приборе FACSscan («BD», США) с применением тройной флуоресцентной метки. Накапливали максимально возможное количество интратуморальных иммунокомпетентных клеток (CD45⁺).

Панель примененных антител («BD», США):

- 1) CD45PE/Cy5/IgG1PE;
- 2) CD45PE/Cy5/CD3PE/IgG1FITC;
- 3) CD3PE/Cy5/CD8PE/CD4FITC;
- 4) CD3PE/Cy5/CD25PE/CD4FITC.

Математическая обработка данных осуществлялась с использованием программы SPSS.

Результаты

Субпопуляции опухолю-пенетрирующих Т-лимфоцитов (умеренная и выраженная степени инфильтрации) выявлялись в ткани серозной аденокарциномы яичников с различной частотой: CD45 — 59,2% наблюдений, CD7 — 37%, CD56 — 25% (у половины больных клетки опухоли экспрессировали антиген), CD8 — 30,7%, CD3 — 14,8%, CD4 — 11,5%, CD20 — 3,8%. В строме опухоли НК-клеточная инфильтрация (CD56) отмечена реже (8,6%), а частота CD3⁺ и CD7⁺-лимфоцитарной реакции была практически одинаковой (33 и 37% соответственно). Это свидетельствует о различной инфильтрации паренхимы и стромы опухоли Т- и НК-клеточными популяциями.

Методом ПЦ исследование субпопуляций интратуморальных лимфоцитов серозной аденокарциномы яичников проведено с применением тройной флуоресцентной метки. Периферические иммунокомпетентные клетки идентифицировали на основании выраженной экспрессии общелейкоцитарного антигена CD45 (рис. 1).

Преобладание зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺) среди интратуморальных иммунокомпетентных клеток (CD45⁺) серозной аденокарциномы яичников подтверждено методом ПЦ (62—92,6%). На рис. 2 представлен пример высокого содержания зрелых CD3⁺-Т-клеток в ткани серозной аденокарциномы яичников.

В 4 случаях в ткани опухоли преобладали Т-киллеры (CD3⁺CD8⁺) — 62—75% (рис. 3), в стольких же наблюдениях процентное содержание CD3⁺CD4⁺- и CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов было равным, в 3 случаях преобладали CD4⁺CD3⁺- лимфоциты. Соотношение CD3⁺CD8⁺/CD3⁺CD4⁺ было > 2 лишь у 3 больных.

Рецептор интерлейкина-2 — ИЛ-2 (маркер CD25) присутствовал как на CD4⁺CD3⁺-, так и на CD8⁺CD3⁺-лимфоцитах (рис. 4). Пропорция CD25⁺CD4⁺CD3⁺-лимфоцитов среди интратуморальных CD3⁺-Т-клеток находилась в диапазоне от 0,8 до 32%, причем у 6 больных CD25⁺-клетки составляли 30—60% от CD4⁺CD3⁺-лимфоцитов (рис. 5).

Обсуждение

Появившиеся в последние годы публикации о влиянии на прогноз заболевания уровней интратуморальной Т-клеточной инфильтрации были посвящены РЯ в целом. Доминирующей нозологической формой среди злокачественных опухолей яичников является серозная аденокарцинома. По этой причине мы провели исследования в данной группе больных.

Наши результаты указывают на то, что субпопуляции интратуморальных лимфоцитов, инфильтрирующих паренхиму и строму опухоли,

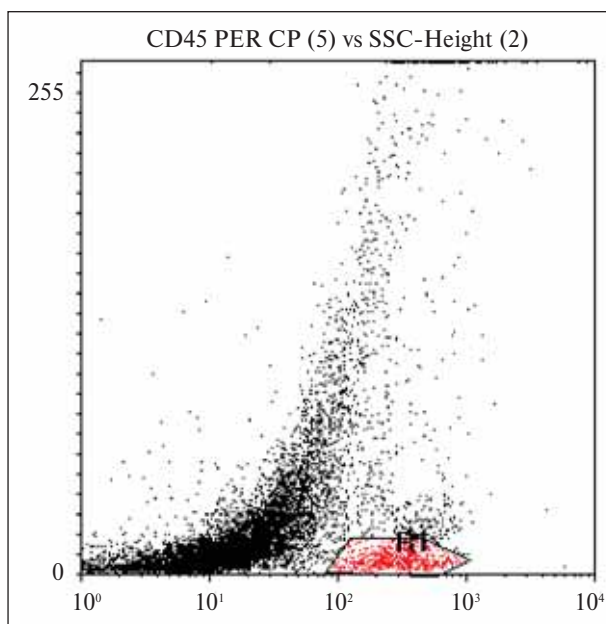


Рис. 1. Идентификация зрелых интратуморальных лимфоцитов на основании экспрессии общелейкоцитарного антигена CD45. По оси абсцисс — уровни экспрессии, по оси ординат — характеристики светорассеяния клеток (SSC). R1 — гейт лимфоцитов

различаются. Это продемонстрировано ИГХ-исследованиями на свежемороженых (криостатных) срезах опухолевой ткани. Тumor-пенетрирующие иммунокомпетентные клетки были представлены в основном CD8⁺-лимфоцитами. Однако число клеток с экспрессией маркера зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺) было значительно ниже, чем уровни Т-клеток с экспрессией обще-Т-клеточных маркеров CD5 и CD7. В сочетании с высоки-

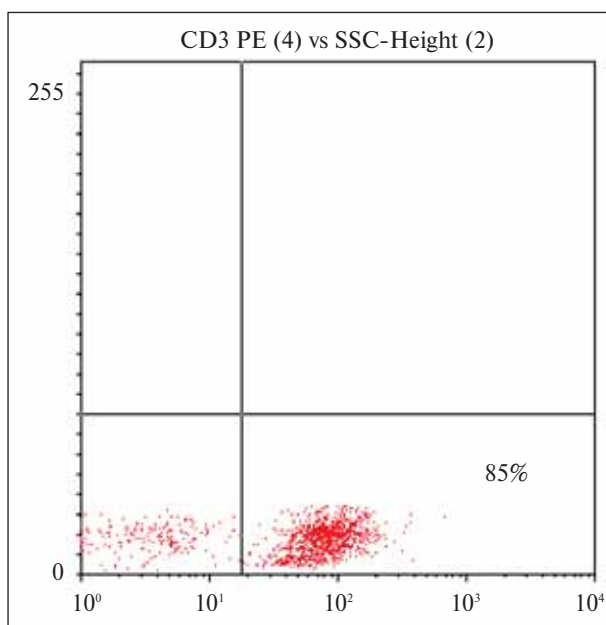


Рис. 2. Пример высокого содержания зрелых Т-лимфоцитов в гейте CD45⁺-клеток (CD45⁺, гейт R1, см. рис. 1). Т-клетки составляют 85% среди лимфоцитов

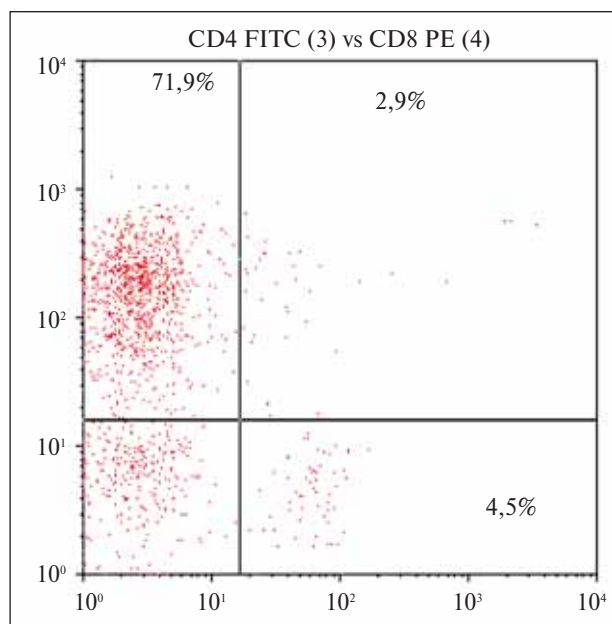


Рис. 3. Преобладание Т-киллерных ($CD8^+$) лимфоцитов среди зрелых интратуморальных Т-клеток. Показано соотношение $CD4^-$ и $CD8^+$ -лимфоцитов в гейте $CD3^+$ -лимфоцитов (см. рис. 2). Т-киллеры ($CD3^+CD8^+$) составляют 72% среди интратуморальных $CD3^+$ -лимфоцитов

ми уровнями $CD56^+$ - и $CD8^+$ -лимфоцитов это свидетельствует о том, что среди ТПЛ в ткани серозной аденокарциномы яичников преобладали НК-клетки.

Напротив, стромальная инфильтрация опухоли была представлена преимущественно зрелыми Т-лимфоцитами ($CD3^+$). Это подтверждено не только ИГХ-, но и ПЦ-исследованиями.

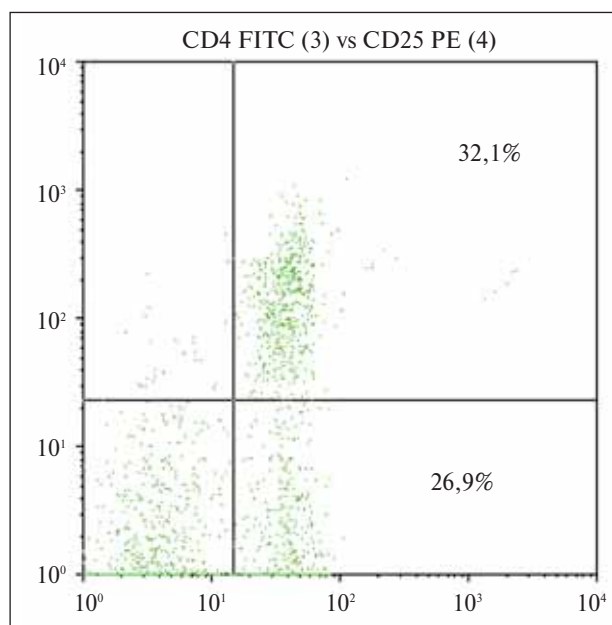


Рис. 4. Активационный антиген $CD25$ (рецептор ИЛ-2) присутствует на $CD8^+$ - и $CD4^+$ -интратуморальных лимфоцитах. Представлены данные в гейте $CD3^+$ -Т-клеток

Применение ПЦ возможно лишь при условии проведения исследования в суспензии клеток, после чего дальнейшее раздельное изучение эпителиального и стромального компонентов становится невозможным. Вместе с тем ПЦ позволяет изучать одновременно несколько маркеров на мембране одной клетки. Нами были изучены маркеры $CD4$, $CD8$, $CD25$ в пределах Т-клеток. Количественная оценка содержания Т-лимфоцитов проведена в гейте $CD45^+$ -лимфоцитов, присутствующих в ткани опухоли. Доминирующим типом интратуморальных лимфоцитов являются зрелые Т-клетки ($CD3^+$). Это согласуется с данными, полученными нами при ИГХ-исследовании стромальных лимфоцитов, которые являются доминирующим (в сравнении с ТПЛ) типом интратуморальных иммунокомпетентных клеток.

