

**80,
1**

ОЖЕНСКОЙ **РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**

**ЭНДОКРИНОТЕРАПИЯ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ –
СТАНДАРТ АДЪЮВАНТНОГО
ЛЕЧЕНИЯ**

**МАММОГРАФИЧЕСКИЙ
СКРИНИНГ – ВАЖНЕЙШЕЕ
ЗВЕНО РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР
НЕОАНГИОГЕНЕЗА VEGFR-2 –
ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ**

**ОПУХОЛЬАССОЦИИРОВАННЫЕ
БЕЛКИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКА**

**ДИСГЕРМИНОМА ЯИЧНИКА –
БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОЗ**

ОПУХОЛИ

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

МАММОЛОГИЯ / ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР*заслуженный деятель науки РФ проф. В.П. Летагин***Заместители главного редактора:***проф. И.В. Высоцкая, проф. В.А. Хайленко, проф. Н.И. Рожкова***Ответственный секретарь канд. мед. наук А.Д. Зикиряходжаев****РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:***проф. В.И. Борисов (Москва)**проф. Л.М. Бурдина (Москва)**Я.В. Вишневская (Москва)**проф. С.А. Демидов (Екатеринбург)**канд. мед. наук Л.Г. Жукова (Москва)**канд. мед. наук В.Г. Иванов (С.-Петербург)**проф. С.В. Козлов (Самара)**проф. Д.В. Комов (Москва)**канд. мед. наук Т.Л. Копосова (Ижевск)**чл.-корр. РАМН проф. Н.Е. Кушлинский (Москва)**проф. М.И. Нечушкин (Москва)**канд. мед. наук Е.Г. Пинхосевич (Москва)**чл.-корр. РАМН проф. И.В. Поддубная (Москва)**чл.-корр. РАМН проф. В.Ф. Семиглазов (С.-Петербург)**проф. С.И. Ткачев (Москва)**проф. Н.Н. Тупицын (Москва)**проф. С.А. Тюляндин (Москва)**проф. Р.Ш. Хасанов (Казань)***ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР***акад. РАМН проф. Ю.С. Сидоренко***Заместители главного редактора:***проф. К.И. Жордания, проф. В.В. Кузнецов***РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:***акад. РАМН Л.В. Адамян (Москва)**проф. Л.А. Ашрафян (Москва)**проф. В.В. Баринин (Москва)**доктор мед. наук Л.Ф. Гуляева (Новосибирск)**проф. В.П. Козаченко (Москва)**проф., доктор мед. наук Л.А. Коломиец (Томск)**доктор мед. наук С.Э. Красильников (Новосибирск)**проф. Л.И. Крикунова (Обнинск)**проф. М.А. Курцер (Москва)**проф. К.П. Лактионов (Москва)**проф. Т.А. Максименко (Барнаул)**проф. С.Я. Максимов (С.-Петербург)**проф. Е.Г. Новикова (Москва)**проф. В.А. Титова (Москва)**проф. Б.О. Толокнов (Москва)**проф. А.Ф. Урманчеева (С.-Петербург)**проф. А.М. Гарин (Москва)**проф. А.Н. Грицай (Москва)***Зарубежные редакторы***Х.Ф. Багирова (Азербайджан)**В.И. Рятсеп (Эстония)**Ю. Таджибаева (Узбекистан)**М.Ф. Сафроний (Молдова)***Адрес редакции:**

115478, Москва,
Каширское шоссе, д. 24,
Институт канцерогенеза, 3-й этаж
тел.: (495) 252-96-19
факс 629-78-25

e-mail: mammolog@netoncology.ru
www.netoncology.ru

Заведующая редакцией **Е.В. Колесникова**Редактор **Н.В. Черножукова**Корректор **Т.А. Афанасьева**Дизайн и верстка **А.В. Амаспур**

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
9 июня 2005 г. ПИ № ФС 77 – 21305

При перепечатке материалов ссылка
на журнал «Опухоли женской репродуктивной
системы» обязательна
ISSN 1994-4098. Опухоли женской
репродуктивной системы. 2008.
№ 1. 1—72.

© ООО «АБВ-пресс», 2008
Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12286
Отпечатано в типографии ЗАО «Д-графикс»
Тираж: 2 000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

МАММОЛОГИЯ

Лекция

В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов

Стандарты адъювантной эндокринотерапии рака молочной железы	5
---	---

Диагностика опухолей молочной железы

Н.И. Рожкова

Высокоэффективные ресурсосберегающие технологии в диагностической маммологии	12
--	----

Лечение опухолей молочной железы

*К.В. Максимов, И.В. Высоцкая, В.Д. Ермилова, В.П. Лetyгин,
Е.М. Погодина, Г.Ю. Чемерис, А.Д. Зикирходжаев, Е.А. Ким, Г.В. Мартынова*

Лечение рака молочной железы T3—4N0M0 стадий	20
--	----

Из практики

И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, А.Ю. Литовченко, А.В. Григорук, Н.Ф. Аникусько, А.М. Нейман

Тканевые гельминтозы, поражающие молочную железу	25
--	----

Новые технологии

Е.А. Ким, А.М. Платова, И.В. Высоцкая, Е.С. Герштейн, В.П. Лetyгин, Н.Е. Кушлинский, Е.Е. Миронова

Клиническое значение VEGFR-2 в опухолях и сыворотках крови больных раком молочной железы	28
--	----

Фармакотерапия

J.F.R. Robertson, S.E. Come, S.E. Jones, L. Beex, M. Kaufmann, A. Makris, J.W.R. Nortier, K. Possinger, L.-E. Rutqvist

Роль фулвестранта в эндокринной терапии распространенного рака молочной железы	33
--	----

К.В. Юрашко, В.А. Горбунова, В.М. Самойленко

Современные аспекты применения Таксотера® при диссеминированном раке молочной железы	41
--	----

ГИНЕКОЛОГИЯ

Актуальная тема

И.Р. Гагуа, В.В. Кузнецов, Н.И. Лазарева, В.М. Нечушкина, Т.И. Захарова, Ж.А. Завольская

Факторы прогноза и тактика лечения больных лейомиосаркомой матки	45
--	----

О.Н. Стрельцова, М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, А.А. Буланов, К.И. Жордания, С.А. Тюлядин

Дисгерминомы яичников: опыт лечения больных в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.	52
---	----

Проблема

Б.Г. Нуммаев, В.В. Кузнецов, Л.Т. Мамедова, Т.М. Шаталова

Вопросы геронтологии в онкогинекологии	57
--	----

Лечение опухолей репродуктивной системы

А.В. Бабкина, Б.О. Толокнов, О.В. Камаева, И.И. Бокин, А.Р. Шафиев, И.В. Поддубная

Особенности первичного и вторичного поражения женской репродуктивной системы при неходжкинских лимфомах ...	61
---	----

Новые технологии

Т.С. Боброва, К.И. Жордания, Ю.В. Чуев

Экспрессия опухолеассоциированных белков при раке яичника	65
---	----

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

Lecture

V.F. Semiglazov, V.V. Semiglazov

Standards of adjuvant endocrine therapy of breast cancer	5
---	----------

Diagnosis of Breast Tumors

N.I. Rozhkova

The high-performance resource-sparing technologies in the diagnostic mammology.	12
--	-----------

Treatment for Breast Tumors

K.V. Maximov, I.V. Visotskaya, V.D. Yermilova, V.P. Letyagin,

Ye.M. Pogodina, G.Yu. Chemeris, A.D. Zikiryakhodzhayev, Ye.A. Kim, G.V. Martinova

Treatment of the T3—4N0M0 breast cancer	20
--	-----------

Practice

I.B. Shepotin, A.C. Zotov, A.Yu. Litovchenko, A.V. Grigoruk, N.F. Anikusko, A.M. Neyman

Tissue helminthiasis affecting mammary glands	25
--	-----------

New Technologies

E.A. Kim, A.M. Platova, I.V. Visotskaya, E.S. Gershteyn, V.P. Letyagin, N.E. Kushlinskiy, E.E. Mironova

Clinical significance of the VEGFR-2 in the tumors and blood sera of the breast cancer patients	28
--	-----------

Pharmacotherapy

J.F.R. Robertson, S.E. Come, S.E. Jones, L. Beex, M. Kaufmann, A. Makris, J.W.R. Nortier, K. Possinger, L.-E. Rutqvist

Endocrine treatment options for advanced breast cancer - the role of fulvestrant	33
---	-----------

K.V. Yurashko, V.A. Gorbunova, V.M. Samoylenko

Contemporary aspects of Taxoter® use in disseminated breast cancer	41
---	-----------

ONCOGYNECOLOGY

Topical Subject

I.R. Gagua, V.V. Kuznetsov, N.I. Lazareva, V.M. Nechushkina, T.I. Zakharova, Zh.A. Zavolskaya

Prognosis factors and treatment tactics of patients with uterine leiomyosarcoma	45
--	-----------

O.N. Streltsova, M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, V.V. Zhordania, S.A. Tyulandin

Ovarian Dysgerminomas: treatment experience of the N.N. Blokhin CRC RAMS.	52
--	-----------

Problem

B.G. Nummayev, V.V. Kuznetsov, L.T. Mamedova, T.M. Shatalova

Gerontology issues in gynecology	57
---	-----------

Treatment for Breast Tumors

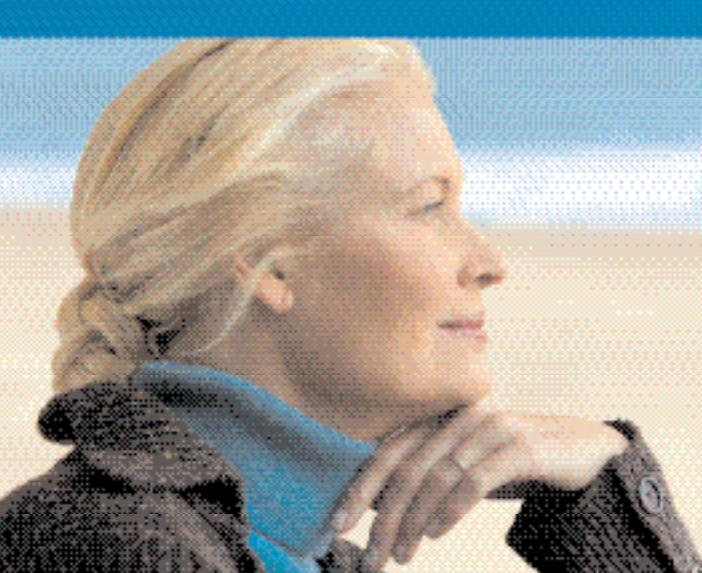
A.V. Babkina, B.O. Toloknov, O.V. Kamaeva, I.I. Bokin, A.R. Shafiev, I.V. Poddubnaya

Non-hodgkin's lymphomas of female reproductive system	61
--	-----------

New Technologies

T.S. Bobrova, K.I. Zhordania, Yu.V. Chuyev

Expression of the tumor-associated proteins in the ovarian cancer	65
--	-----------



С НОВОЙ СИЛОЙ К НОВЫМ ГОРИЗОНТАМ

Новое показание: Адъювантная терапия раннего рака молочной железы у женщин в постменопаузе после 2-3 лет лечения тамоксифеном²

По результатам исследования IES* ранний перевод на Аромазин позволяет:

- На 15% увеличить продолжительность жизни¹
- На 17% снизить вероятность развития отдаленных метастазов¹
- На 24% увеличить вероятность безрецидивной выживаемости¹
- На 44% снизить риск развития рака второй молочной железы¹

* IES — рандомизированное, двойное слепое, международное исследование III фазы (n = 4724). Медиана наблюдения 55,7 мес. после рандомизации. Женщины в постменопаузе через 2-3 года терапии Тамоксифеном были переведены на Аромазин или продолжили лечение Тамоксифеном до 5 лет. Представленные результаты охватывают группу ITT (Intent-to treat) — все пациенты, включенные в исследование.

РАННИЙ ПЕРЕВОД НА АРОМАЗИН ПОЗВОЛИТ МНОГИМ ЖЕНЩИНАМ ИЗБЕЖАТЬ РЕЦИДИВА

Список литературы:

1. R.C. Coombes et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007, 369, 559-70.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Аромазин® (Aromasin®). Одобрена Росздравнадзором от 08 декабря 2006. Приказ Федеральной службы по контролю в сфере здравоохранения и социального развития от 08.12.2006. № 96/нм-Пр-Рег.06.



Представительство компании в России:
Пфайзер Интернешнл ЭйлСи
Россия, 109147, Москва, Таганская ул., д. 21.
Тел.: (495) 258 55 35. Факс: (495) 258 55 38

Регистрационный номер: П N011833/01

АРОМАЗИН®
таблетки, покрытые оболочкой
ЭКСЕМЕСТАН **25 мг**



СТАНДАРТЫ АДЪЮВАНТНОЙ ЭНДОКРИНОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (по материалам 10-й Международной конференции в Сан-Галлене, Швейцария, 2007)

В.Ф. Семиглазов¹, В.В. Семиглазов²

¹ФГУ НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий, Санкт-Петербург;

²СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

На 10-й Международной конференции экспертов в Сан-Галлене (Швейцария, 2007) был уточнен и расширен биологически направленный (таргетный) подход к адъювантной системной терапии ранних (операбельных) форм рака молочной железы (РМЖ). Определение «таргетное» недвусмысленно связано с наличием соответствующей биологической мишени и лекарственных средств, поражающих эту цель.

С 2005 г. наличие гена Her-2 на клеточной поверхности рассматривается как важная мишень для трастузумаба в дополнение к хорошо известным рецепторам стероидных гормонов — наилучшей мишени для эндокринотерапии (ЭТ).

Панель экспертов подтвердила первостепенную важность определения эндокринной чувствительности (зависимости) рака при выборе вида системной терапии [1]. Определены 3 категории чувствительности.

1. Высокочувствительные к ЭТ опухоли. Это опухоли с высокой экспрессией рецепторов обоих стероидных гормонов (определяемых приемлемыми иммуногистохимическими методами).

2. Недостаточная чувствительность к ЭТ (по классификации 2005 г. — неясная эндокринная чувствительность). При этих опухолях наблюдается некоторая экспрессия рецепторов стероидных гормонов, но на низких уровнях, или отсутствие экспрессии одного из рецепторов: эстрогена (ЭР) или прогестерона (ПР).

3. Нечувствительные к ЭТ опухоли. Отсутствует экспрессия рецепторов стероидных гормонов. Несмотря на то что эта группа ясно определена как нечувствительная к ЭТ, она включает опухоли разного фенотипа (табл. 1) [2].

В 2007 г. эксперты внесли небольшие изменения в классификацию риска (табл. 2). Перитуморальная сосудистая инвазия повышает категорию риска только в том случае, если она обширная [3]. Полное отсутствие рецепторов стероидных гормонов и амплификация или повышенная экспрессия Her-2 — каждый из этих признаков считается достаточным, чтобы исключить принадлежность к низкому риску, кроме редких форм опухолей, обычно не содержащих эти рецепторы (например, медуллярная или апокриновая карцинома). Как и в 2005 г., панель экспертов не приняла так называемый молекулярный подход типа Qncotype DxTM и ген-экспрессионный профиль Мамма PrintTM в качестве достаточно точных тестов определения категории риска. Оба метода пока проходят проверку в проспективных клинических исследованиях [4, 5].