Высокое соотношение $CD8^+/CD4^+$ (> 2 , что, по данным зарубежных авторов [8], коррелирует с благоприятным прогнозом) отмечено лишь у 3 больных, и для анализа клинической значимости полученных иммунологических данных потребуются дополнительные исследования.

Наши результаты указывают на то, что $CD25^+$ -клетки составляют значительную пропорцию среди $CD4^+CD3^+$ -лимфоцитов. Это может служить указанием на наличие в опухолевой ткани выраженной пропорции Т-регуляторных клеток. Данный факт, однако, нуждается в дополнительной верификации на основании специфического маркера Т-регуляторов — FOXP3.

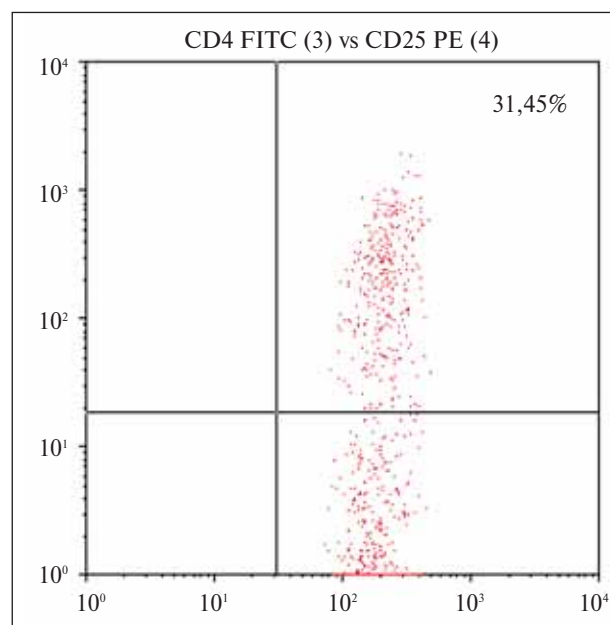


Рис. 5. Высокое содержание $CD25^+CD4^+$ -лимфоцитов, доля $CD25^+$ -клеток среди $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов — 31,45%

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 2007;18(2):прил. 1.
2. Жордания К.И., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Опухоли яичников. В кн.: Клиническая онкогинекология. Под ред. В.П. Козаченко М., 2005. с. 220—69.
3. Tupitsyn N.N., Kadagidze Z.G., Tuichev I.K. Relationship between semi-quantitative and quantitative parameters of local immune response in gastric cancer. Exper Oncol 1995;17(1):31—6.
4. Никулин М.П., Овсянников С.В., Тупицын Н.Н. Иммунофенотипическая гетерогенность рака желудка: 15-летний опыт исследований. Иммунол гемопоз 2004;(1):133—44.
5. Naito Y., Saito K., Shiiba K. et al. CD8⁺ T Cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. Cancer Res 1998;58:3491—4.
6. Schumacher K., Haensch W., Roefzaad C., Schlag P.M. Prognostic significance of activated CD8⁺ T cell infiltrations within esophageal carcinomas. Cancer Res 2001;61:3932—6.
7. Артамонова Е.В. Роль иммунофенотипирования опухолевых клеток в диагностике и прогнозе рака молочной железы. Иммунол гемопоз 2009;(1):8—51.
8. Sato E., Olson S.H., Ahn J. Intraepithelial CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8⁺/regulatory T cells ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. PNAS 2005;102(51):18538—43.
9. Zang L., Conero-Garcia J.R., Katsaros D. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 2003;348(3):203—13.
10. Matsushita N., Ghazizadeh M., Konishi H., Araki T. Association of ovarian tumor epithelium coexpressing HLA-DR and CA-125 antigens with tumor infiltrating cytotoxic T lymphocytes. J Nippon Med Sch 2003;70(1):40—4.
11. Hamanishi J., Mandai M., Iwasaki M. et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8⁺ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:3360—5.
12. Tomsova M., Melichar B., Sedlakova I., Steiner I. Prognostic significance of CD3⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2008;108(2):415—20.
13. Clarke B., Tinker A.V., Lee C.H. et al. Intraepithelial T cells and prognosis in ovarian carcinoma: novel associations with stage, tumor type, and BRCA1 loss. Mod Pathol 2009;22(3):393—402.
14. Curiel T.J., Coukos G., Zou L. et al. Nat Med 2004;10:942.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ С СЕЛЕКТИВНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЕЙ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

И.А. Косенко, Э.А. Жаврид, О.П. Матылевич, Т.М. Литвинова, В.С. Дударев

РНПЦ им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

SHORT-TERM RESULTS OF SURGICAL INTERVENTION AFTER NEOADJUVANT MULTIDRUG CHEMOTHERAPY WITH SELECTIVE CHEMOEMBOLIZATION OF UTERINE ARTERIES IN PATIENTS WITH INITIALLY UNRESECTABLE CERVIX UTERI CANCER

I.A. Kosenko, E.A. Zhavrid, O.P. Matylevich, T.M. Litvinova, V.S. Dudarev

N.N. Alexandrov Republican Research-and-Practical Center of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Republic of Belarus

Due to the poor outcomes of treatment for locally advanced cervix uteri cancer (CUC), new multimodality treatment modes have been recently sought for this patient population, by using neoadjuvant multidrug chemotherapy (MDCT) prior to surgical intervention. Many investigators are inclined to consider this approach to be an alternative to the standard treatment, although a number of issues, among them optimal combination of chemical drugs, are not settled yet.

This study has evaluated the short-term results of MDCT with selective chemoembolization of uterine arteries with gemcitabine in 22 CUC patients treated at the N.N. Alexandrov Republican Research-and-Practical Center of Oncology and Medical Radiology in 2007-2009. MDCT courses have been noted to be satisfactorily tolerated, without causing severe adverse reactions. Neoadjuvant treatments have provided tumor resectability in 90.9% of the patients, the radicability index being 85%.

Key words: *cervix uteri cancer, angiography, neoadjuvant chemotherapy, selective chemoembolization of uterine arteries*

Введение

В 90-е годы в онкогинекологическом отделении НИИ онкологии и медрдиологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь был разработан способ химиолучевой терапии, включающий неоадьювантную химиотерапию (НАХТ) 5-фторурацилом в дозе 2 г/м² (48-часовая инфузия) и цисплатином в дозе 100 мг/м² (24-часовая инфузия) [1]. После завершения НАХТ зарегистрирована объективная регрессия опухоли на 20—

45% от ее исходного объема, что улучшило или создало условия для последующего введения внутриполостной γ-терапии в план сочетанного лучевого метода [2]. Ближайшие результаты лечения у больных с размерами первичного очага в пределах Т3 увеличились на 20,8%, а отдаленные — на 14% по сравнению с таковыми при использовании только лучевой терапии (ЛТ) [2, 3].

Способность НАХТ уменьшить размеры первичной опухоли вплоть до ее резектабельности

стала основанием для разработки методики комбинированного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки (МР РШМ), проведение консервативных способов лечения у которых противопоказано (при наличии больших миом, аднекс-туморов и пр.). Исследования в данном направлении проводят в различных клиниках мира [4–7]. По мнению Р. Beneditti-Paniti и соавт. [8] и D.H. Moog [9], в настоящее время роль НАХТ у первично неоперабельных больных МР РШМ значительно возросла, что связано с появлением новых лекарственных средств и их сочетаний, а также расширением возможностей хирургического метода вследствие технического переоснащения анестезиологической службы. Многие исследователи склонны рассматривать данный подход как альтернативу химиолучевому методу лечения, хотя ряд вопросов, в частности выбора и оптимального сочетания химиопрепаратов, остается до конца не решенным [8, 10–13].

Данные преclinical и клинических исследований показали синергический эффект сочетания цисплатина и гемцитабина при лечении плоскоклеточного рака головы, шеи и мелко-клеточного рака легкого [14–16]. Такое сочетание также продемонстрировало повышенную эффективность по сравнению с одним цисплатином при раке поджелудочной железы, яичников и мочевого пузыря [17–19]. Исследования *in vitro* на клеточных культурах РШМ подтверждают синергическое действие этих двух соединений [20].

Особый интерес представляет прицельное воздействие на опухоль шейки матки селективной химиоэмболизации маточных артерий (ХЭМА) с липиодолом. Теоретическим обоснованием ХЭМА в неoadьювантном режиме является реализация эффекта «первого прохождения», повышение концентрации цитостатика в опухоли, что позволяет уменьшить дозу препарата на 10–15% и тем самым еще более снизить системную токсичность лекарственного воздействия [21, 22]. Эмболизация сама по себе вызывает ишемический некроз опухоли, а селективно задерживающийся в опухолевой ткани липиодол, связанный с химиопрепаратом, в течение длительного времени создает масляную химиоинфильтрацию новообразования [23–25].

Цель исследования — изучение непосредственных результатов использования НАХТ с ХЭМА гемцитабином в комбинированном лечении больных МР РШМ.

Материалы и методы

Характеристика больных. В исследование включены 22 первичные больные МР РШМ (IIb–IIIb стадии), лечение которым было проведено в период с мая 2007 г. по январь 2009 г. в отделении онкогинекологии №2 РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александро-ва. Возраст больных варьировал от 24 до 59

лет, средний возраст составил 44,7 года. Гистологически у 20 (90,9%) пациенток диагностирован плоскоклеточный рак (G_1 — 1, G_2 — 12, G_3 — 4, G_4 — 1, G_x — 2), у 2 (9,1%) — аденокарцинома (G_2 — 1, G_x — 1); IIb стадия (T2bN0M0) диагностирована в 17 (77,3%) наблюдениях, IIIb — в 5 (22,7%).

Методика лечения. Проводили 2 системно-регионарных курса НАХТ с интервалом 21–28 дней.