Главной задачей было определение приемлемой целенаправленной (таргетной) терапии (см. табл. 1). Для высоко- и недостаточно чувствительных к ЭТ опухолей выбор гормонального лечения будет зависеть от менопаузального статуса пациентки. Могут возникнуть трудности его определения у больных, только что получив-

Таблица 1. Планирование адъювантного лечения РМЖ

Показатель	высокочувствительные к ЭТ	Опухоли недостаточно чувствительные к ЭТ	нечувствительные к ЭТ
Her (-)	ЭТ, дополнительно ХТ для группы высокого риска рецидива	ЭТ, дополнительно ХТ для промежуточного и высокого риска рецидива	ХТ
Her (++++)	ЭТ + трастузумаб +* ХТ**	ЭТ + трастузумаб + ХТ	Трастузумаб + ХТ

Примечание. Здесь и далее — использованы материалы 10-й Международной конференции в Сан-Галлене (Швейцария, 2007).

*Трастузумаб (Герцептин®) не рассматривается как стандарт лечения у женщин с опухолями менее 1 см и без метастатических лимфоузлов (pN0), особенно у женщин с высокой чувствительностью опухолей к ЭТ.

**Имеющиеся данные клинических испытаний не позволяют рекомендовать трастузумаб без предшествующей или сопутствующей ХТ.

Таблица 2. *Определение категории риска у больных с операбельными формами РМЖ*

Категория риска	Характеристика
Низкий риск	Отсутствие пораженных лимфоузлов (pN0) и все нижеследующие признаки: — $pT \leq 2$ см и степень злокачественности (G1) — отсутствие экстенсивной перитуморальной сосудистой инвазии — экспрессия ЭР и ПР — отсутствие повышенной экспрессии или амплификации Her-2/neu — возраст ≥ 35 лет
Промежуточный риск	Отсутствие пораженных лимфоузлов (pN0) и по крайней мере один из следующих признаков: — $pT > 2$ см — степень злокачественности (G2P3) — наличие экстенсивной перитуморальной инвазии сосудов — отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ЭР-/ПР) — повышенная экспрессия или амплификация Her-2/neu — возраст < 35 лет Наличие одиночных регионарных метастазов (1–3 вовлеченных лимфоузла) Экспрессия ЭР+ /ПР+ Отсутствие повышенной экспрессии или амплификации Her-2/neu
Высокий риск	Наличие одиночных регионарных метастазов (1–3 вовлеченных лимфоузла) Отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ЭР-/ПР- или повышенная экспрессия или амплификация Her-2/neu) Наличие 4 и более пораженных лимфоузлов

больная планирует в будущем забеременеть, хотя и отказ от одновременного лечения тамоксифеном не может быть полностью оправдан.

Панель подтверждает значение гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) в качестве аналога (типа золадекса) средства подавления овариальной функции. Значительное большинство экспертов считают приемлемым методом хирургическую овариэктомию. Способ «выключения» яичников зависит от типа заболевания и других обстоятельств. Облучение яичников с целью подавления их функции эксперты отвергли. Важно знать, что у некоторых пациенток один ГРГ-аналог (например, золадекс) может не полностью подавить овариальную функцию [6].

Несмотря на то что оптимальная продолжительность подавления овариальной функции с помощью аналогов ГРГ остается неясной, эксперты полагают, что такое лечение должно продолжаться в течение

5 лет, особенно у больных с ЭР+ РМЖ высокого риска рецидива и/или с Her-2 (+)-заболеванием [7].

В отсутствие достаточных доказательств большинство экспертов предлагают отложить применение ГРГ-аналогов до завершения ХТ.

Использование ингибиторов ароматазы (ИА) в качестве единственного средства ЭТ пременопаузальных больных РМЖ считается неприемлемым. Применение ИА на фоне супрессии овариальной функции в настоящее время проверяется в клинических испытаниях.

Вне клинических испытаний такая комбинация (ИА+ГРГ-аналог) допускается при наличии противопоказаний к применению тамоксифена. Больные, которые были пременопаузальными к моменту установления диагноза, но стали постменопаузальными после ХТ или во время адъювантной ЭТ, также могут получать ИА, но прекращение овариальной функции должно быть уточнено до и во время приема ИА, поскольку такое лечение обычно стимулирует эндокринно-овариальную функцию [8].

Эндокринная терапия постменопаузальных больных. Хорошо доказанная высокая эффективность ИА третьего поколения значительно

ших цитотоксическую химиотерапию (ХТ) в процессе решения вопроса о назначении ингибиторов ароматазы. Эксперты настояли на обязательном подтверждении постменопаузального статуса до и во время применения ингибиторов ароматазы. Другие факторы, характеризующие организм, включая и сопутствующие заболевания, также важны при выборе лечения. Например, тромбоэмболия в анамнезе исключает применение тамоксифена. Наличие кардиальной патологии может повлиять на выбор определенных ХТ-средств (антрациклины) или на возможность лечения трастузумабом. Возраст больной и сопутствующая патология могут ограничить применение более интенсивных режимов ХТ. Различные виды ожидаемых побочных эффектов способны повлиять на предпочтения пациентов при выборе той или иной лечебной стратегии.

ЭТ у пременопаузальных больных. Панель экспертов единогласно приняла в качестве стандарта адъювантной ЭТ пременопаузальных больных РМЖ или 1) назначение тамоксифена в сочетании с подавлением овариальной функции, или 2) лечение одним тамоксифеном. Одна овариальная супрессия считается возможной, если

облегчила выбор подходящего лечения после четверти века довольно успешного использования тамоксифена [9—15]. Тем не менее большинство членов панели полагают, что 5-летнее применение одного тамоксифена остается надежным адъювантным лечением для некоторых категорий больных. Среди стратегий использования ИА панель экспертов высказала явное предпочтение в пользу «последовательной» ЭТ — переключение на ИА после 2—3 лет терапии тамоксифеном.

ИА третьего поколения являются сильными ингибиторами ферментативной активности ароматазы. Они были введены в арсенал средств лечения РМЖ в 1990-х гг., и первые результаты их применения в условиях адъювантной терапии были опубликованы в 2002 г. Существует 2 типа ИА: необратимо связывающиеся с активным центром стероидные средства — например, экземестан (Аромазин®) — и обратимые нестероидные имидазольные ингибиторы (например, анастрозол и летрозол). Третий — нестероидный триазол (ворозол) был недавно снят с клинической разработки. У постменопаузальных больных с поздними стадиями РМЖ хорошие результаты получены как со стероидными, так и с нестероидными ИА без перекрестной резистентности между этими группами препаратов и с одинаково приемлемыми профилями краткосрочной токсичности. Однако появляющиеся новые дан-

ные свидетельствуют о возможности разных эффектов воздействия на исследуемые органы по достижении более длительных сроков применения и наблюдения. Стероидные агенты положительно влияют на липидный метаболизм и костную ткань благодаря андрогенным эффектам, тогда как действие нестероидных агентов может быть в этом смысле нейтральным или неблагоприятным.

Три таких соединения были исследованы в условиях адъювантной терапии в 6 больших клинических испытаниях, в разные периоды времени после первичной терапии РМЖ у более чем 27 000 больных (табл. 3).

Для определения возможности предотвращения развития рецидивов или смерти путем переключения с тамоксифена на антиароматазное лечение было проведено исследование IES.

В проекте «Испытание экземестана интергруппой» (Intergroup Exemestane Study, IES) сравнивают применение тамоксифена в течение 5 лет с его применением в течение 2—3 лет при последующем использовании экземестана (Аромазина®) в течение 2—3 лет. По достижении медианы сроков наблюдения 30,6 мес нескорректированное соотношение рисков рецидивов в группе с последовательным применением тамоксифена и экземестана и в группе с применением одного тамоксифена составило 0,68 ($p < 0,001$), что соответствует снижению риска на

Таблица 3. Испытания ИА

Показатель	АТАС	BIG 1-98	Исследование IBCCG	ИЕС	ABCSG/ARNO	МА-17
Стадия РМЖ	После операции	После операции	3 года применения тамоксифена	2—3 года применения тамоксифена	2 года применения тамоксифена	5 лет применения тамоксифена
Препарат	Анастрозол	Летрозол	Амино-глутетимид — 2 года	Экземестан 2—3 года	Анастрозол 3 года	Летрозол
Число больных	6241*	8028	380	4742	3123	5187
Возраст, годы	64	61		64	63 (41—80)	62
Поражение лимфоузлов, %	34	41		50	27	46
Позитивность по ER, %	84	99,8		81**	100	100
ХТ, %	21	25		32	0	46
Медиана сроков наблюдения, мес	33,3	26	61	30,6	26	28
Соотношение рисков по БРВ	0,83 для всех (0,78)***	0,81	Н/д	0,68	0,59	0,57
<i>p</i>	0,01	0,003	Н/д	0,00005	<0,0018	0,00008

* Общее число — 9366; ** 17% — неизвестно; *** для ER-позитивных. Н/д — недостоверно. БРВ — безрецидивная выживаемость. АТАС — аримидекс и тамоксифен по отдельности или в комбинации; BIG — Международная группа по изучению РМЖ; IBCCG — Итальянская объединенная группа по РМЖ; IES — Интергруппа по экземестану; ABCSG — Австрийская группа по исследованиям РМЖ; ARNO — аримидекс — нолвадекс.

32% и абсолютному преимуществу по безрецидивной выживаемости, равному 4,7% через 3 года после рандомизации. Достоверной разницы в показателях общей выживаемости между группами в эти сроки выявлено не было: число смертей в группе экземестана составило 93, а в группе тамоксифена — 106. Тяжелые токсические эффекты у больных, применяющих экземестан, были редкими. Контралатеральные опухоли появились у 20 пациенток при использовании тамоксифена и у 9 — экземестана ($p=0,04$) [11].

На ежегодном конгрессе ASCO 5 июня 2006 г. были представлены последние данные исследования IES по достижении срока наблюдения 56 мес (см. рисунок). Как известно, достоверность полученных в этом исследовании результатов позволила независимой экспертизе рекомендовать так называемую раннюю публикацию, которая и состоялась 11 марта 2004 г. в медицинском журнале The New England Journal of Medicine.

Целью исследования IES явилось изучение эффективности адъювантного последовательного применения в течение стандартных 5 лет двух препаратов, не обладающих перекрестной резистентностью. Переключение на Аромазин® (экземестан) производилось через 2—3 года применения тамоксифена. Основанием для такого дизайна послужил целый ряд причин:

- существовали доказательства эффективности экземестана после применения тамоксифена у больных с распространенными формами РМЖ;
- переключение, осуществляемое между препаратами, не обладающими перекрестной резистентностью, могло способствовать увеличению общей эффективности в адъювантном применении;

- 15-летнее наблюдение за пациентками, получавшими адъювантное лечение тамоксифеном, выявило долгосрочность положительного эффекта, а максимальные преимущества лечения обычно реализуются за первые 2 года терапии;

- эффект 2—3-летней адъювантной терапии тамоксифеном мог быть усилен и закреплён переключением на экземестан, при этом имелись основания предполагать, что удастся избежать проблем, возникающих обычно через 2 года приема (таких как снижение эффективности, ухудшение переносимости и т.п.).

Очевидно, что авторы исследования ставили своей задачей максимально использовать преимущества начальной (2 или 3 года) адъювантной терапии тамоксифеном, а именно:

- положительное влияние на костный метаболизм уровня холестерина сыворотки, при этом усиление его последующим применением экземестана и стремление избежать негативных последствий, возможных при 5-летнем приеме тамоксифена (включая тромбоэмболические осложнения и гинекологические события);

- стойкое снижение рецидивов;
- улучшение общей выживаемости;
- длительность отсроченного (свыше 5 лет) положительного эффекта (пока не подтвержденного для всех ИА).

Суммируя вышесказанное, можно выделить основные цели исследования IES:

- использовать эффективность Аромазина® после применения тамоксифена;
- использовать известные преимущества адъювантной терапии тамоксифеном (максимально реализуемые за первые 2 года);
- избежать ограничений и недостатков лечения тамоксифеном, которые могут возникать после 2 лет терапии.

Масштабное исследование IES — это двойное слепое рандомизированное проспективное исследование с включением 4724 пациенток, сотрудничеством 20 кооперативных групп. Исследование проводилось в 366 центрах в 37 странах, включая НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ. Данное исследование послужило основанием для регистрации Аромазина® для адъювантного лечения более чем в 40 странах мира и включения в основные стандарты и рекомендации (в том числе рекомендации ASCO и конфе-



Дизайн исследования IES

ренции в Сан-Галлене). Медиана наблюдения составила 56 мес (на момент представления данных на конгрессе ASCO), и более 99% пациенток закончили лечение.

Существенное меньшинство панели также поддержало первоначальное использование ИА, и очень небольшое число членов высказались в пользу «проспективной» политики: 5-летнее применение тамоксифена с последующим применением ИА. Для больных, уже закончивших 5-летнее лечение тамоксифеном и имеющих регионарные метастазы, панель поддерживает последующее дополнительное использование ИА. Первоначальное (up front) применение ИА более приемлемо у пациенток с высоким риском рецидива или с Her-2-позитивным РМЖ, а также получающих антидепрессанты класса SSRI.

Эксперты явно предпочли последовательное, но не одновременное назначение цитотоксической ХТ и ЭТ. Общая продолжительность оптимальной адъювантной ЭТ может колебаться от 5 до 10 лет.

Большинство экспертов настаивают на выявлении наличия супрессии овариальной функции у более «молодых» постменопаузальных женщин, хотя время и возраст для такой проверки остаются неясными.

Панель поддерживает необходимость оценки костно-минеральной плотности до назначения ИА и использование кальция и витамина D и, особенно, физических упражнений, снижающих риск костных потерь и побочных эффектов, связанных с использованием ИА.

Пожалуй, наиболее трудным вопросом при выборе современной адъювантной терапии является отбор пациенток с высоко- или недостаточно чувствительными к ЭТ опухолями, которым кроме

ЭТ должна быть назначена и дополнительная ХТ. К признакам, свидетельствующим о сомнительной адекватности одной ЭТ, относят относительно низкую экспрессию стероидных гормонов, мета-статическое поражение регионарных лимфоузлов, высокую степень злокачественности или высокий уровень «пролиферативных» маркеров, крупные размеры опухоли и обширную перитуморальную сосудистую инвазию. Предлагаемые молекулярно-генетические технологии (Oncotype DXTM, MammprintTM) для облегчения выбора терапии не были поддержаны экспертами из-за того, что пока нет убедительных сведений об их вкладе в планирование терапевтических подходов.

В целом панель экспертов допускает применение «менее интенсивной» ХТ (4 курса по схеме AC или 6 курсов по схеме CMF) у больных с высокой чувствительностью опухолей к ЭТ, но с высоким риском рецидива или у больных с недостаточно чувствительными к ЭТ опухолями и Her-2-негативным заболеванием. Другие режимы также считаются подходящими для этой группы пациентов, включая схему CAF и комбинацию доцетаксела с AC (схема TAC).