В 1-й день лечения внутривенно вводили цисплатин в дозе 70 мг/м² на фоне пре- и постгидратации и использования антиэметических препаратов. На 3-й день проводили суперселективную жировую ХЭМА путем болюсного введения суспензии, состоящей из гемцитабина (в расчете 500 мг/м²), липиодола (10 мл) и омнипака (10 мл). Регионарной ХТ предшествовал диагностический этап, включавший пункцию правой бедренной артерии, установку катетера над бифуркацией брюшной аорты и выполнение серии тазовых ангиограмм. После изучения анатомии сосудов осуществляли катетеризацию левой маточной артерии и проводили болюсную ХТ. Затем катетер перемещали в аорту и выполняли катетеризацию правой маточной артерии и болюсное введение смеси с гемцитабином. В случае отсутствия возможности катетеризации маточных артерий регионарную ХТ проводили через ветви внутренних подвздошных артерий. Непосредственно после завершения процедуры выполняли контрольную ангиографию (см. рисунок).

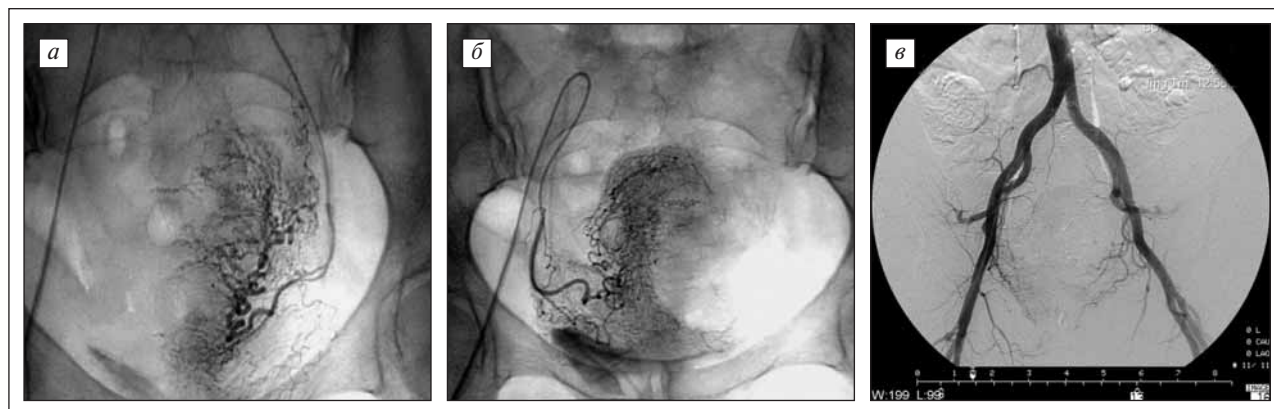
Спустя 3–4 нед после завершения 2-го курса НАХТ по клиническим данным и результатам магнитно-резонансной томографии проводили оценку противоопухолевого эффекта и решали вопрос об операбельности больной. В случае достаточной резорбции опухоли в параметральных отделах таза выполняли хирургическое вмешательство. В противном случае индивидуализированно принимали решение о проведении других лечебных мероприятий.

Результаты

Переносимость неoadьювантного воздействия. У 21 больной проведены 2 курса НАХТ в запланированных дозах. У 1 пациентки после 1-го курса НАХТ диагностировано обострение хронического пиелонефрита, поэтому 2-й курс лекарственного лечения был отменен.

В течение первых 5 дней у всех пациенток отмечались проявления постэмболического синдрома, который заключался в наличии болей внизу живота, повышении температуры тела, развитии симптомов интоксикации; указанные жалобы нивелировались применением обезболивающих, жаропонижающих средств и дезинтоксикационной терапии.

Токсические проявления наблюдали у всех больных, причем у отдельных пациенток сочетались 2–4 симптома одновременно. Алопеция I–II степени отмечена у всех больных, нейросенсорные нарушения — у 3, кожная токсическая реак-



Селективные ангиограммы левой (а) и правой (б) маточных артерий — выявляются участки патологической васкуляризации в проекции матки. Контрольная ангиограмма после суперселективной химиоэмболизации (в) — определяется окклюзия маточных артерий и отсутствие васкуляризации в проекции матки

ция — у 2. Тошнота, рвота I—II степени имели место у 15 (68,2%) больных, они купировались применением антиэметиков. Признаки гематологической токсичности зафиксированы в 10 (45,5%) случаях: лейкопения I—II степени — у 5 больных, тромбоцитопения I—II степени — у 5, тромбоцитопения III степени — у 1; эти явления также были устранены медикаментозно в сроки до 14 дней. Указанные токсические реакции не повлияли на сроки проведения хирургического вмешательства.

У 2 больных после проведения процедуры ХЭМА клинически и по данным ультразвукового исследования (УЗИ) зафиксированы гематомы в малом тазу и во влагалище, которые резорбировались через 3 нед после проведения консервативного лечения. Их возникновение связано с техническими особенностями катетеризации маточных артерий в ходе разработки методики.

Резорбция опухоли. В результате неoadъювантной ХЭМА у 16 из 22 пациенток опухоль стала резектабельной. У 6 больных (T2b — 3, T3b — 3) процесс был расценен как нерезектабельный за счет недостаточной резорбции опухоли в параметриях. Было принято решение о проведении курса дистанционной ЛТ в суммарной очаговой дозе 30 Гр 2 больным, 3-го курса НАХТ — 4. Из этих 6 пациенток после дополнительного воздействия у 4 создались условия для удаления опухоли, и они были в последующем оперированы.

Операция. После завершения неoadъювантных воздействий 19 пациенткам выполнено хирургическое вмешательство в объеме гистерэктомии III типа, 1 — передняя экзентерация таза. По ранее разработанной методике профилактики лимфатических кист [26] перитонизация листками тазовой брюшины в малом тазу не выполнялась, а культя влагалища ушивалась частично, что обеспечивало дополнительное дренирование малого таза. Продолжительность операции варьировала от 2 ч 40 мин до 5 ч 20 мин, в среднем 3 ч 45 мин,

экзентерация таза продолжалась 7 ч 35 мин. Средняя кровопотеря была равна 670 мл. Интраоперационных осложнений не отмечено.

В ходе оперативного вмешательства изменений в малом тазу после проведенного лекарственного воздействия в виде отека тканей, кровоизлияний по брюшине таза либо повышенной кровоточивости не обнаружено. Вместе с тем зафиксировано замещение опухолевых инфильтратов фиброзно-склеротическими тканями, что технически осложняло выделение мочеточников и парацервикальных тканей. Кроме того, у 3 больных выявлены посттерапевтические изменения терминальных отделов мочеточников в виде рубцового стеноза с формированием уретерогидронефроза. У этих пациенток выполнена резекция поврежденного участка мочеточника с формированием уретеронеоцистанастомоза.

У 17 (85%) из 20 больных опухоль удалена в пределах здоровых тканей (R_0). В 3 случаях при распространенности первичной опухоли в пределах T3b в краях отсечения обнаружены клетки рака (у 2 больных — в краях отсечения левого параметрия, у 1 — в краях отсечения влагалища, R_1).

Ранние послеоперационные осложнения отмечены у 7 (35%) больных. Так, на 5—6-е сутки послеоперационного периода у 4 пациенток диагностирована атония мочевыводящих путей, лечение которой проведено консервативным способом. На 10—14-е сутки у 2 больных (при распространенности T2b и T3b после 2 курсов НАХТ) обнаружены лимфокисты в подвздошной области размерами 73×57 и 67×45 мм, дренирование которых выполнено под контролем УЗИ. У 1 пациентки на 11-е сутки выявлен некроэпителиит культи влагалища, который пролечен медикаментозно.

В позднем послеоперационном периоде осложнения отмечены у 2 больных. У 1 пациентки (при T2b после 2 курсов НАХТ) через 30 дней выявлен цистит с камнеобразованием, в связи с чем

выполнена литотрипсия. У другой больной (при Т2b после 3 курсов НАХТ) диагностирован моче-точничково-влагалищный свищ, произведена ликвидация свища путем формирования уретеронеоцистанастомоза с соответствующей стороны.

Гистологически при исследовании операционного материала у всех пациенток обнаружена остаточная опухоль в шейке матки. У 3 (15%) больных при распространенности в пределах Т2b выявлены микрометастазы рака в регионарных лимфатических узлах с одной стороны. У остальных 17 человек метастазы рака не обнаружены.

Выводы

1. Изучение частоты и тяжести токсических проявлений НАХТ с ХЭМА свидетельствует о ее удовлетворительной переносимости. Тяжелых побочных реакций НАХТ не вызывала; осложнения носили характер I—II степени тяжести и были купированы медикаментозно.

2. Использование 2 курсов НАХТ с ХЭМА позволяет добиться резектабельности у 72,7% больных; после дополнительного воздействия в целом по группе прооперировано 90,9% женщин. Индекс радикальности R_0 по всей группе составлял 85%, причем наличие опухоли в краях отсечения отмечено у больных с РШМ в пределах Т3b стадии.

3. Техническая сложность выполнения хирургического вмешательства у больных с первично нерезектабельным РШМ (IIb—III стадий) после НАХТ с ХЭМА определяет важность высокой квалификации хирургов, анестезиологов и технической обеспеченности медицинского учреждения.