В табл. 4 дана краткая характеристика рассмотренных выше лечебных подходов и концепций. В 2007 г. онкологи имели 2 терапевтические мишени для целенаправленной (таргетной) терапии: рецепторы стероидных гормонов (ЭР/ПР) и Her-2. При планировании лечения риск рецидива заболевания играет второстепенную роль, хотя его величина должна учитываться у больных с чувствительными к ЭТ опухолями при определении показаний к дополнительной ХТ (до ЭТ).

Больные с высокочувствительными к ЭТ опухолями, особенно при отсутствии других неблагоприятных прогностических признаков (низкий и промежуточный риск рецидива,

Таблица 4. Адъювантное лечение РМЖ в зависимости от терапевтических мишеней и категорий риска

Показатель чувствительности к ЭТ	Her-2 (-)						Her-2 (+++)					
	Высокая		Неполная		Нет		Высокая		Неполная		Нет	
	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза
Риск низкий промежуточный	ЭТ	ЭТ	ЭТ	ЭТ	ХТ	ХТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→Э	ХТ→Э	ХТ+Т	ХТ+Т
	ЭТ	ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ	ХТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→Э	ХТ→Э	ХТ+Т	ХТ+Т
	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ЭТ	ЭТ	ХТ	ХТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ+Т	ХТ+Т
	ЭТ	ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ+Т	ХТ+Т
высокий	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ЭТ	ЭТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ+Т	ХТ+Т
	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ+Т	ХТ+Т
	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ+Т	ХТ+Т
	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ→ЭТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ	ХТ+Т	ХТ+Т

Примечание. Т — трастузумаб (Герцептин).

Нег-2-), могут успешно получать только ЭТ, в то время как при высоком риске рецидива бывает необходимо применение дополнительной ХТ.

Решения о дополнительной ХТ должны основываться на оценке степени чувствительности опухоли к ЭТ, факторов риска, а также предпочтений самой больной. Эксперты подчеркивают, что не существует абсолютных правил при обосновании решения о лечении, которое остается предметом дискуссии между пациентом и лечащим врачом.

Заключение

Решение об адъювантном лечении должно не только основываться на соображениях профилактики местных рецидивов и отдаленных метастазов, но также учитывать дополнительную информацию по влиянию его на общую выживаемость или состояние здоровья больных. Относительно малая продолжительность большинства испытаний адъювантного применения ИА пока не позволяет сделать определенные выводы о долгосрочных преимуществах такого лечения, особенно в отношении плотности костной ткани и липидного метаболизма, и оставляет многие вопросы без ответа. Индивидуализированное применение адъювантной гормо-

нальной терапии требует внимательного рассмотрения рисков и выгод при всех терапевтических вариантах, возможных для данной больной. Планирование многолетней ЭТ следует пересматривать с учетом информации, появляющейся по мере проведения новых испытаний ИА, или уточнения результатов уже проводимых исследований, касающихся безопасности и эффективности. Для пациенток с высоким риском рецидивов РМЖ более важным является увеличение безрецидивной выживаемости, тогда как для больных с менее высоким риском рецидивов больше внимания следует уделять побочным эффектам и безопасности. В настоящее время ценную терапевтическую возможность все еще представляет собой тамоксифен, хотя множатся получаемые в крупных испытаниях свидетельства того, что оптимальная адъювантная ЭТ должна включать в себя ИА либо сразу, либо после тамоксифена, как это показано в отношении Аромазина®(экземестана).

Для улучшения ЭТ «операбельных» стадий РМЖ необходимо продолжать исследования, чтобы определить оптимальные режимы применения ИА, идентифицировать больных, которым вероятнее всего будут полезны ИА, и выяснить безопасность долгосрочного использования ИА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goldhirsch A., Wood W., Gelber R.D. et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18:1133–1134.
2. Sorlie T., Tibshirani R., Parker J. et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418–8423.
3. Colleoni M., Rotmensz N., Peruzzotti G. et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol* 2007;25 (Suppl 18).
4. Bogaerts J., Cardoso F., Buyse M. et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:540–551.
5. Sparano J.A. TAILOR: trial assigning individualized options for treatment. *Clin Breast Cancer* 2006;7:347–350.
6. Jimenez-Gordo A.M., De Las Heras B., Zamora P. et al.: Failure of Goserelin ovarian ablation in premenopausal women with breast cancer: two case reports. *Gynecol Oncol* 2000;76:126–127.
7. Mauriac L., Keshaviah A., Debled M. et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2007;14:320–327.
8. Barroso G., Menocal G., Felix H. et al. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate as adjuvants to recombinant follicle-stimulating hormone in controlled ovarian hyperstimulation: a prospective, randomized, blinded clinical trial. *Fertil Steril* 2006;86:1428–1431.
9. Clarke C.A., Glaser S.L. Recent declines in hormone therapy utilization and breast cancer incidence: clinical and population-based evidence. *J Clin Oncol* 2006;24:49.
10. Coates A.S., Keshaviah A., Thürlimann B. et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:486–492.
11. 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;349:1110–1117.
12. 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. *JNCI Cancer Spectrum* 2005;97:1262–1271.
13. Howell A., Cuzick J., Baum M. et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60–62.
14. Jakesz R., Jonat W., 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 ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455–462.
15. Winer E.P., Hudis C., Burstein H.J. et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23:619–629.

**Ч Л Е Н Ы П А Н Е Л И Э К С П Е Р Т О В
С А Н - Г А Л Л Е Н , 2 0 0 7**

- Matti Aapro M.D., Clinique de Genolier, 1 route du Muids, 1245 Genolier, Switzerland
- Kathy S. Albain M.D., Loyola University Medical Center, Cardinal Bernardin Cancer Center, Maywood, IL 60153, USA
- Jonas Bergh M.D., Dept. of Oncology, Radiumhemmet, Karolinska Institute and Hospital, 17176 Stockholm, Sweden
- Harold Burstein M.D., Ph.D., Dept. of Medical Oncology/Solid Tumor Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney Street, Boston, MA 02115, USA
- Robert Carlson M.D., Division of Oncology and Stanford Medical Informatics, Stanford University, Stanford, CA 94305—5826, USA
- Monica Castiglione-Gertsch M.D., International Breast Cancer Study Group Coordinating Center, Effingerstrasse 40, 3008 Bern, Switzerland
- Alan S. Coates M.D., International Breast Cancer Study Group and University of Sydney, Sydney, NSW 2006, Australia
- Marco Colleoni M.D., Division of Medical Oncology, European Institute of Oncology, Via Ripamonti 435, 20141 Milan, Italy
- Alberto Costa M.D., Dept. of Breast Surgery, Fondazione S. Maugeri, Via A. Ferrata 8, 27100 Pavia, Italy (Absent)
- Jack Cuzick Ph.D., Cancer Research, UK Centre for Epidemiology, Mathematics and Statistics, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Queen Mary College, University of London, Charterhouse Square, London EC1M 6BQ, UK
- Nancy Davidson M.D., Sidney Kimmel Cancer Center of Johns Hopkins, 1650 Orleans St., Room 409, Baltimore, MD 21231—1000, USA
- Angelo Di Leo M.D., «Sandro Pitagora» Medical Oncology Unit, Department of Oncology, Hospital of Prato, Piazza dell'Ospedale, 59100 Prato, Italy
- John F. Forbes M.D., Dept. of Surgical Oncology, University of Newcastle, Locked Bag 7, Hunter Region Mail Centre, NSW 2310, Australia
- Richard D. Gelber Ph.D., Dept. of Biostatistics and Computational Biology, Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney Str., Boston, MA 02115, USA
- John H. Glick M.J., University of Pennsylvania Cancer Center, 16 Penn Tower, 3400 Spruce S., Philadelphia PA 19104—4283, USA
- Joseph Gligorov M.D., Medical Oncology, CancerEst, Tenon Hospital, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France
- Aron Goldhirsch M.D., International Breast Cancer Study Group, Oncology Institute of Southern Switzerland, 6500 Bellinzona, Switzerland, and European Institute of Oncology, Via Ripamonti 435, 20141 Milan, Italy (Chairman)
- Paul Goss M.D., Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, 55 Fruit St., Boston, MA 02114, USA
- Jay Harris M.D., Dept. of Radiation Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, 44 Binney St., Boston, MA 02115, USA
- James N. Ingle M.D., Mayo clinic, 200 First S.V.S.W., Rochester, MN 55905, USA
- Raimund Jakesz M.D., University of Vienna, Dept. of General Surgery, Wahringer Guertel 18—20, 1090 Wien, Austria
- Jacek Jassem M.D. Medical University of Gdansk, Dept. of Oncology & Radiotherapy
- Manfred Kaufmann M.D., Dept. of Gynecology and Obstetrics, Goethe University, Theodor Stern Kai 7, 60596 Frankfurt am Main, Germany
- Ingrid Kössler, President; Europa Donna, Böstcancerföreningarnas RiksOrganisation — BRO, Box 1386, 172 27 Sundbyberg, Sweden
- Louis Mauriac M.D., Institute Bergonie, 229, Cours d'Argonne, 33076 Bordeaux, France
- Monica Morrow M.D., Chairman, Department of Surgical Oncology, Fox Chase Cancer Center, 333 Cottman Avenue, Philadelphia, PA. 19111—2497, USA
- Henning T. Mouridsen M.D., Dept. of Oncology 5074, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen, Denmark (Absent) (Substituted by Bent Ejlerlsen M.D., Dept. of Oncology, Bldg. 5012 Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen, Denmark)
- Moise Namer M.D., Centre Antoine Lacassagne, 33 Av. Valombrose, 06189 Nice Cedex, France
- Larry Norton Director of Breast Cancer Programs. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. 1275 York Avenue. New York. NY 10021. USA (Absent)
- Martine J. Piccart-Gebhart M.D., Ph.D., Dept. of Chemotherapy, Institut Jules Bordet, Rue Heger-Bordet 1, 1000 Brussels, Belgium
- Kurt Possinger M.D., Universitätsklinikum Charité, Onkologie/Hamatologie, Schumannstrasse 20-21, 10098 Berlin, Germany
- Kathleen Pritchard M.D., Toronto-Sunnybrook Regional Cancer Center, Head Clinical Trials & Epidemiology, 2075 Bayview Avenue, Toronto, ON M4N 3M5, Canada
- Emiel J.T., Rutgers M.D., The Netherlands Cancer Institute, Dept. of Surgery, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, The Netherlands
- Vladimir F. Semiglazov M.D., Petrov Research Institute of Oncology, 68 Leningradskaya, Pesochny-2 197758 St. Petersburg, Russia
- Ian Smith M.D., Department of Medicine, Royal Marsden Hospital, Fulham Road, London, SW3 6JJ, UK
- Beat Thürlimann M.D., Medizinische Onkologie, Haus 06, Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen, Switzerland
- Giuseppe Viale M.D., Dept. of Pathology, European Institute of Oncology and University of Milan, Via Ripamonti 435, 20141 Milan, Italy
- Arne Wallgren M.D., Sahlgrenska University Hospital, Dept. of Oncology, 413 45 Goteborg, Sweden (Substituted by Per Karlsson M.D., Sahlgrenska University Hospital, Dept. of Oncology, 413 45 Goteborg, Sweden)
- Tom Watanabe M.D., Ph.D., Department of Medicine, Hamamatsu Oncology Center, Hamamatsu, Shizuoka, Japan
- Eric P. Winer M.D., Breast Oncology Center, Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney Street, Boston, MA, 02115, USA
- William C. Wood M.D., Dept. of Surgery, Emory University School of Medicine, 1364 Clifton Road, N.E. Atlanta, GA 30322, USA (Chairman)



ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЕ РЕСУРСОБЕРЕГАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ МАММОЛОГИИ (к 5-летию Российской ассоциации маммологов)

Н.И. Рожкова

ФГУ РНЦРР Росздрава, Маммологический центр Росздрава

THE HIGH-PERFORMANCE RESOURCE-SPARING TECHNOLOGIES IN THE DIAGNOSTIC MAMMOLOGY

(On the fifth anniversary of the Russian association of mammologists)

N.I. Rozhkova

Federal State Institution of Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russian Public Health
and Social Development, Mammologic Center of Russian Public Health and Social Development

There have been presented the main achievements in the field of mammologic service development in Russia owing to creation and introduction of the domestic mammographic stationary digital and mobile mammographs, organization of the system of the continuous education of the specialists on basis of interdisciplinary integration, as well as introduction of the novel technologies of the radiological examination, interventional radiology, molecular biology, informational technologies, realization of the wide-ranging informational educational work. The diagnostic mammology development perspectives are outlined.

В настоящее время отечественное здравоохранение пытается решить важнейшую стратегическую задачу — преодолеть негативные тенденции в состоянии здоровья населения. Для этих целей разработана программа системных мероприятий по реформированию отрасли. Среди них — оптимизация структуры, повышение роли первичного звена медицинской помощи, усиление профилактической составляющей, развитие специализированной службы, разработка и внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения. Немаловажным является улучшение управляемости отрасли с повышением мотивации труда врачей и оплаты их труда.

Необходимость этого объясняется значительным ускорением научно-технического прогресса в медицине, появление множества новых диагностических и лечебных технологий. Для упорядочения работы возникает потребность использовать опыт доказательной медицины, позволяющей эффективно минимизировать и целенаправленно использовать экономичную технологию, основанную не только на знаниях отдельных специалистов и школ, но и на мировом опыте.

Для этих целей разрабатываются программы конкретных действий врача в разных ситуациях. Именно они должны быть основой государственной политики в области здравоохранения, базирующейся на научно обоснованных и доказанных алгоритмах постановки диагноза и выбора лечебной тактики.

Доказательная медицина не ограничивает инициативу врача и не делает его придатком компьютера. Врач может и должен использовать врачебную интуицию и свой опыт, но действовать должен обоснованно в соответствии с установленными государственными рекомендациями.

Эту непростую задачу по стандартизации и унификации различных этапов обследования пациентов мы и решаем в настоящее время в клинической маммологии с учетом возможностей современной медицины с акцентом на приоритетность ресурсосберегающих технологий.

За прошедшие 5 лет выполнялась работа по ряду направлений, касающихся совершенствования и стандартизации условий организации маммологической службы, вопросов укрепления междисциплинарной интеграции, анализа технического и кадрового обеспечения лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) регионов и пополнения и обновления парка аппаратуры, разработки и внедрения новых диагностических и лечебных технологий, создания нового современного оборудования, разработки и внедрения новых методик скрининга, организации кабинетов, рентгеноносооперационных блоков, кабинетов реабилитации, разработки программ первичной, вторичной и третичной профилактики для школ здоровья, подготовки врача нового типа, владеющего широким спектром инвазивных и неинвазивных методик, обеспечивающих раннюю диагностику.

В 2000 г. на базе РНЦРР создан головной Маммологический центр Росздрава, в 2001 г. создана Российская ассоциация маммологов (РАМ), объединяющая в своем составе врачей различных специальностей, занимающихся патологией молочной железы. В 2006 г. учреждена Евроазиатская ассоциация маммологов совместно с Казахстаном, Азербайджаном, Узбекистаном. Россия стала участником Всемирного движения борьбы против рака молочной железы, что привлекло внимание к проблеме и позволило более активно осуществлять массовые акции обучения и обследования



женщин. За это время создана секция «Женская радиология» в Московском обществе медицинских радиологов на базе РНЦРР, начал вновь выходить журнал «Маммология».