4. Структура ранних послеоперационных осложнений, развившихся менее чем у 1/3 больных, характерна для выполненного оперативного пособия при местно-распространенном раке и не отражает зависимости непосредственно от проведенного лекарственного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Косенко И.А., Вишневская Е.Е., Дударев В.С., Леусик А.М. Способ комбинированного лечения рака шейки матки с неблагоприятным прогнозом: Пат. 1210 РБ, МПК5 А61N5/10, А61K31/28, А61K31/505. № 369; заявл. 22.06.93; опубл. 14.06.96. Официальный бюллетень Белгоспатента, 1996. №2(9). с.87.
2. Косенко И.А., Вишневская Е.Е., Зубовский Д.К. Комплексная терапия больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом. Достиж мед наук Беларус 1997;2:24—5.
3. Вишневская Е.Е., Косенко И.А. Отдаленные результаты комплексной терапии больных раком шейки матки с неблагоприятным прогнозом. Вopr онкол 1999;45(4):420—3.
4. Сабекия И.М., Столярова И.В., Винокуров В.Л. Роль рентгено-эндovasкулярных вмешательств в комбинированном лечении больных местно-распространенным раком шейки матки. Вopr онкол 2004;50(5):590—4.
5. Винокуров В.Л., Столярова И.В., Минаев А.Б., Сибекова Т.В. Рентгено-эндovasкулярные вмешательства при распространенном гинекологическом раке. Паллиат мед реабилитац 2000;1(1):5—8.
6. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Аleshикова О.И. и др. Диагностические критерии и факторы прогноза эффективности неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (IIb—IIIb стадий). Опух женс репродукт сист 2007;4(4):63—71.
7. Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Лебедев А.И. и др. Рак шейки матки. В кн.: Клиническая онкология. Под ред. В.П. Козаченко. М.: Медицина, 2005. с. 101—54.
8. Beneditti-Paniti P., Bellati F., Mancini N. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected stage IVA cervical cancer. Ann Surg Oncol 2007;14(9):2643—8.
9. Moor D.H. Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer. Expert Opin Pharmacother 2003;4(6):859—67.
10. Beneditti-Paniti P., Greggi S., Colombo A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from Italian multicenter randomized study. J Clin Oncol 2002;20(1):179—88.
11. Beneditti Panici P., Bellati F., Pastore M. et al. An update in neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer. Gynecol Oncol 2007;107(1):20—2.
12. Burnett A.F., Roman L.D., Garcia A.A. et al. A phase II of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 2000;76(1):63—6.
13. Mutch D.G., Bloss J.D. Gemcitabine in cervical cancer. Gynecol Oncol 2003;2(2):8—15.
14. Punkett W., Huang P., Candhi V. Preclinical characteristics of gemcitabine. Anti-Cancer Drugs 1995;6(6):7—13.
15. Bergman A.M., Ruiz van Hapere V.W., Veerman C. et al. Synergistic interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro. Clin Cancer 1996;2:521—30.
16. Steward W.P. Combination studies with gemcitabine in the treatment of non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 1998;78(3):15—9.
17. Heinmann V., Wilke H., Possinger K. et al. Gemcitabine and cisplatin: combination treatment for advanced and metastatic pancreatic carcinoma. Proc ASCO 1996;15:623.
18. Belpomme D., Krakowski I., Beauduin M. et al. Gemcitabine in combination with cisplatin in stage III or IV ovarian cancer: preliminary phase II results. Proc ASCO 1997;16:1300.
19. Stadler W.M., Murphy B., Kaufman D. et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in metastatic urothelial cancer. Proc ASCO 1997;16:1152.
20. Van Moorsel C.J., Verma G., Vermorken J.B. et al. Mechanisms of synergism between gemcitabine and cisplatin. Adv Exp Med Biol 1998;431:581—5.
21. Косенко И.А. Рак шейки матки с неблагоприятным прогнозом. Гомель: Гомельский государственный медицинский университет, 2007.
22. Гранов А.М., Давыдов М.И., Таразов П.Г. и др. Опухоли органов малого таза. В кн.: Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии). СПб.: ФОЛИАНТ, 2007. с. 298—318.
23. Dumortier J., Chapuis F., Borson O. et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: Survival and prognostic factors after lipiodol chemoembolisation in 89 patients. Digest Liver Diseases 2006;38(1):125—33.
24. Дударев В.С. Рентгенэндovasкулярные вмешательства с использованием йодизированного масла у больных раком легкого, почки и печени. В сб.: Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии. Минск, 2002. с. 424—32.
25. Гранов А.М., Павловский А.В., Гранов Д.А. и др. Артериальная рентгеноконтрастная масляная химиоэмболизация в лечении рака поджелудочной железы. Вестн РАМН 2005;8(8):16—21.
26. Косенко И.А. Способ профилактики образования лимфоузлов после операции Вертгейма. Пат. № 11087 Респ. Беларусь, МПК 7, А 61B17/00 / заявитель ГУ НИИ онкологии и мед. радиологии им.Н.Н. Александрова. № а 20060274; заявл. 30.03.2006; опубл. 30.08.2008. Афіцыйны. бюл. Нац цэнтр інтэлектуал уласнасці 2008;4(5):56.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В.А. Горбунова, А.С. Одинцова, С.В. Хохлова

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

TARGET THERAPY FOR DISSEMINATED CANCER OF THE CERVIX UTERI

V.A. Gorbunova, A.S. Odintsova, S.V. Khokhlova

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

The paper gives recent data on the use of target agents, such as erlotinib, gefitinib, cetuximab, bevacizumab, and sorafinib in advanced cancer of the cervix uteri (CCI). Approaches using target drugs in combination with chemotherapy are of the greatest interest. A spectrum of molecular biomarkers (epidermal and vascular growth factors) in CCI and its correlation with prognosis and treatment response are shown. A number of adverse relations caused by target agents are considered.

Key words: advanced cervical cancer, molecular biomarkers, target therapy

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей половых органов у женщин и занимает 7-е место среди всех злокачественных новообразований и 3-е — среди опухолей у женщин.

В Российской Федерации в 2003 г. диагностировано 12 229 новых случаев заболевания РШМ и более 6 тыс. случаев смертельного исхода [1]. Показатели 5-летней выживаемости, по данным Американского общества онкологов, колеблются от 70% (1975—1986 гг.) до 73% (1996—2002 гг.). На момент первичной диагностики у 40—46% заболевших обнаруживается III—IV стадия заболевания [2].

Особую проблему представляют больные с первично-распространенной формой заболевания, а также пациентки с рецидивом и/или отдаленными метастазами после проведенного ранее радикального лечения. В настоящее время при лечении РШМ цисплатин является наиболее активным цитотоксическим агентом с общей эффективностью 20—30% и медианой выживаемости при химиотерапии (ХТ) диссеминированного процесса до 7 мес. Моно-ХТ при метастатическом РШМ и рецидивах опухоли практически не применяют. В табл. 1. представлены данные об эффективности основных цитостатиков, применяемых в терапии РШМ.

Представленные данные показали относительно низкую эффективность препаратов в монотерапии — от 11 до 24%. В связи с этим поиск новых противоопухолевых агентов, спо-

собных повысить эффективность лечения данного заболевания, представляет важный научный и клинический интерес.

В условиях роста заболеваемости и увеличения лиц молодого возраста с уже распространенным РШМ возникает необходимость разработки новых методов лечения. Одним из направлений современного лечения диссеминированного РШМ является использование таргетной терапии.

В последние годы в онкологии появилось новое направление — таргетная (целевая) терапия, которая прочно вошла в стандарты лечения многих злокачественных новообразований, таких как рак толстой кишки, яичников, легкого, молочной железы.

Цель использования таргетной терапии — блокирование ряда рецепторов, которые имеются на поверхности опухолевой клетки и ассоциируются с плохим прогнозом заболевания. Наиболее

Таблица 1. Эффективность цитостатиков при РШМ (монотерапия)

Автор, год	Цитостатик	Эффективность, %
L. Baker и соавт. (1985, 1994)	Цисплатин	23
C. Lhomme и соавт. (2000)	Иринотекан	24
G. Sutton и соавт. (1989)	Ифосфамид	22
T. Wasserman и соавт. (1977)	5-фторурацил	20
S. Calvin, H. Geiser и соавт. (1979)	Метотрексат	18
W. McGuire (1997)	Паклитаксел	17
K. Bouzid и соавт. (2003)	Доксорубин	17
W. McGuire, J. Arseneau (1997)	Карбоплатин	15
M. Muscato, M. Perry и соавт. (1982)	Циклофосфамид	15
L. Goedhals (1999)	Гемцитабин	11

Таблица 2. *Спектр молекулярно-биологических маркеров при РШМ (n=21)*

Маркер	Позитивные опухоли (%)
ER	5 (24)
PR	5 (24)
Her-2/neu	4 (19)
c-KIT	0 (0)
PDGFR-b	21 (100)

Примечание. ER — рецепторы эстрогена, PR — рецепторы прогестерона, PDGFR-b — фактор роста тромбоцитов, Her-2/neu — рецептор фактора роста.

изучено семейство ингибиторов эпидермального фактора роста (EGFR). Одним из свойств опухолевой ткани является наличие патологической кровеносной системы, питающей клетку. За рост сосудов отвечает сосудистый фактор роста — VEGFR. Высокий уровень этого фактора также часто встречается в опухоли и характеризуется неблагоприятным прогнозом.

В последнее время стали появляться работы по определению маркеров при РШМ, предсказывающих течение заболевания, ответ на лечение и чувствительность опухоли к ХТ и лучевой терапии (ЛТ). Впервые в исследовании D.K. Gaffney и соавт. [3] проанализирован опухолевый материал 55 больных РШМ и показано, что высокая экспрессия VEGFR, EGFR, COX-II, CD34 коррелируется с плохим прогнозом и снижением общей и безрецидивной выживаемости. Экспрессия EGFR не связана с такими признаками, как возраст больной, статус ECOG, гистологический тип и размер опухоли, стадия процесса, наличие метастазов в регионарные лимфоузлы. Вместе с тем показано, что EGFR-позитивные опухоли статистически достоверно ассоциируются с высокой частотой рецидивов в малом тазу и обладают резистентностью к ЛТ, а также низкой чувствительностью к цисплатину. Из 112 исследованных биопсий больных РШМ Ib—IV стадии у 32 (28%) выявлен отрицательный EGFR, у 80 (71%) — положительный [4].

На ASCO 2007 г. представлены данные исследования GOG, в котором были изучены образцы

опухолевой ткани у 176 больных РШМ. Обнаружено, что низкая концентрация белка тромбоспондина (TSP-1) и высокая экспрессия CD105 соответствуют высокому риску метастазирования в лимфатические узлы. Высокий уровень VEGFR в сочетании с неплоскоклеточным типом РШМ определял степень распространенности и глубину инвазии опухоли, а высокий уровень экспрессии CD31 — метастазирование в параметральную клетчатку [5].

По данным D.R. Crotzer и соавт. (2005), при иммуногистохимическом исследовании образцов злокачественных смешанных мезодермальных опухолей шейки матки выявлен широкий спектр экспрессии целого ряда молекулярно-биологических маркеров (табл. 2) [6].

Как видно из представленных данных, экспрессия рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR)-b наблюдалась во всех изученных образцах — 21 (100%), рецепторы эстрогена и прогестерона встречались одинаково часто — 5 (24%), Her-2/neu обнаруживался в каждом 5-м (19%) образце ткани РШМ. Насколько эти данные могут быть использованы при назначении таргетных препаратов, мишенями которых являются указанные биологические маркеры, будет выявлено в процессе дальнейших исследований.

В 2005 г. представлены данные по изучению ингибиторов VEGFR и VEGFR-с, играющих важную роль в опухолевом росте и процессе метастазирования. Авторами изучена корреляция между уровнем маркеров в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа до начала лечения и через 2 нед после него. Установлено влияние уровня экспрессии указанных маркеров на клинико-морфологические особенности опухоли, ответ на лечение и выживаемость больных РШМ (табл. 3) [7].