Для оценки состояния развития маммологической службы проведен анализ ее технического обеспечения и кадрового состояния. К настоящему времени функционирует 1240 маммографических кабинетов. Благодаря активной пропаганде современных технологий ежегодно в ЛПУ регионов страны организуется по 100—150 кабинетов. За последние 2 года Минздравсоцразвития России выделил значительные финансовые средства на закупку оборудования и подготовку кадров для скорейшей реализации программы охраны женского здоровья.

В плане подготовки кадров создана система непрерывного образования специалистов в виде систематически проводимых школ. Проведено 4 Всероссийские школы для врачей из 68 территорий России, организованы семинары в 15 городах. Разработаны программы обучения методам лучевой диагностики и интервенционной радиологии в клинической маммологии, утвержденные Минздравсоцразвития РФ. Только в нашем Центре издано 8 книг — монографий и практических руководств, в том числе сборник тематических лекций по клинической маммологии, ряд пособий и информационных писем для врачей по новейшим технологиям. Также пополнилась библиотека по маммологии за счет публикаций других институтов.

Проведено 4 Всероссийские конференции по клинической маммологии, 2 конференции по реабилитации, организовано 11 кабинетов реабилитации в России, 20 обществ помощи женщинам с постмастэктомическим состоянием. За прошедший период специалисты, занимающиеся патологией молочной железы, участвовали и выступали с докладами более чем в 50 конференциях, конгрессах и съездах смежных специалистов.

Активно внедряются в жизнь элементы системы информационных технологий, значительно улучшающих организационную структуру службы.

Разработан ряд систем цифровых информационных технологий (система компьютерной автоматизированной диагностики — КАД — для скрининга, а также в помощь врачу для дифференциальной диагностики; автоматизированное рабочее место — АРМ — врача рентгенолога-маммолога, телемедицинский центр для обучения, проведения конференций, общения с главными специалистами, передачи нормативной документации и пр.).

Вместе с тем телерадиология внедряется с трудом, так как это отдельное самостоятельное направление работы, требующее решения множества вопросов, особенно при активизации международных контактов: передачи информации с вы-

сокой степенью надежности, стоимости услуг, принятия единой схемы работы радиологических отделений в России и в других странах, сертификации врачей для работы в других странах, нехватки специалистов при возрастающем объеме работы и требований, приобретения дорогостоящего оборудования и пр. Тем не менее телерадиология — это уже неотъемлемая часть современной радиологии, и все эти вопросы требуют безотлагательного решения.

Важнейшим достижением последних лет явилось издание приказа МЗ и СР РФ № 154 от 15.03.2006 «О мерах по совершенствованию оказания медицинской помощи женщинам с заболеваниями молочной железы» и информационного письма, дополняющего и разъясняющего приказ; оба эти документа регламентируют и организуют деятельность службы.

В рамках Всемирного движения борьбы против рака молочной железы проводилась широкомасштабная информационно-просветительская деятельность по обучению женщин приемам самообследования (обучено более 1 млн женщин). Важнейшей задачей было привлечение внимания женщин, медицинской общественности и государственных структур к проблеме путем использования СМИ, создания странички в интернете, горячей линии.

Все каналы телевидения систематически в течение последних лет посвящают данной теме выпуски, где освещают важнейшие проблемы, касающиеся охраны здоровья женщин. Был организован день открытых дверей для женщин России, демонстрировавшийся по каналу ОРТ. Обследовано более 10 000 женщин, своевременно начато лечение, привлечено внимание общественности.

В рамках реализации программы скрининга проводится обучение приемам самообследования путем использования СМИ и организации школ женского здоровья (Снежинск, Дубна, Челябинск, Пушкино, Москва и др.), а также «круглых столов».

Разработана и реализована в приказе анкета факторов риска, которая повысит роль смотровых кабинетов в ЛПУ первичного звена. Это будет способствовать отбору женщин в группу риска и даст возможность не только выявлять самые ранние формы болезней, но и проводить профилактическую работу по предупреждению заболеваний, используя школы женского здоровья и профилактические кабинеты. Для этих целей в настоящее время нами разрабатываются программы профилактики с учетом многообразия факторов риска.

С целью расширения диапазона бездозовых скрининговых методик были использованы и одобрены электрофизиологические и радиотермометрические приборы без дозовой нагрузки, даны рекомендации по их использованию.

Важнейшим достижением последних лет явилось создание отечественного оборудования для скрининга и диагностики. Впервые создан и запущен в серийное производство передвижной маммографический комплекс. Три машины за 3 года объехали 31 город. Были обследованы около 30 000 женщин. Там же были проведены беседы с женщинами, а также занятия и семинары для врачей. Цель акции была достигнута — к проблеме привлечено внимание женщин и врачей, общественности и администрации территорий. Это привело к тому, что в ряде регионов страны (Московская обл., Белгород, Калуга, Брянск, Самара, Пермь, Псков и др.) стали организовываться маммографические кабинеты. Работа в этом направлении продолжается.

К настоящему времени при участии Центра за 5 лет совместной деятельности разработаны и запущены в серийное производство основные типы маммографов для скрининга, диагностики и осуществления инвазивных вмешательств. Заслугой отечественных производителей является не просто создание аналоговых маммографов высокого качества, но оснащение их устройствами для биопсии и оцифровки маммограмм (рис. 1, 2). Как известно, цифровые технологии в 3 раза удешевляют процесс диагностики и лечения, в то время как бездозовый магнитно-резонансный томограф удорожает исследование в 10 раз.

Для женщин, испытывающих проблемы после мастэктомии, организовано 11 реабилитационных кабинетов, проводятся испытания отечественного специального белья, оказывается помощь в подборе специализированного белья. Разрабатываются и используются другие средства профилактики постмастэктомического синдрома. Разработано положение о кабинете реабилитации как дополнение к приказу.

Одним из важнейших направлений работы является совершенствование рентгенорадиологических диагностических технологий, поскольку именно они обеспечивают раннюю диагностику, щадящее органосохраняющее лечение, что влияет на продолжительность и качество жизни.

Тридцатилетний опыт работы Центра по комплексному обследованию молочной железы в руках одного специалиста, владеющего всем широким спектром новейших лучевых инвазивных и неинвазивных технологий, с целью ранней уточненной диагностики в течение одного дня доказал его состоятельность. Это дало возможность нам разработать алгоритмы, необходимые для формирования программ доказательной медицины.

Также Центр явился основоположником развития нового самостоятельного направления — интервенционной радиологии в клинической маммологии. Эти технологии позволяют осуществлять одновременно вы-

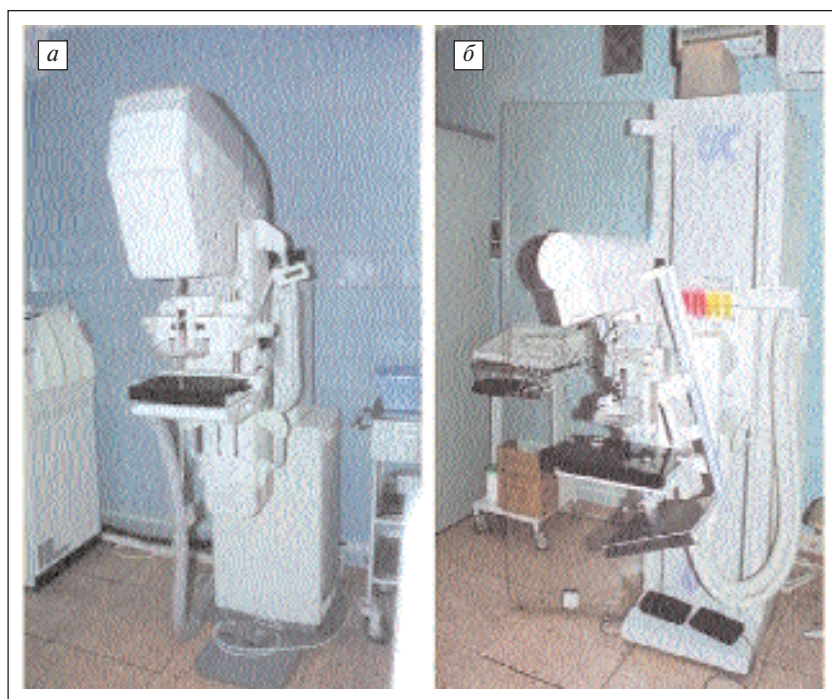


Рис. 1. Цифровой маммограф:
а — стандартный; б — со стереотаксической приставкой

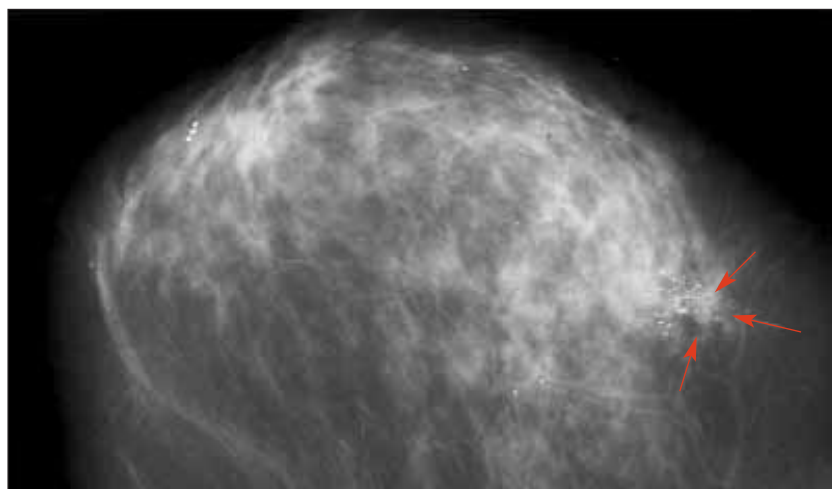


Рис. 2. Полноформатный цифровой маммограф

сокоточную диагностику и лечение в амбулаторных условиях, что обеспечивает значительную экономию материальных, кадровых, технических ресурсов и комфортное морально-психиологическое состояние пациенток.

К примеру, склерозирование кисты под УЗ-контролем в 3,5 раза дешевле хирургического лечения (рис. 3).

Дуктография, выполненная специальными инструментами, при синдроме патологической секреции из соска обеспечивает диагностику новообразований менее 1 мм (рис. 4). До внедрения дуктографии проводилось 99% напрасных секторальных резекций с диагностической целью.

Применяются разные виды биопсий: под ультразвуковым, рентгенологическим контролем системой пистолет — игла (рис. 5) для получения клеточного и тканевого материала для гистологического исследования, вакуумная аспирационная биопсия (рис. 6) с целью получения большого количества материала для иммуногистохимических и цитокинетических исследований для определения тканевых факторов прогноза.

Важнейшим достижением этих технологий явилась возможность удалять непальпируемые доброкачественные опухоли в амбулаторных условиях. Это в 2—3 раза дешевле секторальной резекции и выполняется в течение 1 ч вместо 5 койко-дней.

Более тесная междисциплинарная интеграция с использованием молекулярно-биологических и цитокинетических методик позволила повысить точность диагностики и прогнозирования течения болезни за счет разработанных технологий, определяющих критерии соотношения апоптоза и пролиферации, а также других факторов тканевого прогноза.



Рис. 3. Использование сульфакрилата при лечении кист молочной железы

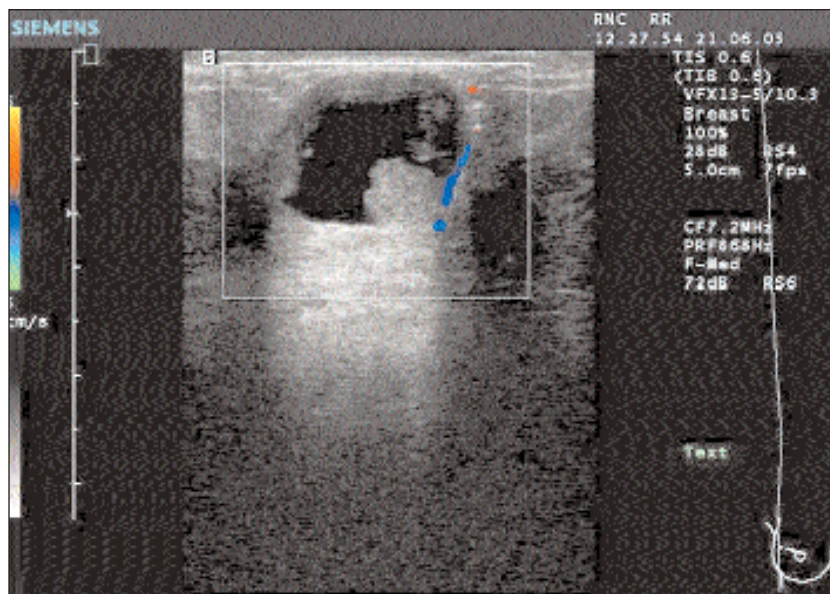


Рис. 4. Диагностика внутрипротокового рака методом дуктографии

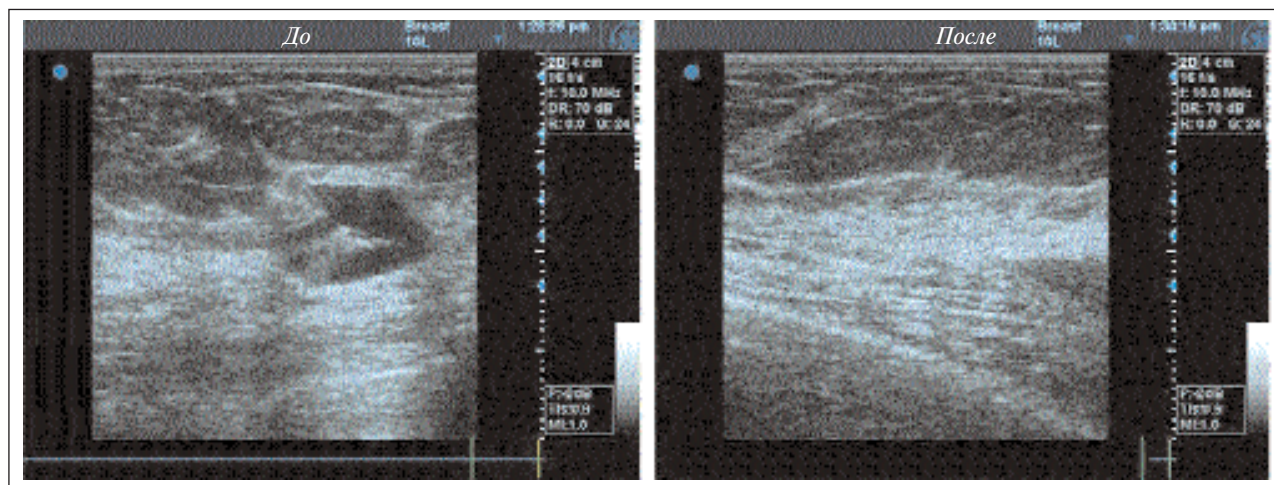


Рис. 5. Прицельная биопсия системой пистолет — игла

Таким образом, за счет укрепления междисциплинарной интеграции расширился спектр возможностей интервенционной радиологии — от клеточного материала при традиционной пункционной биопсии до тончайших субстанций тканевого прогноза.

Дальнейшие исследования ведутся по пути интеграции и создания комплексных методик с использованием новейших ресурсосберегающих бездозовых технологий: ультразвуковой пиротерапии доброкачественных и злокачественных опухолей под контролем высокопольного магнита, эндоскопического исследования млечных протоков, эндоскопического удаления доброкачественных опухолей.

Совершенствуется радиологическое оборудование: цифровой томосинтез — до 50 срезов молочной железы; беспроводной УЗ — до 2000 срезов, использование рассеянного рентгеновского излучения для дифференциальной диагностики тончайших структурных элементов.

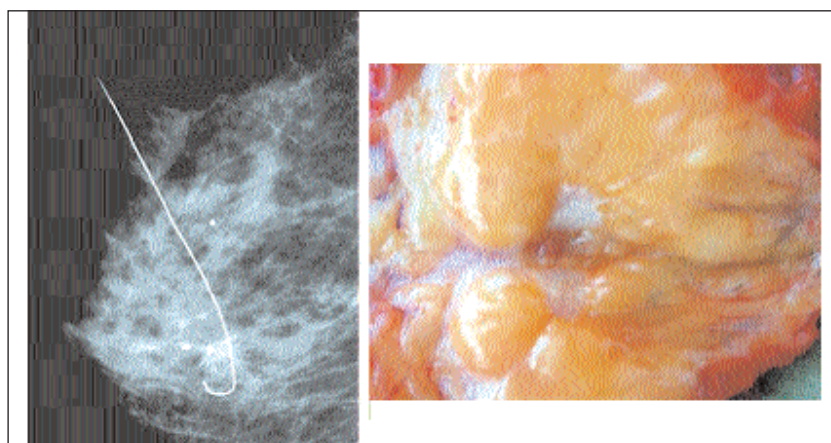


Рис. 6. Выполнение аспирационной вакуумной биопсии с помощью маммотома

Наша задача — апробировать эти методики, определить их место в диагностическом комплексе и создать программы и стандарты оптимального обследования для соблюдения условий доказательной медицины.

Особое внимание было уделено разработке методов щадящего обследования женщин из радиационно-загрязненных территорий. Было проведено комплексное обследование молочных желез — маммографическое исследование, УЗИ, остеоденситометрия, цитогенетический анализ крови на предмет хромосомных aberrаций. Проведен анализ технической и кадровой оснащенности Брянской обл., заболеваемости молочных желез до аварии на ЧАЭС и спустя 13 лет. Выявлено увеличение на 10% частоты запущенных форм рака молочной железы, повышение склонности к остеопорозу на 70%, увеличение в 1,5 раза частоты хромосомных aberr-

раций. Разработана система щадящего обследования, сокращающая на 40% использование дозообразующих методик. Представляет интерес продолжение этих разработок, поскольку спустя 20 лет после аварии на ЧАЭС теоретически прогнозируется всплеск онкологических заболеваний.

В настоящее время существует значительное число проблем, связанных с недостаточным опытом в области диагностики осложнений и оценки состояния протезов в оперированной молочной железе. В этом направлении ведутся исследования, изучаются особенности поведения имплантов.

О повышении качества жизни говорит увеличение числа желающих шире использовать возможности пластической хирургии для улучшения формы молочной железы. Пластическим хирургам следует более активно сотрудничать с диагностами для своевременной коррекции осложнений. В нашем Центре ведутся подобные исследования.

К настоящему времени накопился опыт для оценки состояния молочных желез в процессе и после гормонозаместительной терапии, оказывающей существенное и порой отрицательное влияние на состояние молочной железы.

Важнейшие исследования в настоящее время проводятся нами совместно с НЦАГиП РАМН по отдаленной оценке состояния молочных желез после беременности, наступившей с помощью искусственного корпорального и экстракорпорального оплодотворения у бесплод-

ных женщин и онкологических больных. Необходима единая совместная тактика ведения подобных пациентов гинекологами и диагностами.

Перспективы развития маммологии мы видим в следующем.

1. Повысить точность диагностики, снизить частоту предположительных заключений за счет разработки высокотехнологичных ресурсосберегающих методик:

- более широкого использования возможностей УЗИ с доплерографией, с радиальной протоковой соноэластографией и 3—4-мерной реконструкцией изображения;
- новых подходов к диагностике при синдроме патологической секреции из соска на основе использования недозообразующих эндоскопических технологий;



- более широкого внедрения изотопных методик диагностики заболеваний молочной железы (технетрил, онкофер), а также оценки уровня нарушения лимфооттока при мастэктомическом синдроме (коллоид сульфата рения — лимфоцис),
 - более широкого внедрения методов молекулярной биологии (иммуногистохимических, молекулярно-генетических, цитокинетических, в том числе использование критериев соотношения апоптоза и пролиферации).
2. На основе уточненной диагностики разрабатывать и совершенствовать методические приемы:
- более щадящее хирургическое лечение (эндоскопический вариант удаления доброкачественных узловых образований, вакуумная биопсия непальпируемых образований под контролем цифровой рентгенографии или УЗИ, пиротерапия злокачественных и доброкачественных опухолей под контролем МРТ);
 - выполнение профилактической мастэктомии при двустороннем пролиферативном склерозирующем аденозе, при пролиферативной выраженной диффузно-узловой мастопатии, при мутации генов *brc1*, *brc2*.
3. Продолжить исследования женщин из радиационно-загрязненных территорий в связи с приближением 20-летнего срока после аварии на ЧАЭС как порогового для повышения частоты возникновения онкологических заболеваний.
4. Продолжать работу по совершенствованию системы скрининга на основе онкотестирования и исследований по изучению возможностей скрининговых бездозовых технологий — электроимпедансной томографии, радиотермометрии и пр., а также разработки других эффективных недозообразующих методик с тиражированием опыта в ЛПУ России.
5. Разработать и внедрить программы профилактики для женщин с различными факторами риска, с доброкачественными заболеваниями молочной железы и программы реабилитации женщин с постмастэктомическим синдромом через школы женского здоровья, интернет, телеинформационный центр. Способствовать созданию центра и кабинетов реабилитации в ЛПУ России.

6. Способствовать реализации приказа, а также нормативной документации Минздравсоцразвития России, регламентирующей развитие маммологической службы в России.

7. Обеспечить условия для перехода на цифровые технологии, внедрить нормативную документацию по цифровой маммографии.

8. Продолжить работу по внедрению системы непрерывного образования на основе междисциплинарной интеграции с организацией школ по маммологии, курсов тематического усовершенствования и тематических 1—2-дневных конференций для врачей смежных специальностей в регионах России, привлекая спонсоров, разработать унифицированные программы обучения.

9. С целью сертификации врачей в рамках деятельности Российской ассоциации радиологов и РАМ, Минздравсоцразвития России решить вопрос о специальности «радиология» с субспециальностями по диагностической, лечебной и интервенционной радиологии, в состав которых войдет рентгеномаммология.

10. Участвовать в разработке новых видов низкодозного ресурсосберегающего оборудования для диагностической маммологии.

11. Дооснастить ЛПУ регионов России современными цифровыми маммографами и инструментарием с последующим своевременным обновлением парка цифрового технического оборудования.

12. Разработать концепцию и реализовать системы информационного обеспечения маммологической службы в РФ с учетом средств телемедицины, АРМ врача, КАД для скрининга и пр.

Подводя итог, следует отметить, что все эти исследования явились плодом внедрения новейших технологий не только в области рентгенодиагностики, но и во всех областях медицины. В настоящее время, характеризующееся бурным развитием технологий, возникает острейшая необходимость объединения смежных специалистов, чтобы увидеть проблемы, которые могут возникнуть на пути внедрения нового, разработать пути их своевременной коррекции и предупредить негативные последствия за счет использования стандартов применения наиболее экономичных и высокоэффективных технологий.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Заболотская Н.В. Новые технологии в ультразвуковой маммографии. М., Стром; 2005.
2. Лелягин В.П. Опухоли молочной железы (клиника, диагностика, лечение, прогноз). М., ЯРК; 2000.
3. Рожкова Н.И. Интервенционная радиология в клинической маммологии. М., СТРОМ; 2006.

4. Семиглазов В.В., Фомин Ю.А., Веснин А.Г. Эффективность стереотаксической биопсии в диагностике непальпируемых форм рака молочной железы. Материалы Всероссийской конференции онкологов. С.-Пб.; 2002. с. 173—5.
5. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Лучевая диагностика заболеваний

- молочной железы, лечение и реабилитация. М., СТРОМ; 2000—2001.
6. Heywang-Kobrunner S.H., Heinig A., Pickuth D. et al. Internventional MRI of the breast: localization and biopsy. Eur Radiol 2000;10(1):36—45.
7. Oehr P. PET and PET — CT in oncology. Springer Edition, 2004.

**Диагностический микроволновой радиометр РТМ-01-РЭС**

РТМ-01-РЭС является высокочувствительной системой, позволяющей оценивать функциональное состояние тканей путем неинвазивного измерения внутренней температуры и температуры кожи. **РТМ-метод** основан на измерении собственного электромагнитного излучения тканей в микроволновом диапазоне (глубинная температура) и инфракрасном диапазоне (кожная температура). **РТМ-технология** в маммологии рекомендована для скрининга, дифференциальной диагностики при патологических состояниях молочной железы и для оценки эффективности проводимого лечения.

**Золотая медаль и диплом
на международной выставке изобретений**

Российский ученый Сергей Веснин и словенский изобретатель Иван Зримжек, представлявшие медицинский радиотермометр РТМ-01-РЭС, были удостоены Гран-при и награждены золотой медалью и дипломом на международной выставке изобретений «IFENA», которая прошла в немецком городе Нюрнберге.

Это уже вторая высокая награда РТМ-01-РЭС на международных выставках. На прошедшем в 2005 г. салоне новых технологий в Женеве данная разработка была отмечена золотой медалью и широким «За лучшее изобретение в медицинской области», а авторы награждены специальным дипломом и призом Агентства по защите промышленной собственности.

**Клинические испытания РТМ-01-РЭС,
Арканзас, США**

Опубликованы материалы клинических испытаний, проведенных под руководством профессора М. Эдвардса в Арканзасском университете медицинских исследований «Радиотермография как способ выявления рака молочной железы у пациентов с пальпируемыми или маммографически выявленными узловыми образованиями».

В рамках проведенных испытаний данные РТМ-метода и рентгеновской маммографии сопоставили с результатами гистологических исследований.

В заключении авторы делают следующий вывод: «Первые исследования РТМ-метода, проведенные в США, подтверждают данные, полученные в России. Эффективность диагностики методом радиотермографии при обнаружении рака молочной железы сравнима с методом рентгеновской маммографии. Так как РТМ-метод при выявлении риска молочной железы исследует не структурные, а функциональные особенности внутренних тканей, есть высокая вероятность того, что сочетание методов радиотермографии и маммографии может значительно увеличить наши возможности по выявлению рака молочной железы».

Публикации

Факторы, влияющие на эффективность радиотермометрических измерений молочной железы с помощью диагностического комплекса РТМ-01-РЭС.

Рожкова И.И. и др. Опухоли женской репродуктивной системы №3, 2007, с. 21-25.

Микроволновая радиотермометрия – национальное достояние России.

Веснин С.Г. Здоровье №9, 2007, с. 159-164.

Современные возможности ранней диагностики заболеваний молочной железы.

Мустафин Ч.К. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии, №1, 2007, с. 34-39.

Радиотермометрия в диагностике заболеваний щитовидной железы.

Ветшев И.С., Чилингарики К.Е., Зайкин А.В. и др. Хирургия №6, 2006, с. 54-58.

Глубинная радиотермометрия в диагностике и оценке эффективности лечения урологических заболеваний.

Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Ширшов В.Н.

М.: Изд. Ассоциация «Квантовая медицина», 2007.

Применение радиотермометрии для диагностики меланом кожи.

Козлов С.В., Фоминко Г.А., Мартынова Е.В.

Материалы научной конференции «Дни Российского онкологического научного центра в Самаре».

В Росздравнадзор зарегистрирована медицинская технология «Применение компьютеризированного радиотермометра РТМ-01-РЭС для выявления пациентов группы риска и для оценки эффективности лечения заболеваний молочных желез».

Авторы технологии: академик РАМН, заведующий кафедрой радиологии РМАПО А.С. Павлов, профессор, д.м.н. Л.М. Бурдина, профессор, д.м.н. К.Ф. Вартанян, доцент, к.м.н. Е. Г. Пинхосевич, доцент, к.м.н. Ч.К. Мустафин, к.т.н. С.Г. Веснин, Н.Н. Тихомирова.

Разработчик: ООО «Фирма РЭС».

Учреждение-соисполнитель:

Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра радиологии.

Технология предназначена для врачей-рентгенологов, онкологов, акушеров-гинекологов, врачей ультразвуковой диагностики, врачей функциональной диагностики.

Материально-техническое обеспечение технологии:

Радиотермометр диагностический компьютеризированный интегральной глубинной температуры РТМ-01-РЭС.

Рецензенты: заместитель директора РНЦР по интервенционной радиологии, профессор, д.м.н. Н.И. Рожкова, руководитель 4-го хирургического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена, профессор, д.м.н. Д.Д. Пак.

Аннотация. Применение данной технологии позволяет неинвазивно выявлять температурные аномалии внутренних тканей путем измерения интенсивности их собственного электромагнитного излучения в дециметровом диапазоне. Температура внутренних тканей молочных желез может повышаться при злокачественном росте узловых образований вследствие повышенного метаболизма раковых клеток, при выраженной пролиферации и атипии, а также при воспалительных процессах. Температура злокачественных опухолей в первую очередь определяется темпом ее роста, поэтому наиболее опасные быстрорастущие опухоли имеют высокую температуру и в первую очередь выявляются с помощью радиотермометра. РТМ-диагностика абсолютно безопасна и безвредна для пациента и может использоваться для любой возрастной группы. Микроволновая радиотермометрия применяется для выявления пациентов группы риска по раку молочной железы, для использования совместно с маммографией и УЗИ в системе комплексной диагностики заболеваний молочных желез, а также для оценки эффективности терапии, проводимой при доброкачественных заболеваниях.



Новые документы

- ◆ Регистрационное удостоверение на медицинскую технологию «РТМ-диагностика молочных желез» ФС-2007/186 от 20 августа 2007 г.
- ◆ Сертификат соответствия на микроволновой радиометр РТМ-01-РЭС РОССТУ.ИМ02.В15110 от 28.09.2007.
- ◆ Разрешение на применение РТМ в медицинской практике Австралии: Certificate for inclusion of a medical device TGA141979 от 11 июля 2007 г.

Разработка двухчастотного датчика

Проведены технические испытания двухчастотной версии температурного датчика в составе диагностического компьютеризированного микроволнового радиометра РТМ-01-РЭС.

Разработчики (специалисты «Фирмы РЭС») объединили в одном устройстве функции датчика глубинной температуры и датчика температуры кожи. Предложенное техническое решение позволяет одновременно и, что очень важно, в одной и той же точке измерить внутреннюю и поверхностную температуру, что существенно увеличивает диагностическую ценность получаемых температурных данных. Кроме того, упрощается процесс диагностики и сокращается время проведения РТМ-обследования.

Поставка данной модификации температурного датчика планируется в третьем квартале 2008 г.



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

ООО «Фирма РЭС»

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

Разработчик и поставщик диагностического комплекса РТМ-01-РЭС.