При плоскоклеточном типе РШМ уровни VEGFR, VEGFR-с перед началом лечения значительно коррелируют со стадией процесса и большой массой опухоли. В то же время данная корреляция не прослеживается по отношению к метастазам в регионарные лимфатические узлы. Высокая экспрессия VEGFR-с также ассоциируется с частотой рецидивирования опухоли и низким ответом на химиолучевую терапию, причем чем выше экспрессия указанных маркеров, тем ниже

Таблица 3. *Уровень маркеров в сыворотке крови больных РШМ*

Показатель	Число больных	VEGFR-уровень	VEGFR-соотношение	p	VEGFR-с-уровень	VEGFR-с-соотношение	p
Здоровая группа	30	256			9594		
РШМ:	78	434	1,7	0,0002	11885	1,2	0,0007
плоскоклеточный	57	492	1,9	<0,0001	12589	1,3	0,0001
аденокарцинома	21	306	1,2	0,2982	10139	1,1	0,7766

эффективность ХТ. Отмечено, что концентрация VEGFR, VEGFR-с существенно снижается в сыворотке крови после проведенного лечения [7].

В настоящее время изучению таргетных препаратов при РШМ посвящены немногочисленные данные литературы, которые в основном базируются на малом числе больных, в связи с чем их результаты являются недостоверными и делать какие-либо выводы преждевременно.

Ингибиторы EGFR

Наиболее изученным таргетным препаратом из группы ингибиторов EGFR для лечения РШМ является эрлотиниб (Тарцева, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария).

Эрлотиниб представляет собой молекулу, способную обратимо блокировать тирозинкиназный участок EGFR. В результате происходит подавление пролиферации клетки, ангиогенеза, опухолевой инвазии и метастазирования с одновременной стимуляцией апоптоза и повышением чувствительности клетки к ЛТ.

C.G. Ferreira и соавт. [8] на ASCO-2006 представили результаты клинического исследования I фазы по определению максимально переносимой дозы эрлотиниба в комбинации с химиолучевой терапией при РШМ. В 6 проанализированных случаях у больных с III стадией РШМ добавление эрлотиниба в дозе 50 или 100 мг/сут в комбинации с химиолучевой терапией (цисплатин — 40 мг/м² внутривенно еженедельно на протяжении 5 нед + дистанционная ЛТ, суммарная очаговая доза — СОД 50,4 Гр за 28 фракций + 4 фракции по 7 Гр в виде брахитерапии) не привело к усилению токсичности. При этом выявлена высокая эффективность указанной комбинации: у 5 из 6 пациенток достигнут полный эффект, еще у 1 — частичная регрессия опухоли. Максимально переносимая доза эрлотиниба в комбинации с представленной химиолучевой терапией составила 150 мг/сут.

В последующем, в исследовании II фазы C.G. Ferreira и соавт. [9] на ASCO-2008 были представлены данные по эффективности комбинации эрлотиниба в дозе 150 мг/сут за неделю до начала лечения и далее в сочетании с химиолучевой терапией (цисплатин — 40 мг/м² еженедельно — 5 циклов + наружное облучение таза 45 Гр + брахитерапия). У 23 из 37 больных РШМ IIb—IIIb стадии оценена эффективность лечения, у 25 — токсичность. Из общего числа пациенток 12 получают лечение по настоящее время, 2 — не закончили курс в связи с развитием тяжелых осложнений (тяжелая периферическая нейротоксичность IV степени, гепатотоксичность IV степени). Результаты данного исследования представлены в табл. 4.

Эффективность лечения и токсичность эрлотиниба в комбинации с химиолучевой терапией представлены в табл. 5.

Длительность химиолучевого лечения в комбинации с тарцевой (эрлотиниб) составила 64—106 (в среднем 77) дней. Медиана времени до прогрессирования — 9 (от 3 до 5) мес. Полная регрессия опухоли была достигнута у 21 (91,3%) больной, что достоверно статистически выше, чем при использовании только ЛТ (38—75%, $p < 0,01$). Частичная регрессия отмечена у остальных 2 пациенток, причем в указанный период времени не зафиксировано ни прогрессирования, ни стабилизации заболевания.

На основании полученных данных можно предположить перспективность применения комбинации эрлотиниба с химиолучевым лечением при местно-распространенном плоскоклеточном РШМ IIb—IIIb стадии.

Не меньший интерес представляет ингибитор тирозинкиназы рецептора EGFR гефитиниб (Иресса, ZD 1839, «Астра Зенека», Великобритания). Механизм действия препарата основан на способности конкурентно связываться с активными точками тирозинкиназы С EGFR и тем самым препятствовать фосфорилированию белков — переносчиков сигналов. Таким образом, прерывается процесс транскрипции в клетке, происходит остановка клеточного деления и усиливается апоптоз. В открытом несравнительном мультицентровом исследовании II фазы A. Goncalves и соавт. [10] проанализированы данные 30 больных с местно-распространенным/метастатическим РШМ из 6 лечебных центров Франции. Были оценены 28 пациенток с плоскоклеточным РШМ и аденокар-

Таблица 4. Характеристика больных РШМ ($n=23$; средний возраст — 43 года)

Стадия заболевания	Число больных (%)
IIb	11 (47,8)
IIIa	1 (4,3)
IIIb	11 (47,8)

Таблица 5. Эффективность лечения и токсичность эрлотиниба в комбинации с химиолучевой терапией ($n=23$)

Показатель	Число больных (%)
Полный ответ	21 (91,3)
Частичный ответ	2 (8,7)
Стабилизация	0
Прогрессирование	0
Диарея III—IV степени	3 (12)
Сыпь III—IV степени	5 (20)

циномой цервикального канала. Все больные получали гефитиниб 500 мг/сут внутрь после отсутствия эффекта от проведения предыдущих линий ХТ. Полной и частичной регрессии опухоли не отмечено. У 6 (21%) пациенток зарегистрирована стабилизация процесса, медиана времени до прогрессирования составила 37 дней. Медиана общей выживаемости в этой группе — 107 дней. Авторы делают вывод о том, что при неэффективности 3 линий ХТ гефитиниб может быть использован как альтернатива лечения, хотя и обладает минимальной противоопухолевой активностью.

Ярким представителем ингибиторов EGFR является цетуксимаб (Эрбитукс, «Мерк», Германия), который представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к рецептору ERB-1 EGFR. Препарат связывается с рецептором EGFR, вследствие чего угнетается аутофосфорилирование и подавляются митогенные сигналы, вовлеченные в процессы роста и пролиферации клеток.

Исследовательской группой GINECO на ASCO-2007 [11] представлены данные по изучению цетуксимаба при распространенном РШМ в сочетании с топотеканом и цисплатином.

В исследование включены 44 больные с аденокарциномой цервикального канала и плоскоклеточным РШМ. Лечение проводилось по схеме: цисплатин — 50 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день + топотекан — 0,75 мг/м² внутривенно капельно в 1–3-й дни + цетуксимаб — 400 мг/м² в виде внутривенной инфузии (1-й цикл) далее по 250 мг/м² 1 раз в неделю.

Возраст больных составлял 28–68 (в среднем 49) лет. Преобладало число пациенток с плоскоклеточным РШМ — 68%. Рецидив опухоли в малом тазу выявлен у 79%. Сочетанная химиолучевая терапия предшествовала изученной схеме у 56% пациенток. Более распространены были IIb–IV стадии РШМ — 11 (61%) больных. Среднее число циклов лечения — 3. Частичная регрессия и стабилизация присутствовали в 41% случаев (контроль роста опухоли). Время до прогрессирования составило 4,3 мес.

Следует отметить высокую токсичность предложенной схемы лечения: нейтропения IV степени зафиксирована у 53% пациенток, у 7 выявлена фебрильная нейтропения, в 53% случаев — тромбоцитопения IV степени, в 16% — анемия III–IV степени. Также наблюдалась высокая (III–IV) степень нефротоксичности, которая развилась у 33% больных, причем у 1 пациентки — со смертельным исходом [11]. Результаты лечения цетуксимабом нельзя назвать столь же удовлетворительными, как при использовании Тарцевы и Ирессы. Вероятно, это связано с применением комбинации цетуксимаба и высокотоксичной схемы ХТ.

Ингибиторы VEGFR

Еще одним таргетным препаратом, изучение которого продолжается в нашей стране и за рубежом, является бевацизумаб (Авастин, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). Данный препарат представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое ингибирует EGFR, что в свою очередь блокирует образование ангиогенного сигнала.

В работе J.D. Wright и соавт. [12] представлен первый опыт использования Авастина в комбинации с ХТ у 6 больных плоскоклеточным рецидивирующим РШМ. Все пациентки ранее получали не менее 2–3 линий комбинированной ХТ. В данном исследовании 5 больным РШМ проводилось лечение 5-фторурацилом в дозе 1000 мг/м² в виде внутривенной суточной инфузии с 1-го по 4-й день — 5 циклов, 1 больная получала Кселоду — 2000 мг/м² с 1-го по 14-й день в сочетании с Авестином — 7,5 мг/кг 1 раз в 21 день. Полный эффект отмечался у 1 (17%) больной, частичный — также у 1 (17%), стабилизация — у 2 (33%). Медиана времени до прогрессирования составила 4,3 мес. Нейтропения IV степени зафиксирована у 1 пациентки.

Одним из ингибиторов тирозинкиназ является сорафениб (Нексавар, «Bayer HealthCare», Германия). Препарат ингибирует связанные с рецепторами участки тирозинкиназы, которая участвует в ангиогенезе, росте и метастазировании. Кроме того, сорафениб — мощный ингибитор внутриклеточных киназ, включая Raf-1 и B-Raf. Нексавар нарушает ангиогенез, действуя на рецепторы Kdr и Flt-1 EGFR, а также на PDGFR.

Препарат был одобрен для лечения метастазирующего рака почки, гепатоцеллюлярного рака, однако его изучение известно и при других опухолях, например при распространенном РШМ.

H.S. Nimeiri и соавт. [13] провели исследование по изучению эффективности и токсичности сорафениба у больных рецидивирующим/распространенным РШМ после ХТ с использованием таксанов и цисплатина. Было набрано 39 больных, средний возраст которых составил 65 (44–83) лет. Доза сорафениба — 400 мг 2 раза в день. Среднее число лечебных циклов составило 3 (1–30, 11 пациенток до сих пор получают лечение). Частичный ответ зафиксирован у 2 (5%) больных, у 19 (50%) — зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса, продолжавшаяся у всех пациенток в течение 2 мес с момента окончания лечения, а у 4 больных — в течение 4 мес. Средний период без прогрессирования составил 3,4 мес (95% доверительный интервал — ДИ 2,8–4,5), средняя безрецидивная выживаемость — 10,1 мес (95% ДИ 6,9 не достигнута). Среди токсических проявлений в 13% случаев отмечены гипертензия и ладонно-подошвенный синдром, гипофосфатемия и ане-

мия были в 8 и 6% случаев соответственно, реже наблюдались кожная сыпь (4%), диарея (4%), слабость (2%), кровотечения (2%). Авторами сделано предположение о том, что сорафениб может быть эффективным при лечении распространенного РШМ, резистентного к платиносодержащей ХТ.