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



ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T3—4N0M0 СТАДИЙ

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

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

TREATMENT OF THE T3—4N0M0 BREAST CANCER

K.V. Maximov, I.V. Visotskaya, V.D. Yermilova, V.P. Letyagin, Ye.M. Pogodina,
G.Yu. Chemeris, A.D. Zikiryakhodzhayev, Ye.A. Kim, G.V. Martinova

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

The aim of the study was to determine the most effective regimens of the neo- and adjuvant therapy of the primary breast cancer of the T3—4N0M0 stages. The data of the clinical observations of the 145 patients with the locally advanced T3—4N0M0 breast cancer, who underwent treatment in the N.N. Blokhin CRC over the period of 1998—2003, were used in the study. The mean age of the patients was $55,3 \pm 12,9$ years (from 19 to 83 years, median—55 years). The duration of the observation of the patients was $46,5 \pm 28,51$ months (from 3,6 to 109,4 months, median—44,5 months). For patients with the breast cancer of the T3—4N0M0 stages combined treatment modality was implemented with the use of neo- and adjuvant therapy in all the cases.

Рак молочной железы (РМЖ) прочно удерживает первое место в структуре онкологической заболеваемости. Статистические данные последнего десятилетия свидетельствуют о неуклонном росте показателей заболеваемости и смертности как во всем мире, так и в России. С 1993 по 2003 г. стандартизированные показатели заболеваемости РМЖ в России увеличились на 19%, смертности — на 12%. Ежегодный прирост заболеваемости составляет около 5,8% [1]. Немаловажную роль в исходе заболевания играют состояние овариально-менструальной функции женщины, ее возраст, состояние репродуктивной системы, генетические факторы, особенности характера питания, наличие дисгормональных заболеваний молочных желез [2—5]. Спорным до настоящего времени остается вопрос о выборе тактики лечения РМЖ при разных стадиях злокачественного процесса [3]. В особенности интерес представляет группа больных, у которых выраженный неопластический процесс поражает большой объем ткани железы и в то же время не метастазирует в регионарные лимфатические узлы (T3—4N0M0). Непонятно, почему опухоль, достигнув «критической массы» (более 5 см в диаметре), не распространяется по регионарным лимфоколлекторам. Возможно, это связано с особенностями биологических характеристик при подобных процессах. В связи с этим прежде всего возникает ряд вопросов: нужно ли этим больным проводить неoadъювантное лечение и если да, то какое? На каком из этапов следует провести хирургическое вмешательство и необходимо ли дополнить его адъювантной терапией? Если да, то какой?

По определению, операбельность при РМЖ подразумевает не просто техническую возмож-

ность полного удаления опухоли, но и возможность достижения стойкого местно-регионарного контроля болезни. Случаи местно-распространенного РМЖ, относящиеся к IIIa стадии, формально являются первично операбельными, хотя по своим биологическим характеристикам их операбельность условна. Для этой категории предпочтительной считается тактика начала лечения с использованием предоперационной терапии [6—8]. Индукционная терапия, особенно в группе больных с первично неоперабельными опухолями, дает возможность выполнить адекватное хирургическое вмешательство и, кроме того, увеличить показатели общей и безрецидивной выживаемости [9—11].

Проблема оценки операбельности местно-распространенного (или первично неоперабельного) РМЖ существует только в отношении больных, у которых в результате предоперационного лечения наступает частичный эффект или стабилизация болезни. Больные с прогрессирующим процессом остаются иноперабельными, операция возможна только с паллиативной целью (распад опухоли), но не с целью достижения ремиссии. Больные, получившие полный эффект от лечения, безусловно, операбельны. Решение о целесообразности операции у них основано на сомнении в точности оценки полноты эффекта [11, 12]. Правильное определение операбельности позволяет оптимизировать лечение за счет отказа от операций, сопровождающихся быстрым местнорегионарным рецидивом болезни, в пользу модификации и интенсификации консервативного лечения [13].

В настоящее время нет четких данных об этапности, продолжительности и преимуществе различных методов лечения у данной категории

больных. При сравнении схем комплексного лечения, особенно при IIb стадии, некоторые авторы [9, 11, 12] приходят к мнению, что отдаленные результаты статистически не отличаются и в большей степени зависят от распространенности процесса, чем от лечебной тактики.

Необходимость проведения предоперационного лечения при местно-распространенном РМЖ с использованием химиотерапии (ХТ) продемонстрировали A. Forguet и соавт. [14]. Они сравнили эффективность последовательности проведения лекарственного и лучевого лечения у 390 больных РМЖ T3N0M0. Половина больных получали 4 курса ХТ по схеме CAF, а затем лучевую терапию (ЛТ) мелким фракционированием дозы РОД 2 Гр до СОД 40 Гр; другой половине пациенток проведено сначала лучевое лечение, а затем ХТ по аналогичной схеме. Четырехлетняя выживаемость в 1-й группе больных составила 89%, во второй — 80% ($p=0,046$). На вопрос, какие схемы лекарственной терапии наиболее эффективны в неоадьювантном режиме, в современной литературе нет однозначного ответа. Большинство исследований [15–17] носят поисковый характер и посвящены оценке либо новых противоопухолевых препаратов, либо препаратов, ранее применявшихся во второй линии.

U. Coskun и соавт. [8] описывают свой опыт проведения предоперационной ХТ у 91 больной местно-распространенным РМЖ при IIIa ($n=30$) и IIIb ($n=61$) стадиях. Лекарственное лечение с применением антрациклинов (FAC или AC, FEC или EC), а также CMF было эффективно в 91, 82 и 60% случаев соответственно ($p=0,05$). M. Machiavelli и соавт. (1996) проводили комбинированное лечение 140 больных РМЖ IIIa и IIIb стадий по схеме: 3 курса ХТ по схеме FAC + модифицированная РМЭ. Клинический эффект отмечен у 71%, стабилизация — у 26%, прогрессирование — у 3% больных. Авторы отмечают некоторое несовпадение клинического и морфологического эффектов. При полном эффекте, определяемом морфологически, безрецидивная и общая заболеваемость у пациенток были более выражены, чем при частичном эффекте или стабилизации. Данные крупных исследований II и III фазы применения ХТ продемонстрировали, что дооперационное лечение в течение 3–4 мес может быть назначено без риска снижения эффективности местно-регионарного контроля и долгосрочной выживаемости [11, 12, 15, 16].

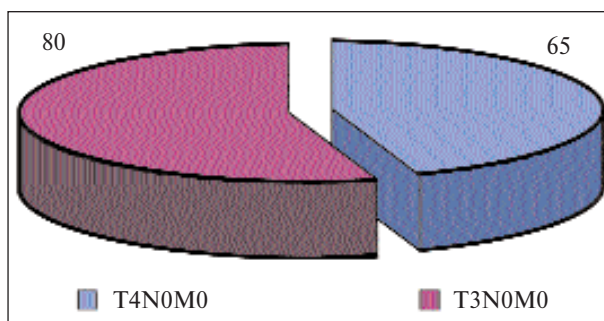


Рис. 1. Распределение больных местно-распространенным РМЖ в зависимости от стадии

В нашем исследовании распределение больных по стадиям было следующим (рис. 1): T3N0M0 (IIb) — 65, T4N0M0 (IIIb) — 80 пациенток соответственно.

Исходя из особенностей овариально-менструального статуса больные распределены следующим образом: наибольшее число пациенток — 105 (72,4%) находились в периоде менопаузы, у 40 (27,6%) больных менструальная функция была сохранена. Менопауза менее 5 лет отмечена у 34 (23,4%) больных (по 17 пациенток в каждой группе), а более 5 лет — у 71 (48,9%) пациентки, причем большая часть последних (52 женщины) относилась к группе с IIIb стадией заболевания.

Всем больным в нашем исследовании было выполнено хирургическое вмешательство различного объема. Так, радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц выполнена 123 (85%) пациенткам, органосохранная операция в объеме радикальной резекции — 22 (15%) больным.

В зависимости от проводимого лечения пациентки изучаемой группы распределились следующим образом (рис. 2).

Как видно из рис. 2, наибольшее число больных получили комбинированное либо комплексное лечение. Непосредственно хирургическое вмешательство выполнено всего 21 (14,5%) больной.

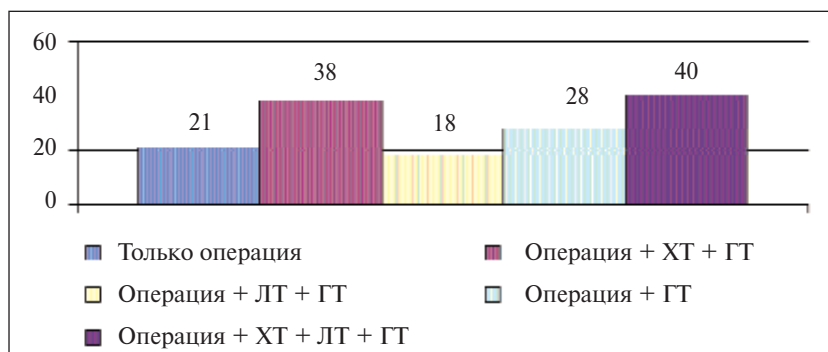


Рис. 2. Распределение больных местно-распространенным РМЖ в зависимости от вида лечения. Здесь и далее: ГТ — гормонотерапия

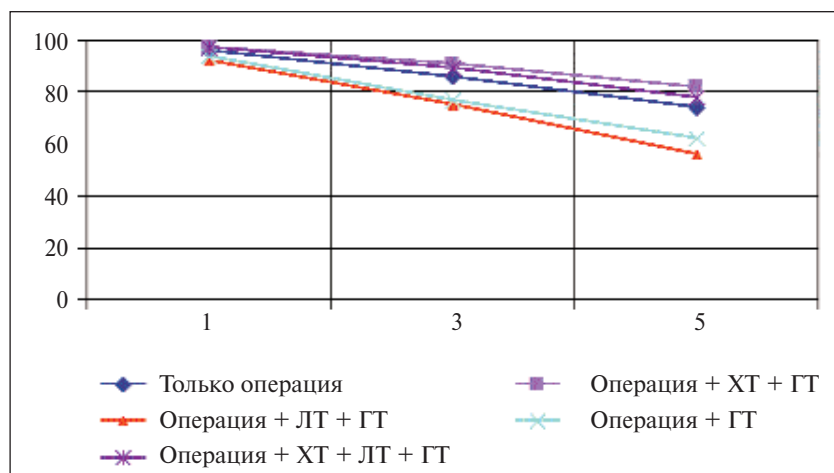


Рис. 3. Общая выживаемость больных РМЖ T3N0M0 стадии в зависимости от вида лечения

Неoadъювантное лечение получили 5 (3,5%) пациенток с T3N0M0 стадией. Адъювантная терапия проводилась у 79 (54,5%) больных. Комбинация нео- и адъювантного лечения проведена в 40 (27,6%) клинических случаях. Неoadъювантная терапия использовалась в лечении 45 (31,1%) пациенток, причем чаще она назначалась больным IIb стадией — 29 (36,3%) пациенток. Сходная индукционная терапия использована в лечении 16 (24,6%) пациенток с IIb стадией опухолевого процесса.

Отмечено, что 21 (46,7%) больная до операции получила различную ХТ. Только ЛТ применена в 11 (24,4%) клинических случаях, относящихся к T3N0M0 стадии опухолевого процесса. Комбинация ХТ + ЛТ проведена 11 (24,2%) больным, большая часть которых составили группу T4N0M0 стадии. Самой малочисленной — 3 (6,6%) клинических случая — была группа пациенток, до операции лечившихся с применением эндокринотерапии.

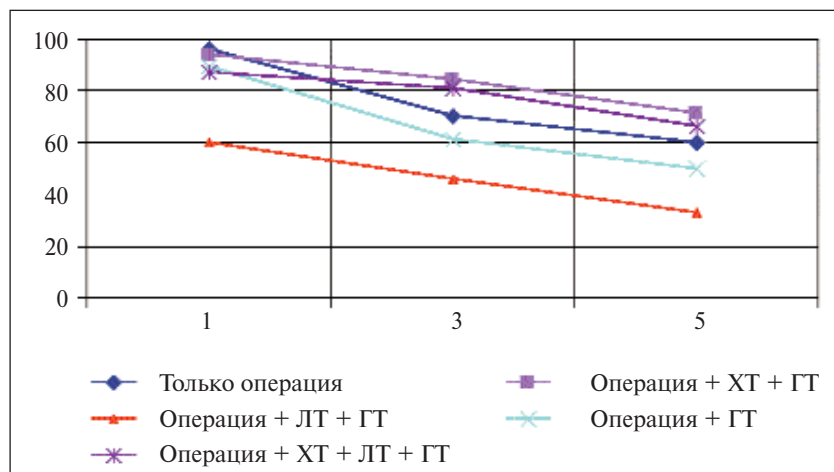


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость больных РМЖ T3N0M0 стадии в зависимости от вида лечения

Наиболее часто — у 23 (71,9%) пациенток в качестве предоперационной ХТ использовались атрациклинсодержащие комбинации (CAF, AC, AT), гораздо реже применялись другие режимы лечения (CMF, CMFVP) — 9 (28,2%) больных и в группе больных с T4N0M0 стадией опухолевого процесса. Предоперационное лекарственное лечение наиболее часто ограничивалось 2—4 курсами.

Большинству (62%) больных стадии T3N0M0 неoadъювантно проводилась ЛТ в режиме укрупненного фракционирования дозы РОД 5 Гр до СОД

20 Гр на молочную железу и подмышечную область. При более распространенном процессе (IIIb стадия) предоперационная ЛТ проводилась мелкими фракциями РОД 2 Гр до СОД 40—44 Гр на молочную железу и зоны регионарного лимфооттока. Аналогичную ЛТ получили 13% больных с IIb стадией, с той лишь разницей, что суммарная доза облучения составляла 36 Гр.

Оценка эффективности проводимого лечения базировалась на клинической динамике (клинико-рентгенологических данных) и степени лечебного патоморфоза. Так, уменьшение размеров опухолевого узла, отека и гиперемии кожи молочной железы наблюдалось у большинства больных — 24 (54,2%). Клинический эффект от проведенного неoadъювантного лечения был отмечен у 6 (37,5%) больных в группе IIb стадии и у 18 (62,1%) пациенток при IIIb стадии опухолевого процесса. Морфологически наблюдаемый лечебный патоморфоз различной степени выраженности отмечается практически у половины больных — 24 (53%).

Так, лечебный патоморфоз по гистологическим данным чаще встречался у пациенток с IIIb стадией опухолевого процесса. Лечебный патоморфоз I—II степени отмечен в 34 (77%) клинических случаях, патоморфоз III степени установлен у 7 (16,1%) пациенток и полный (IV степень) — у 3 (6,7%) больных. Причем наличие абсолютного лечебного патоморфоза было характерно для группы больных с T4N0M0 стадией.

Рассматривая степень лечебного патоморфоза в зависимости от схемы проведенного

лечения следует отметить, что в группе больных с T3N0M0 стадией, где хирургическое лечение комбинировалось с ХТ, слабый лечебный патоморфоз отмечен у 3 (16,7%) пациенток, получивших лекарственное лечение неоадьювантно. Аналогично в группе больных с T4N0M0 стадией предоперационная ХТ проводилась всем пациенткам. Выраженный и полный лечебный патоморфоз установлен у 3 (30%) женщин. У всех больных с T3N0M0 стадией, получивших лечение по схеме: ЛТ + операция + ЛТ ± ГТ, где ЛТ проведена в неоадьювантном режиме, отмечен только слабый лечебный патоморфоз. Пациентки с T4N0M0 стадией получали ЛТ только в адьювантном режиме.