Заключение

Существующие в настоящее время стандарты ХТ диссеминированного РШМ нуждаются в дальнейшем совершенствовании путем более широкого изучения и внедрения новой группы таргетных препаратов, таких как эрлотиниб, бевацизумаб, гефитиниб, цетуксимаб. Учитывая высокий уровень экспрессии PDGFR, EGFR, VEGFR в опухоли РШМ, представляется перспективным изуче-

ние лекарственных средств, блокирующих одновременно несколько путей передачи сигнала, — так называемые мультитаргетные препараты (Сунитиниб, Пазопаниб). Хотелось бы подчеркнуть, что будущее в лечении больных распространенным РШМ видится в дальнейшем использовании таргетных препаратов как в монорежиме, так и в комбинации с ХТ и ЛТ. Более широкое использование возможностей молекулярно-генетического анализа опухоли позволит не только определить прогноз заболевания, но и повысить эффективность лечения этой категории больных. Кроме того, перспективным может быть также применение таргетной терапии на этапе поддерживающего лечения больных РШМ [13]

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М., Аксель Е. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. М., 2006.
2. Ременник Л.В., Новикова Е.Г., Мокина В.Д. и др. Злокачественные новообразования женских половых органов. Рос онкол журн 1997;(6):4—8.
3. Gaffney D.K., Haslam D., Tsodikov A. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) negatively affect overall survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56(4):922—8.
4. Perez-Regadera J. et al. Impact of epidermal growth factor (EGFR) expression in disease free survival and rate of pelvic recurrences in advanced cervix cancer patients treated with chemoradiotherapy. ECCO, 2005;13:abstr. 925.
5. Randall-Whitis L., Monk B.J., Han E.S. et al. Markers of angiogenesis in cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007, ASCO Annual Meeting Proceedings;25(18S):5536.
6. Ramondetta et al. Gyn Onc 2003, P.259-536
7. Mitsuhashi A., Suzuka K., Seki K. et al. Serum vaskular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-c levels as tumor markers in patients with cervical cancer. J Clin Oncol 2005;ASCO Annual Meeting Proceedings;23(16S):5075.
8. Ferreira C.G., Salgado M., Lima R. et al. A phase I trial of erlotinib (E), cisplatin (C) and radiotherapy (RT) for patients with locally advanced squamous cell cervical cancer. ASCO, 2006; abstr. 13081.
9. Ferreira C.G. et al. Journal of Clinical Oncology 26,2008 ASCO (May 20 Supplement),abstr:5511
10. Goncalves A. et al Institut Paoli Calmettes Gynecol Oncol 2008 Jan;108(1):42-6.Epub 2007 Nov 5.
11. Kurtz E. et al. J Clin Oncol 26:2008 May 20 suppl; 5512
12. Wright J.D. et al. Journal of Clinical Oncology 2006 Nov;103(2):489-93.Epub 2006 May 2.
13. Nimeiri H.S., Oza A.M., Mergan R.J. et al. Sorafenib in patients with advanced uterine carcinoma or carcinosarcoma: a phase II trial of the University of Chicago, PMH, and California Phase II Consortia. J Clin Oncol 2008;26:abstr 5585.

**ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОК С МЕСТНЫМ РЕЦИДИВОМ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ**
В.А. Уйманов, М.И. Нечушкин, И.А. Гладиллина, А.В. Триголосов, Н.Р. Молодинова, М.В. Черных
Отделение радиохирургии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Представлены результаты наблюдения за 861 пациенткой, которой проведено органосохраняющее лечение (ОСЛ) по поводу ранних стадий рака молочной железы. Частота рецидивирования составила 7,3% (63 больные из 861). Основной задачей являлось изучение зависимости выживаемости от прогностических факторов, характеризующих местный рецидив. Уровень общей 5-летней выживаемости от момента лечения местного рецидива составил 65,7% (стандартная ошибка 8,3). На основе мультифакторного регрессионного анализа по модели Кокса был сделан вывод о том, что местный рецидив является статистически значимым фактором ухудшения выживаемости без отдаленных метастазов в том случае, если он развивается в сроки до 3 лет после первичного ОСЛ.

Ключевые слова: рак молочной железы, местный рецидив, отдаленный прогноз

Контакты: Виктор Алексеевич Уйманов vuimanov@mail.ru

**РОЛЬ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ РЕЦИДИВА
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ**
Е.А. Соцкова, А.В. Петровский, И.В. Поддубная, М.И. Нечушкин
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Цель исследования — определение факторов, влияющих на развитие рецидива в зависимости от объема оперативного вмешательства, и возможности выполнения органосохраняющей операции (ОСО) при раке молочной железы центральной локализации. В работе использованы материалы клинического наблюдения 200 больных, получивших лечение в отделении радиохирургии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1996 по 2006 г. Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от объема операции. В 1-ю группу включены 106 больных, которым проведена операция в объеме радикальной мастэктомии, во 2-ю — 94 пациентки, подвергшиеся радикальной резекции. По нашим данным, прогрессирование болезни развилось в 32 (16%) наблюдениях. Локальных рецидивов было 12: после радикальной мастэктомии в 8 (7,5%) случаях, после радикальной резекции — в 4 (4,2%). Полученные результаты свидетельствуют о возможности выполнения ОСО при тщательном отборе пациентов с учетом всех противопоказаний.

Ключевые слова: рак молочной железы центральной локализации, развитие рецидива, органосохраняющие операции, прогностические факторы

Контакты: Азиз Зикийраходжаев azizz@mail.ru

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТЕЧНО-ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ ФОРМЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
А.И. Беришвили, Н.Н. Тупицын, К.П. Лактионов
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В исследование была включена 31 больная отеочно-инфильтративной формой рака молочной железы (ОИФ РМЖ), получавшая лечение в Онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина в период с 2006 до 2008 г. ОИФ РМЖ диагностируется на основании таких признаков быстрого прогрессирования, как локализованное или распространенное затверждение, покраснение и отеочность молочной железы. ОИФ РМЖ составляет менее 5% от всех диагностируемых форм РМЖ и является самой смертельной формой первичного рака молочной железы. Мы изучали маркеры опухолей иммунофенотипа ОИФ РМЖ и уровни и субпопуляции иммунокомпетентных опухолеинфильтрующих клеток. Выявлена отрицательная корреляция между экспрессией HLA-D и экспрессией MUC-1, а инфильтрация опухоли лимфоидными клетками ассоциируется с увеличением субпопуляций Т-клеток.

Ключевые слова: рак молочной железы, отеочно-инфильтративная форма, иммунофенотипирование

Контакты: Александр Ильич Беришвили aberishvili@yandex.ru

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СЕМИОТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
С.В. Серебрякова, Г.Е. Труфанов, Е.А. Юхно
Кафедра рентгенологии и радиологии ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Несомненную угрозу жизни и здоровью женщины представляет рак молочной железы (РМЖ), являющийся самой распространенной злокачественной опухолью у женщин. В основу работы положены данные выполнения магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 203 женщин со злокачественными образованиями, подтвержденными гистологически. Средний возраст пациенток составил $53 \pm 10,2$ года. В данном исследовании описана магнитно-резонансная семиотика РМЖ и разработаны критерии применения магнитно-резонансной маммографии с динамическим контрастным усилением в дифференциальной диагностике узловых образований. Благодаря высокому мягкотканому контрасту, использованию тонких срезов и возможности проведения обследования в любой проекции МРТ позволяет не только более точно визуализировать патологическое образование по сравнению с рентгеновской маммографией или ультразвуковым исследованием, но и охарактеризовать его васкуляризацию, что является основным критерием дифференциальной диагностики узловых доброкачественных и злокачественных образований молочных желез.

Ключевые слова: рак, молочная железа, магнитно-резонансная томография, диагностика

Контакты: Светлана Владимировна Серебрякова svserebr@yandex.ru

**МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ И РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ АКЦИЛЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ**

*Н.И. Рожкова, В.К. Боженко, Д.К. Фомин, А.И. Плошница,
А.А. Тащан, Е.А. Кудинова, Е.Ф. Васкевич, М.Л. Мазо
ФГУ РНЦР, Москва*

Введение. Разнообразие патологий аксиллярной области явилось предпосылкой к разработке нового дифференцированного подхода в диагностике подобных состояний. Наряду с классическими методами (клинический осмотр, маммография, рентгенологическое и ультразвуковое исследования) появляются новые, хорошо зарекомендовавшие себя технологии (до- и интраоперационного радионуклидного исследования, молекулярно-генетические методы).

Материалы и методы. Объектом анализа послужили результаты комплексного обследования 502 женщин в возрасте от 22 до 84 лет. Различные группы были комплексно обследованы как рентгенологическими, ультразвуковыми и радионуклидными методами, так и молекулярно-генетическим методом (метод полимеразной цепной реакции).

Результаты. Применение молекулярно-генетического метода позволило установить истинный результат 95% случаев, цитологическое исследование — в 84%, а комплексное клиничко-рентгенологическое ультразвуковое компьютерно-томографическое обследование при краевых метастазах — лишь в 65,3%.

Заключение. В работе предложен оптимальный диагностический алгоритм обследования для амбулаторно-поликлинической сети и специализированных учреждений.

Ключевые слова: заболевания аксиллярной области, диагностика, радиологические и молекулярно-генетические методы

Контакты: Владимир Константинович Боженко vbojenko@mail.ru

**ВНУТРИПЛЕВРАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПЛЕВРИТОВ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Титов К.С., Демидов Л.В., Киселевский М.В., Михайлова И.Н., Шубина
И.Ж., Грицай А.Н., Синельников И.Е., Родионова Л.М.
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

Внутриплевральная иммунотерапия метастатических плевритов характеризуется высокой эффективностью у больных раком молочной железы (РМЖ). Данный вид иммунотерапии рассматривается как один из этапов комплексного лечения больных диссеминированным РМЖ и позволяет расширять возможности для их дальнейшего лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастатические плевриты, внутриплевральная иммунотерапия

Контакты: Константин Сергеевич Титов ks-titov@mail.ru

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЯДЕРНОГО
ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА NF-κB ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Е.С. Герштейн, А.М. Платова, В.П. Лetyгин, Н.Е. Куликовский
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

Дано представление о роли ядерного транскрипционного фактора NF-κB в онкогенезе, приведены исследования данного фактора при раке молочной железы (РМЖ). Показана перспективность использования показателей активности транскрипционного фактора NF-κB для выявления гормонорезистентной подгруппы среди больных рецепторположительным РМЖ, особенно на ранних стадиях заболевания.