Любопытные результаты получены при изучении группы больных, которым помимо хирургического лечения проводились ХТ, ЛТ и ГТ. В большинстве случаев (59% — в стадии IIb и 74% — в стадии IIIb) лечение было начато неоадьювантно. У всех больных был достигнут лечебный патоморфоз той или иной степени выраженности. У абсолютного большинства пациенток установлен лечебный патоморфоз I и II степени (90% — в группе T3N0M0; 71% — в группе T4N0M0). Выраженный и полный эффект отмечен только у 5 (29%) больных и только при T4N0M0 стадии заболевания. ГТ в неоадьювантном режиме применялась крайне редко — 2 (11%) пациентки в стадии T4N0M0 — и характеризовалась отсутствием лечебного патоморфоза.

Таким образом, наиболее эффективными схемами лечения данных групп больных были сочетания методов, где в неоадьювантном режиме использовалась только ХТ (28,9%) либо ХТ + ЛТ ± ГТ (60,3%). Причем у 38% пациенток из 1-й группы и у 58% — из 2-й был отмечен выраженный лечебный патоморфоз. При неоадьювантном применении только ЛТ максимальная выраженность дегенеративных изменений опухолевой ткани соответствовала I—II степени патоморфоза.

Анализ результативности различных вариантов лечения в зависимости от продолжительности жизни больных в T3N0M0 стадии представлен на рис. 3 и 4.

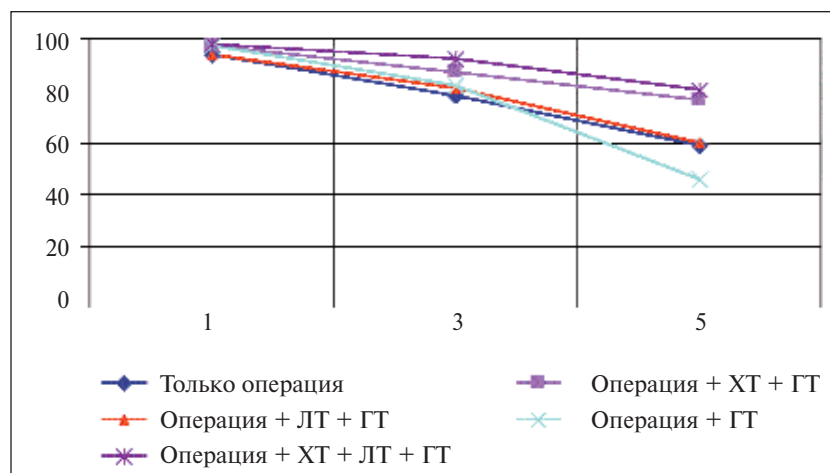


Рис. 5. Общая выживаемость больных РМЖ T4N0M0 стадии в зависимости от вида лечения

Общая 5-летняя выживаемость больных с T3N0M0 стадией в зависимости от вида лечения составила: только операция — 74%, операция + ХТ ± ГТ — 82%, операция + ЛТ ± ГТ — 56%, операция + ГТ — 62%, операция + ХТ + ЛТ ± ГТ — 78% соответственно.

Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных с T3N0M0 стадией в зависимости от вида лечения составила: только операция — 60%, операция + ХТ ± ГТ — 71%, операция + ЛТ ± ГТ — 33%, операция + ГТ — 50%, операция + ХТ + ЛТ ± ГТ — 66% соответственно.

Общая 5-летняя выживаемость у больных с T4N0M0 стадией составила: только операция — 59%, операция + ХТ ± ГТ — 76%, операция + ЛТ ± ГТ — 60%, операция + ГТ — 46%, операция + ХТ + ЛТ ± ГТ — 80% соответственно. Общая выживаемость больных РМЖ T4N0M0 стадии в зависимости от вида лечения представлена на рис. 5.

Безрецидивная 5-летняя выживаемость у больных с T4N0M0 стадией составила: только

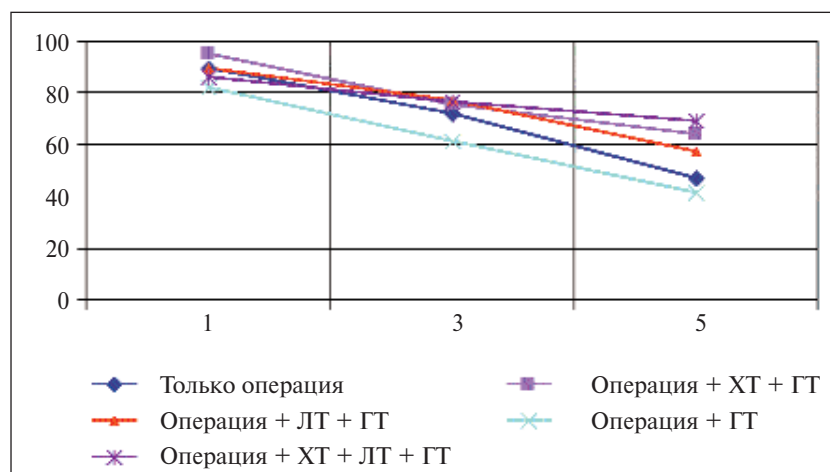


Рис. 6. Безрецидивная выживаемость больных РМЖ T4N0M0 стадии в зависимости от вида лечения

операция — 47%, операция + ХТ ± ГТ — 64%, операция + ЛТ ± ГТ — 57%, операция + ГТ — 41%, операция + ХТ + ЛТ ± ГТ — 69% соответственно. Безрецидивная выживаемость больных РМЖ T4N0M0 стадии в зависимости от вида лечения представлена на рис. 6.

Показатели 5-летней выживаемости у пациенток, которым выполнена радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц, составили: общая — 88%, безрецидивная — 71%. Для пациенток, подвергшихся операции в объеме радикальной резекции, показатели выживаемости составили: общая — 77%, безрецидивная — 64%.

Стабилизация процесса отмечена у 106 (73,1%) больных: 49 (75,3%) пациенток в группе с IIb и 57 (71,3%) — в группе с IIIb стадией соответственно. Прогрессирование заболевания наблюдалось у 39 (26,9%) больных: 16 (24,6%) пациенток в группе с IIb и 23 (28,7%) — в группе с IIIb стадией. Интервал прогрессирования составил в среднем 19 мес (от 0,9 до 89,7 мес). Причем для группы больных с T3N0M0 стадией заболевания такой интервал был равен в среднем 17,9 мес (от 0,93 до 89,7 мес), а для группы пациенток с T4N0M0 стадией — 20,1 мес (от 2,26

до 83,2 мес). Средний возраст пациенток, у которых отмечено прогрессирование заболевания, составил 55 и 64 года соответственно. Следует отметить, что РМЖ в рассматриваемых группах в 23% клинических случаев прогрессирует уже в первое полугодие.

В большинстве (82%) случаев прогрессирование заболевания заключалось в отдаленном метастазировании, у 10% больных отмечен местный рецидив заболевания, у 8% — сочетание местного и отдаленного метастазов. У большинства пациенток отдаленные метастазы выявлялись в печени (31,4%), легких (25,7%) и костях (17,1%). Наиболее часто (86%) речь шла о метастатическом поражении в пределах одного органа.

Подводя итоги проведенного исследования, можно сделать вывод, что после анализа различных подходов к лечению больных РМЖ IIb и IIIb (T3—4N0M0) стадий наиболее эффективной нам представляется следующая комбинация: ХТ с использованием антрациклинов (2—4 курса) + операция + ХТ + ЛТ (мелким фракционированием дозы РОД 2 Гр до СОД 44—60 Гр) ± ГТ — при использовании которой были получены лучшие результаты 5-летней общей и безрецидивной выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. М.; 2005.
2. Давыдов М.И., Летагин В.П. Стандарты лечения больных первичным раком молочной железы. М.; 2003.
3. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Гуров С.Н. Некоторые аспекты неoadъювантной терапии местнораспространенного рака молочной железы. Юбилейный сборник «Этюды химиотерапии». М.; 2000. с. 90—8.
4. Летагин В.П. Первичные опухоли молочной железы. Практическое руководство по лечению. М., Миклош; 2004.
5. Летагин В.П., Погодина Е.М., Высоцкая И.В. и др. Лечение больных раком молочной железы стадии T2N1M0 — T3N0M0. Высокие технологии в онкологии. Материалы V Всероссийского съезда онкологов. Казань, 4—7 октября 2000 г. Т. 3. с. 55—6 (6).
6. Портной С.М., Лактионов К.П., Барканов А.И. Опыт лечения больных прогностически отягощенным местнораспространенным раком молочной железы. IV Ежегодная российская онкологическая конференция. Москва, 21—23 ноября 2000 г. с. 57—9.
7. Портной С.М., Лактионов К.П., Барканов А.И. Предварительные результаты органосохраняющих операций при раке молочной железы T2—3N0—2M0 после эффективной неoadъювантной терапии. Herald of the International Association of Plastic Surgeon and Oncologists, 2003;4:35.
8. Coskun U., Gunel N., Onuk E. et al. Effect of different neoadjuvant chemotherapy regimens on locally advanced breast cancer. Neoplasma 2003;50(3):210—6.
9. Gajdos C., Tarter P.I., Bleiweiss I.J. et al. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. J Am Coll Surg 2000;190(5):523—9.
10. Kaufmann M., Hortobagyi G.N., Goldhirsch A. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol 2006;24:1940—9.
11. Kaufmann M., von Minckwitz G., Rody A. Preoperative (neoadjuvant) systemic treatment of breast cancer. Breast 2005;14:576—81.
12. Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J.P. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment for breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005;97:188—94.
13. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. С.-Пб.; 2006.
14. Forguet A., Campana F., Scholl S. et al. Primary Chemotherapy of primary radiotherapy: a possibility to preserve the breast in large tumors. International Congress of Radiation Oncology 1993. June 21—25 Kyoto; 1993. p. 112.
15. Colleoni M., Litman H.J., Castiglione-Gertsch M. et al. International Breast Cancer Study Group; German Breast Cancer Study Group. Duration of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a joint analysis of two randomised trials investigating three versus six courses of CMF. Br J Cancer 2002;86(11):1705—14.
16. Fisher E.R., Wang J., Bryant J. et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. Cancer 2002;95(4):681—95.
17. Taghian A.G., Jeong J.H., Mamounas E.P. et al. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. J Clin Oncol 2006;24(24):3927—32.



ТКАНЕВЫЕ ГЕЛЬМИНТОЗЫ, ПОРАЖАЮЩИЕ МОЛОЧНУЮ ЖЕЛЕЗУ

И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, А.Ю. Литовченко,
А.В. Григорук, Н.Ф. Аникусько, А.М. Нейман

Кафедра онкологии Национального медицинского университета
им. А.А. Богомольца; городская онкологическая больница, Киев, Украина

В клинической практике встречаются нетипичные глистные поражения различных органов, в частности инвазии кожи и мягких тканей, которые на этапе первичной диагностики трактуются как новообразования.

Интерес к тканевым гельминтозам (в частности, к диروفилариозам) возрастает в последние десятилетия в связи с распространением и частой регистрацией этой патологии. Об этом свидетельствует рост количества описанных случаев. Так, проведенный нами анализ числа публикаций по базе Medline (по ключевому слову «Dirofilaria») показал, что с 1985 по 1994 г. было опубликовано 54 работы, а с 1995 по 2005 г. — 134. Анализ материала позволяет также отследить распространение подкожного диروفилариоза: если в 1985—1989 гг. основная доля случаев подкожного диروفилариоза приходилась на страны Азии и Африки, то в 1990—1994 гг. — на страны Западной Европы и Австралию. В 1995—1999 гг. новые случаи подкожного диروفилариоза были зарегистрированы на территории Российской Федерации, а в 2000—2005 гг. — и в других странах СНГ

(в том числе и на Украине). В России первый случай диروفилариоза был зафиксирован в 1915 г., в последующие 80 лет (до 1995 г.) отмечено 110 случаев, а только в период с 1995 по 2001 г. — 125 случаев.

Дирофиляриоз — редкий зоонозный, трансмиссивный гельминтоз домашних и диких плотоядных животных. Существует два вида диروفилариоза: подкожный и внутренний. Возбудитель подкожного диروفилариоза — *Dirofilaria repens* — поражает подкожную клетчатку, глаза, молочные железы у женщин и половые органы у мужчин, а внутреннего — *Dirofilaria immitis* — сердце, легочную артерию, полые вены. Человек является факультативным хозяином, возбудитель в нем развивается до половозрелой стадии. Заражение человека происходит в очагах инвазии животных через переносчиков — различные виды комаров (*Anopheles*, *Aedes*, *Culex*).

Пациенты с диروفилариозом первично обращаются за помощью к офтальмологам, хирургам или онкологам, предъявляя жалобы на наличие образований различной локализации

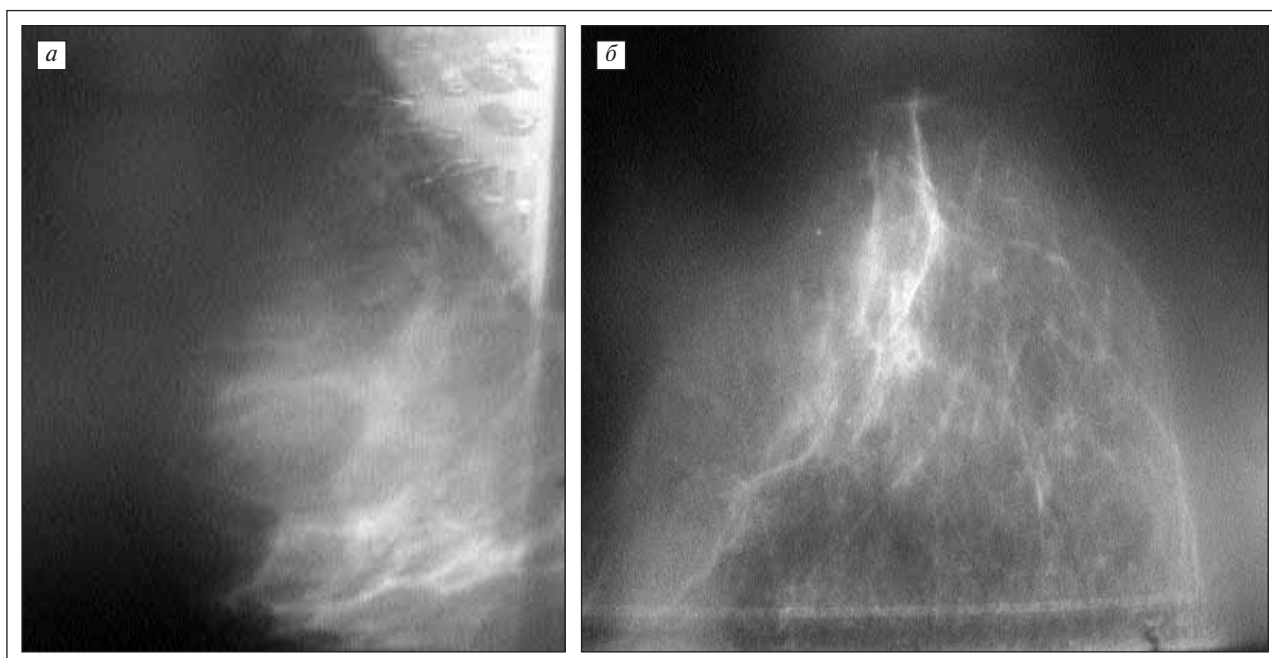


Рис. 1. Маммограмма правой молочной железы

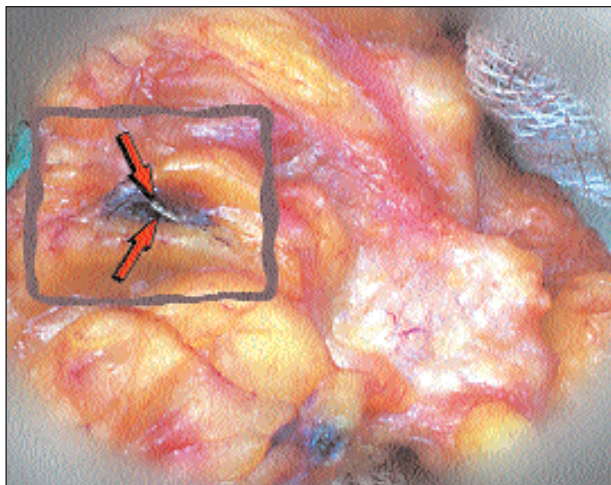


Рис. 2. Макропрепарат.
Dirofilaria repens в ткани молочной железы

(глаза, верхние и нижние конечности, мошонка, молочные железы), которые быстро увеличиваются в размерах и иногда сопровождаются гиперемией и зудом. Низкая осведомленность врачей об этом заболевании и отсутствие патогномоничных признаков приводят к ошибкам диагностики. Чаще всего диагноз дирофиляриоз устанавливают вторично, после хирургического лечения (из новообразования извлекается глист) и консультации паразитологов (морфологически определяется род глиста). После определения вида гельминта и объема поражения при дирофиляриозе назначают медикаментозную терапию (вермокс 0,1 г 2 раза в день в течение

7—10 дней или дитразин 0,1 г 4 раза в день в течение 14 дней).