Ключевые слова: ядерный транскрипционный фактор NF-κB, экспрессия генов, рак молочной железы, перспектива

Контакты: Алевтина Михайловна Платова alevtina-platova@mail.ru

МЕМБРАННАЯ ЭКСПРЕССИЯ Le^c НА КЛЕТКАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
*Я.А. Удалова¹, Н.В. Бовин², П.С. Обухова², Н.В. Шилова², А.М. Ковригина¹, А.А. Субботина¹,
В.В. Тимошенко¹, О.Е. Галанина², З.Г. Кадагидзе¹, В.П. Лetyгин¹, Н.Н. Туницын¹*

*¹ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; ²Институт биоорганической химии
им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва*

Из сыворотки крови здоровой женщины-донора с высокими титрами антител к Le^c эти антитела были выделены методом аффинной хроматографии и помечены биотином. В исследование включена 51 больная первичным раком молочной железы (РМЖ). Выявление экспрессии антигена проводили методами иммуногистохимии и проточной цитометрии. При использовании двух этих методов частота обнаружения экспрессии Le^c на клетках РМЖ составила 65% (33 случая из 51), наиболее часто антиген выявлялся с помощью метода проточной цитометрии по сравнению с иммуногистохимией: 72 и 58% наблюдений соответственно.

Ключевые слова: рак молочной железы, мембранная экспрессия, антитела, Le^c.

Контакты: Яна Александровна Удалова yanadoc@mail.ru

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ УРОВНЕЙ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.Т. Алимходжаева

РОНЦ МЗ Республики Узбекистан, Ташкент

Исследовано диагностическое значение сывороточных уровней провоспалительных (фактор некроза опухоли- α — ФНО- α , интерлейкина — ИЛ-1 β , ИЛ-6 и интерферон- γ) и противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) цитокинов иммунной системы у 54 больных раком молочной железы (РМЖ). Проведенный анализ позволил выявить повышенные концентрации таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке периферической крови пациенток с РМЖ.

При анализе противовоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови больных РМЖ также обнаружено достоверное повышение значений ИЛ-4 и ИЛ-10. Полученные данные свидетельствуют о наличии дисбаланса клеточных и гуморальных факторов иммунной системы, изучение которых послужит важным диагностическим критерием РМЖ.

Ключевые слова: провоспалительные и противовоспалительные цитокины, иммунитет, иммунопатогенез, рак молочной железы

Контакты: Лола Тельмановна Алимходжаева sergei_kamyshev@mail.ru

КОМБИНАЦИЯ ТАКСОТЕРА С ДОКСОРУБИЦИНОМ И ЦИКЛОФОСФАНОМ В АДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ГРАНУЛОЦИТАРНЫМИ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИМИ ФАКТОРАМИ

Н.С. Бесова¹, В.А. Горбунова², И.В. Поддубная², Н.П. Макаренко²

¹Отделение химиотерапии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; ²кафедра онкологии ГОУ ДНО РМАПО Росздрава, Москва

Исследование BCIRG 001 показало, что комбинация Таксотера с доксорубицином и циклофосфаном (режим ТАС) эффективнее стандартного режима FAC (5-фторурацил, доксорубин, циклофосфан) в адьювантной терапии операбельного рака молочной железы (РМЖ) с метастазами в региональные лимфоузлы. При более высокой эффективности режим ТАС оказался и более токсичным: частота развития фебрильных нейтропений составила 24,7%. Согласно современным рекомендациям EORTC и ASCO, первичная профилактика гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) показана в тех случаях, когда риск развития фебрильной нейтропении $\geq 20\%$. Данное исследование было начато для оценки безопасности адьювантной химиотерапии (ХТ) в режиме ТАС на фоне первичной профилактики Г-КСФ.

Пациентки после радикальной операции по поводу РМЖ стадии T1—3N1M0 с общим статусом по шкале Карновского 80% получали адьювантную ХТ в режиме ТАС: Таксотер 75 мг/м², доксорубин 50 мг/м² и циклофосфан 500 мг/м². С целью первичной профилактики развития фебрильных нейтропений начиная с 1 цикла ХТ им назначали Г-КСФ в стандартных дозах в течение 5—7 дней.

С 2006 г. была пролечена 101 пациентка. Средний возраст больных составил 47,5 года (диапазон 25—67 лет). Почти у половины пациенток (48,5%) распространенность процесса соответствовала IIIa, у 18,8% — IIa и у 27,7% — IIb стадии. Опухоль была положительна по рецепторам к эстрогену у 57,4%, по рецепторам к прогестерону — у 62,4% пациенток. Гиперэкспрессия рецептора Her-2/neu отмечена у 49,5% случаев. Среднее число циклов на 1 участницу исследования составило 5,8. Полный курс из 6 циклов ХТ в режиме ТАС смогла получить 91 (90,1%) больная. Длительность профилактического назначения ленограстима или филграстима в течение 1 цикла ХТ составила в среднем 5,9 и 5,6 дня соответственно.

Эпизоды фебрильной нейтропении наблюдались на 19 (3,2%) циклах ХТ у 9 (8,9%) больных. Эпизоды нейтропенических инфекций зарегистрированы на 4 (0,78%) циклах у 3 (3%) пациенток.

Таким образом, применение Г-КСФ значительно снижает частоту развития фебрильных нейтропений и инфекционных осложнений, связанных с ХТ по схеме ТАС и обеспечивает безопасный и полноценный курс эффективной адьювантной ХТ подавляющему большинству больных (90,1%). Представленные данные свидетельствуют о необходимости проведения первичной профилактики Г-КСФ всем больным РМЖ, получающим адьювантную ХТ в режиме ТАС.

Ключевые слова: рак молочной железы, адьювантная химиотерапия, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, комбинация Таксотера с доксорубицином и циклофосфаном

Контакты: Наталья Сергеевна Бесова besovans@mail.ru

ИСКУССТВЕННАЯ МЕНОПАУЗА И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКТА ЦИМИЦИФУГИ (КЛИМАДИНОН)

Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Успехи, достигнутые в онкогинекологии, усовершенствование хирургического, лучевого и лекарственного лечения позволили добиться достаточно высоких показателей выживаемости у больных с поражением органов женской половой сферы. Однако следствием такого лечения являются проявления посткастрационного синдрома у большинства молодых женщин. Новые пути реабилитации этого контингента пациенток представляются важными и актуальными. Экстракт растения цимицифуга кистевидная изучается на предмет возможности его применения для купирования симптомов посткастрационного синдрома, и результаты выглядят обнадеживающе.

Ключевые слова: онкология, гинекология, цимицифуга, посткастрационный синдром, реабилитация, качество жизни

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

ПСИХОГЕННЫЕ РЕАКЦИИ У ЖЕНЩИН СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

С.В. Иванов¹, М.А. Самушия¹, Е.А. Мустафина²

¹Отделение соматогенной патологии отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ГУ НЦПЗ РАМН; ²Отделение гинекологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Злокачественные опухоли гинекологической системы (рак тела и шейки матки, опухоли яичников) характеризуются высокими показателями коморбидности (35—55%) с психическими расстройствами преимущественно депрессивного и тревожного круга, а также нарушениями, рассматривающимися в рамках расстройств адаптации.

Ключевые слова: нозогенные реакции, рак органов женской репродуктивной системы, тревога, депрессия, гипомания, диссоциация

Контакты: Екатерина Александровна Мустафина aflnlo154@mail.ru

ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ С ¹⁸F-ФТОРДЕЗОКСИГЛЮКОЗОЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: МЕТОДИКА ОБСЛЕДОВАНИЯ ВСЕГО ТЕЛА

О.В. Мухоморова¹, И.П. Асланиди¹, Л.А. Ашрафян², И.В. Шурупова¹, Е.П. Деревянко¹, Т.А. Катунина¹, Д.Б. Алимардонов², А.В. Ульянова²

¹НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; ²ФГУ РНЦРР Росмедтехнологии, Москва

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — один из современных методов молекулярной радионуклидной визуализации, дающий качественную и количественную оценку биохимических процессов, происходящих в живом организме. Статья содержит информацию о методике выполнения ПЭТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой в режиме исследования всего тела. Анализируются факторы, влияющие на точность получаемых результатов, методы анализа ПЭТ-изображения, причины возможных диагностических ошибок.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография, ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза, онкология, методика

Контакты: Ольга Валентиновна Мухоморова petom@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: ОБЗОР

Л.Е. Комарова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Ежегодно в мире регистрируется более 500 000 случаев заболевания раком шейки матки среди женщин. При этом почти половина больных умирает в течение первого года в связи с поздней диагностикой заболевания. В связи с этим проблема ранней диагностики рака на сегодняшний день встает особенно остро.

Ключевые слова: рак шейки матки, группа риска, вирус папилломы человека, скрининг

Контакты: Людмила Егоровна Комарова komarova@mail.ru

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МОЧЕТОЧНИКОВ В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

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

ФГУ РНЦРР, Москва

Научные исследования по изучению возможностей метода радионуклидной диагностики являются одной из самых важных тенденций современной медицинской науки и практики, особенно в области динамической сцинтиграфии почек. Данный метод показал безопасность и высокую информативность при применении его в онкогинекологии при оценке тяжести нарушений оттока мочи. Однако невозможность объективной оценки проходимость мочеточников значительно ограничивает возможность исследования у больных после хирургических вмешательств и радиотерапии в области органов малого таза. Изучаемые вопросы, представленные в данной статье, посвящены данной конкретной проблеме. Нами разработана оригинальная методика диагностики нарушений оттока мочи при проведении динамической сцинтиграфии почек. Приведены визуальные и цифровые показатели, характеризующие нормальный и нарушенный отток мочи в суправезикальном сегменте. Установлены критерии, характеризующие серьезные нарушения деривации мочи из почек по мочеточникам. Определены факторы риска нарушения оттока мочи у больных раком шейки матки, получающих различные виды лечения.

Ключевые слова: радионуклидная диагностика, динамическая нефросцинтиграфия, мочеточник, рак шейки матки

Контакты: Дмитрий Кириллович Фомин mailbox@rncrr.rssi.ru

ЗНАЧЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ СТАДИРОВАНИЯ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

М.А. Чекалова, В.В. Кузнецов, В.В. Брюзгин, Т.А. Спиридонова, М.Н. Колпакова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

На основании дооперационного обследования 180 пациенток детально изучены и проанализированы особенности ультразвукового изображения рака эндометрия. Комплексное ультразвуковое исследование, включающее цветное доплеровское и энергетическое картирование, импульсную доплерометрию, трехмерную эхографию с датчиками стандартных и переменной частот, проводилось на современном ультразвуковом оборудовании экспертного класса. На основании тщательного анализа выявлена высокая информативность комплексной ультразвуковой томографии в дооперационном стадировании при раке тела матки, особенно при начальных его стадиях.

Ключевые слова: рак эндометрия, ультразвуковая томография, стадирование

Контакты: Марина Альбертовна Чекалова ch2me@yandex.ru

ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В УСЛОВИЯХ ЖЕНСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ

И.Е. Бахлаев, П.И. Ковчур

Петрозаводский государственный университет, Карелия

Представлен анализ заболеваемости раком шейки матки (РШМ) по данным Карельского ракового регистра за 1998—2007 гг. За этот период зарегистрировано 816 случаев заболеваемости РШМ, 126 выявлено в женской консультации (ЖК). Установлено, что при скрининге в условиях ЖК уровень ранней диагностики составил 96%. Проведено комплексное обследование 1742 женщин с различными заболеваниями шейки матки, из них 37,5% были инфицированы вирусами папилломы человека (ВПЧ). Тяжелая дисплазия и рак *in situ* у пациенток с ВПЧ-инфекцией диагностированы в 6,6% случаев. Проведение широкомасштабного скрининга по выявлению ВПЧ-инфекции и предопухолевых заболеваний с последующим их лечением будет способствовать реальному снижению уровня заболеваемости и смертности от РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, профилактика, скрининг

Контакты: Иван Егорович Бахлаев bie@sampo.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ¹⁹²Ir ДЛЯ КОНТАКТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

О.А. Кравец, Л.А. Марына, М.И. Нечушкин, Ю.В. Андреева, Н.А. Пирогова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Представлены результаты лечения местно-распространенного рака шейки матки методом сочетанной лучевой терапии с использованием радиоактивного источника ¹⁹²Ir для контактного облучения. Получены 3- и 5-летние результаты общей и безрецидивной выживаемости по стадиям: IIb — 82,5 и 82,5%; 78,4 и 78,4%; при IIIb — 57 и 52,3%; 41,6 и 41,6%; при IVb — 53,3 и 47,3%; 42,4 и 37,7% соответственно.

Ключевые слова: лучевая терапия, рак шейки матки, контактное облучение, выживаемость

Контакты: Ольга Александровна Кравец kravetz_olga@mail.ru

СТАНДАРТЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ В ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РАКА ЯИЧНИКОВ

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

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Остается спорным вопрос о соответствующей тактике лечения ранней стадии рака яичников. В работе проанализированы литературные данные, с тем чтобы найти ответы на следующие вопросы: как провести раннюю диагностику рака яичников и снизить до минимума воздействие терапии, чтобы предотвратить развитие осложнений и токсичность лечения, не нанося вреда здоровью и повысить эффективность лечения. Показано, что применение современных неинвазивных методов исследования (позитронной эмиссионной томографии, магнитной резонансной томографии) существенно улучшает диагностические возможности оценки распространения опухоли. Данный факт, равно как и более глубокие знания о прогностических факторах, позволят нам оптимизировать и индивидуализировать процесс лечения пациента.

Ключевые слова: рак яичников, I—II стадия, скрининг, диагностика, лечение

Контакты: Наталья Геннадьевна Кормош nkormosh@hotmail.com

КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗОНОТЕРАПИИ И НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

В.А. Титова, Ю.М. Крейнина, А.Н. Шипилова, Л.Н. Шевченко, В.Ю. Петровский

ФГУ РНЦПР, Москва

Развитие технологий многокомпонентного лечения больных злокачественными опухолями различных локализаций наряду с существенным улучшением результатов терапии закономерно повлекло за собой рост частоты и тяжести осложнений. Эффективная профилактика и своевременная коррекция осложнений являются важнейшими задачами, сравнимыми по своему значению с подбором адекватной программы противоопухолевого лечения. Озонотерапия и терапия низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ) на основе использования отечественных медицинских установок представляют существенный интерес как клинически значимые, экономически рентабельные и доступные для широкого внедрения в практику.

Цель исследования — формирование алгоритма и оценка результатов применения комплекса озонотерапия + НИЛИ в коррекции осложнений многокомпонентного лечения злокачественных опухолей различных локализаций.

Ключевые слова: озонотерапия, низкоинтенсивное лазерное излучение, рак женских половых органов, рак органов полости рта

Контакты: Юлия Михайловна Крейнина kreynina@yandex.ru

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ГРАНУЛЕЗОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

А.М. Бейшембаев¹, В.А. Хайленко¹, Н.В. Любимова², Ю.Г. Паяниди², О.А. Анурова², О.Н. Стрельцова², К.И. Жордания²

¹Кафедра онкологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава; ²ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Рецидивы гранулезоклеточных опухолей яичников (ГКОЯ) развиваются в 20–40% наблюдений. Низкая частота встречаемости ГКОЯ и особенности клинического течения крайне затрудняют изучение механизмов развития рецидивов, возможностей своевременного выявления прогрессирования заболевания и определение их оптимальной тактики лечения. Таким образом, проблема рецидивов ГКОЯ нуждается в разработке ранней диагностики, мониторинга и лечения больных данным видом опухолей.

Ключевые слова: гранулезоклеточные опухоли яичников, рецидивы, хирургическое лечение

Контакты: Алмаз Мукашевич Бейшембаев almazuka@yandex.ru

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ И ПРОТОЧНО-ЦИТОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТРАТУМОРАЛЬНЫХ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ СЕРОЗНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЯИЧНИКОВ

Е.В. Зуева, С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов, А.В. Моженкова, Н.В. Кокосадзе, В.В. Тимошенко, М.Ж. Карибаева, Н.Н. Тупицын

ГУ РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина, Москва

Изучены субпопуляции интратуморальных Т-лимфоцитов у 27 больных серозной аденокарциномой яичников иммуногистохимическим методом (n=27) и методом трехцветной проточной цитометрии (n=11).

Субпопуляции интратуморальных лимфоцитов, инфильтрирующих паренхиму и строму опухоли, различались. Интраэпителиальные были представлены в основном CD8⁺-Т-клетками — 30,7% и CD56⁺-лимфоцитами — 25%, что свидетельствует о преобладании НК-клеток. Стромальная инфильтрация была представлена преимущественно зрелыми Т-лимфоцитами CD3⁺ — 33%. Это подтверждено проточно-цитометрическими исследованиями, CD3⁺ — 62–92,6% среди CD45⁺-интратуморальных лейкоцитов. Соотношение CD3⁺CD8⁺/CD3⁺CD4⁺ было > 2 лишь в 3 случаях. CD25⁺-клетки составили значительную пропорцию среди CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов — 30–60% у 6 больных.

Ключевые слова: серозная аденокарцинома яичников, иммуногистохимия, проточная цитометрия, тумор-инфильтрирующие лимфоциты

Контакты: Елена Владимировна Зуева faccell@rambler.ru

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ С СЕЛЕКТИВНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЕЙ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

И.А. Косенко, Э.А. Жаврид, О.П. Матыевич, Т.М. Литвинова, В.С. Дударев

РНПЦ им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

В связи с неудовлетворительными результатами лечения больных местно-распространенным раком шейки матки (РШМ) в последние годы изыскиваются новые пути комплексного лечения указанной категории больных с использованием неоадьювантной полихимиотерапии (ПХТ) перед оперативным пособием. Многие исследователи склонны рассматривать данный подход как альтернативу стандартному методу лечения, хотя ряд вопросов, в частности оптимального сочетания химиопрепаратов, остается до конца не решенным.

В работе изучены непосредственные результаты применения неоадьювантной ПХТ с селективной химиоэмболизацией маточных артерий гемцитабином у 22 больных РШМ, лечение которых было проведено в период с 2007 по 2009 г. в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Отмечена удовлетворительная переносимость курсов ПХТ с отсутствием тяжелых побочных реакций. В результате использования неоадьювантных воздействий обеспечена резектабельность опухоли у 90,9% пациенток, индекс радикальности составил 85%.

Ключевые слова: рак шейки матки, ангиография, неоадьювантная химиотерапия, селективная химиоэмболизация маточных артерий

Контакты: Ирина Александровна Косенко Ikosenko@tut.by

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В.А. Горбунова, А.С. Одинцова, С.В. Хохлова

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

Представлены новые данные изучения применения таргетных препаратов, таких как эрлотиниб, gefитиниб, цетуксимаб, бевацизумаб, сорафениб, при распространенном раке шейки матки (РШМ). Наибольший интерес вызывают подходы с использованием таргетных препаратов в комбинации с химиотерапией. Показан спектр молекулярно-биологических маркеров при РШМ (эпидермального и сосудистого факторов роста) и корреляция с прогнозом заболевания и ответом на лечение. Рассматривается ряд побочных эффектов, связанных с использованием таргетных препаратов.

Ключевые слова: распространенный рак шейки матки, молекулярно-биологические маркеры, таргетные препараты

Контакты: Светлана Викторовна Хохлова sv.khohlova@mail.ru

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

1. 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 желательно на английском языках объемом не более 1/3 машинописной страницы.
2. 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.
3. 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.
4. Если статья сопровождается рисунками и таблицами, ссылки на них в тексте обязательны.
5. 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, 300 dpi. Векторные иллюстрации — в формате EPS Adobe Illustrator 7.0 — 10.0. Рисунки в программе Word не принимаются.
6. Все таблицы должны быть пронумерованы и иметь заголовки. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.
7. 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.
8. Буквенные сокращения в тексте статьи допускаются только после полной расшифровки понятия.
9. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.
10. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

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

www.indinol.ru

E-mail: ph-m@mirax-pharma.ru



Новости, которые дарят НАДЕЖДУ!

**В терапии операбельного
гормоноположительного
рака молочной железы
у женщин в постменопаузе**

- ▶ **Аримидекс®**
анастрозол 100 месяцев наблюдения
статистически значимое снижение риска¹
- рецидива на 24% ($p=0.0001$)
 - отдаленных метастазов на 16% ($p=0.022$)
 - контралатерального РМЖ на 40% ($p=0.004$)

- ▶ **Тамоксифен** перевод на **Аримидекс®**
анастрозол
- статистически значимое снижение
риска смерти на 47% ($p=0.045$)²

1. The ATAC Trialists' Group Lancet Oncol 2008; 9: 45-53.
2. Kaufmann M. et al., J Clin Oncol 2006 24 (18S): Abs.547, 14s; Proceedings ASCO 2006.

Для получения дополнительной информации о препаратах обращайтесь в Представительство компании
«АстраЗенека ЮК Лимитед» (Великобритания) в Москве
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 24, корп. 1
Тел.: (495) 799 5699, факс: (495) 799 5698
www.astrazeneca.ru

ARI1029 Дата одобрения: 12.02.2009 г.