За период 2000—2006 гг. на кафедре онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца на базе киевской городской онкологической больницы было зарегистрировано 5 случаев дирофиляриоза молочных желез и мягких тканей. Приводим описание клинического случая.

Больная Ф., 59 лет, поступила 25.12.2006 с диагнозом «рак правой молочной железы» (T1N0M0) по направлению из районной поликлиники. Из анамнеза заболевания известно, что женщина долгое время проживала на даче в Киевской области, неподалеку от водоема, на протяжении последних 5 лет за пределы области не выезжала. Объективно: в верхнем наружном квадранте правой молочной железы пальпируется образование 1 см в диаметре, плотное, с нечетким контуром, связанное с окружающими тканями, ограниченно подвижное. В левой молочной железе — признаки фиброзно-кистозной мастопатии. Подмышечные лимфатические узлы не увеличены. Патологии других систем и органов не выявлено.

Цитологическое исследование пунктата образования (07.12.2006): подозрение на железистый рак (недостаточно материала для исследования).

УЗИ молочных желез (08.12.2006): в правой молочной железе — очаги воспаления. Левая молочная железа без особенностей. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

Маммография (08.12.2006): справа в верхнем наружном квадранте — усиление рисунка с его фиброзной деформацией, локально утолщена кожа, узловых образований нет.

Заключение: рентгенологически большая часть данных свидетельствует о Пайеровской форме рака правой молочной железы, возможен локальный воспалительный процесс (рис. 1).

Больная прооперирована 26.12.2006. Была выполнена секторальная резекция правой молочной железы. Из центра образования извлечен круглый, белесоватый гельминт 6 см длиной, в диаметре 1 мм (рис. 2). По данным, полученным при экспресс-биопсии, рак не подтвердился.

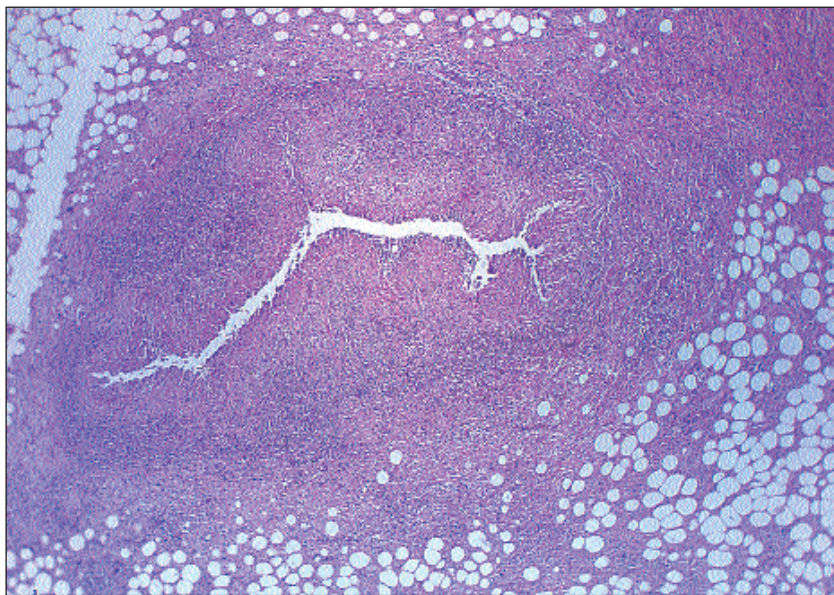


Рис. 3. Микропрепарат. Тканевой инфильтрат.
Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 20 × 10. В жировой клетчатке — очаг хронического продуктивного воспаления с организацией и фиброзом. Воспалительный инфильтрат — преимущественно лимфогистиоцитарный с примесью эозинофилов. Отмечаются многоядерные гигантские клетки



Патогистологическое заключение 50733—38/06: паразитарная гранулема (рис. 3, 4).

После операции установлен диагноз «паразитарная гранулема правой молочной железы (дирофилярия)». Послеоперационный период протекал гладко, больная выписана на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано: консультация инфекциониста, осмотр онколога через 3 мес.

Больная осмотрена через 8 мес. За консультацией к инфекционистам не обращалась. Общее состояние — удовлетворительное. Жалоб не предъявляет. Молочные железы: правая — в верхнем наружном квадранте определяется послеоперационный рубец около 6 см длиной, молочная железа без особенностей; левая — признаки фиброзно-кистозной мастопатии. Подмышечные лимфатические узлы не увеличены. Патологии других систем и органов не выявлено.

Несмотря на то что больная проходила обследование в специализированном учреждении, окончательный диагноз не был установлен ни на одном из диагностических этапов. Пациенты именно такого рода с подозрением на онкопатологию, отказывающиеся от специального лечения и обращающиеся за помощью к народным целителям, биоэнерготерапевтам и пр., ими «излечиваются». Нельзя не отметить, что у выздоровевших были псевдотуморозные образования (паразитарные гранулемы, плазмноклеточный мастит, эктазия протока), а следовательно, информация об эффективности «народных» методов лечения рака является ложной.



Рис. 4. Микронепарат. *Dirofilaria repens*.
Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 10 × 20

Рост инфекционных заболеваний, еще несколько десятилетий назад считавшихся «экзотическими», формирует у практических врачей (даже осведомленных о проблеме тканевых гельминтозов) психологическую «неготовность» к восприятию такой патологии как вполне реальной на этапе предварительной или дифференциальной диагностики.

Эпидемиологические и клинические данные последних лет свидетельствуют о необходимости усовершенствования медиками знаний в области диагностики, клиники, лечения и профилактики тканевых гельминтозов, а также требуют повышения информированности населения о реальной опасности этой патологии и мерах ее личной профилактики.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Авдюхина Т.И., Лысенко А.Я., Супряга В.Г. и др. Вест офтальмол 1999;3:36—9.
2. Авдюхина Т.И., Супряга В.Г., Постнова В.Ф. и др. Дирофиляриоз в странах СНГ: Анализ случаев за 1915—1996 годы. Мед паразитол 1997;4:3—7.
3. Казанцев А.П., Зубик Т.М., Иванов К.С., Казанцев В.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. М., Мед. информ. агентство; 1999. с. 131—3.
4. Ковалёва Н.М. Болезни путешественников. Сучасні інфекції 2000;4:90—5.
5. Павликовская Т.М., Гуша Г.И., Вакаренко О.Г., Вароди Е.И. Эпидемиологический надзор за карантинными и паразитарными заболеваниями и их профилактика в Украине. Одесса; 2000. с. 223—4.
6. Постнова В.Ф., Абросимова Л.М., Ковтунов А.И. и др. Мед паразитол 1996;4.
7. Руководство по инфекционным болезням. Под ред. Ю.В. Лобзина Санкт-Петербург, Фолиант; 2000. с. 227—8.
8. Руководство по тропическим болезням. Под ред. А.Я. Лысенко М., Медицина; 1983. с. 207—34.
9. Трихлеб В.И., Городецкий М.М., Курпита В.И., Сморгунова В.Ф. Филяриоз — редкий гельминтоз в Украине. Сучасні інфекції 2000;4:100—4.
10. Merrill J.R., Otis J., Logan W.D., Davis M.B. The dog Heartworm (*Dirofilaria immitis*) in man. An epidemic Pending or in progress. JAMA 1980; 243(10):1066—8.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ VEGFR-2 В ОПУХОЛЯХ И СЫВОРОТКАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.А. Ким¹, А.М. Платова², И.В. Высоцкая¹,
Е.С. Герштейн², В.П. Лetyагин², Н.Е. Кушлинский², Е.Е. Миронова²

¹ММА им. И.М. Сеченова; ²НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE VEGFR-2 IN THE TUMORS AND BLOOD SERA OF THE BREAST CANCER PATIENTS

E.A. Kim¹, A.M. Platova², I.V. Visotzkaya¹, E.S. Gershteyn², V.P. Letyagin², N.E. Kushlinskiy², E.E. Mironova²

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ²Scientific and Research Institute of Clinical Oncology
of N.N. Blokhin Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences

The analysis of the changes of the content of the angiogenic factor VEGFR-2 in the cytosol of the tumor and blood sera of the 30 breast cancer patients determined by immunoenzyme method during neoadjuvant therapy is given. Likewise the correlation of this index with the main clinicomorphological characteristics of the disease is assessed. The obtained results suggest on the possibility of the use of VEGFR-2 as the one of the diagnostic markers of the breast cancer. The index dynamics didn't depend on the given therapy type but nonetheless the correlation of the VEGFR-2 content in the residual tumor after preoperative therapy with the grade of the treatment pathomorphosis is determined.

Патологический ангиогенез является неотъемлемой частью опухолевого процесса, так как обеспечивает растущую опухоль кислородом и питательными веществами [1, 2]. Основным регулятором ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов VEGF, обладающий специфическим митогенным действием в отношении эндотелия сосудов [3, 4]. В большинстве научных публикаций, посвященных неоангиогенезу при раке молочной железы (РМЖ), определено неблагоприятное прогностическое значение гиперэкспрессии VEGF в опухоли [5–8], а также как фактора, предсказывающего вероятную резистентность к традиционным видам лекарственного и лучевого лечения [9].

Свои ангиогенные эффекты VEGF реализует через специфические тирозинкиназные рецепторы, расположенные на поверхности эндотелиальных клеток, — VEGFR-1 (flt-1) и VEGFR-2 (flt-1/KDR) [10–12]. Установлено, что на эндотелиальных клетках преимущественно экспрессируется рецептор VEGFR-2 и, по-видимому, VEGF осуществляет свои биологические эффекты через связывание именно с этим рецептором [13, 14].

По данным литературы, исследований, посвященных оценке клинического значения рецепторов VEGF, экспрессия которых обнаруживается в опухолевой ткани, немного, а результатов о соотношении уровня растворимых VEGFR-1 и VEGFR-2 в сыворотке крови с клинико-морфологическими особенностями РМЖ практически не представлено. Однако перспективность изучения этого направления несомненна. Так, показано, что уровни VEGF, рецепторов VEGFR-1, VEGFR-2 и антиапоптозного белка Bcl-2 были достоверно выше в ткани РМЖ по сравнению с окружающими гистологически неизменными

тканями. При этом экспрессия VEGF и VEGFR-2 существенно увеличивалась в отрицательных по рецепторам прогестерона опухолях [15].

В другой работе авторы выявили, что у пациентов с положительным рецепторным статусом и низкой экспрессией VEGFR-2 в опухоли адъювантная гормонотерапия тамоксифеном достоверно увеличивала продолжительность безрецидивной выживаемости, и наоборот, лечение тамоксифеном не имело длительного эффекта у больных пременопаузального возраста с высоким уровнем VEGFR-2 в опухоли [16].

Рецепторы VEGF (в частности, VEGFR-2) могут быть перспективной мишенью для современной таргетной терапии, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения экспрессии этих факторов у больных РМЖ [1, 10].

Цель нашего исследования — определить возможную взаимосвязь содержания VEGFR-2 в опухоли и сыворотке крови больных РМЖ с основными клинико-морфологическими критериями заболевания, а также проанализировать изменения показателей VEGFR-2 на фоне неоадъювантной терапии.

Материалы и методы

В исследование включены 30 больных местно-распространенным РМЖ в возрасте от 23 до 69 лет (медиана — 49,5 года), проходивших обследование и лечение в клиниках ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2005–2006 гг. Менструальная функция была сохранена у 10 (33,3%) женщин, 7 (23,3%) пациенток находились в состоянии перименопаузы и у 13 (43,3%) была постменопауза. Распределение больных в зависимости от стадии заболевания (Классификация злокачественных опухолей по системе TNM, Методические рекомендации 2002 г., 6-е изд.) представлено на рис. 1.

В большинстве гистологических препаратов — 23 (76,7%) наблюдения — выявлен инфильтративный протоковый рак (ПИР), в 3 (10%) образцах — инфильтративный дольковый рак (ДИР). ПИР с преобладанием внутрипротокового компонента обнаружен у 3 (10%) больных и у 1 пациентки выявлена смешанная форма РМЖ. Всем пациенткам проводилась неoadъювантная терапия: в 1-й группе 10 больных получили 2 курса предоперационной полихимиотерапии по схеме FAC, во 2-ю группу вошли 10 больных, которым проводилась сочетанная химиолучевая терапия (химиотерапия по схеме FAC+лучевая терапия РОД 3 Гр, СОД 28—40 изогр), остальные 10 пациенток, составившие 3-ю группу, получили только лучевую терапию на область молочной железы и зоны регионарного метастазирования средними фракциями РОД 3 Гр × 10—11 фракций до СОД 28—40 Гр по изоэффекту. В зависимости от достигнутого эффекта выполнены оперативные вмешательства в объеме: радикальной резекции — у 13 (43,3%) больных местнораспространенным РМЖ, радикальной мастэктомии с сохранением грудных мышц — у 17 (56,7%) пациенток. По данным гистологического исследования, в операционном материале чаще всего обнаруживались признаки лечебного патоморфоза II степени — 10 (33,3%) пациенток, III степени — 9 (30%) больных, IV степени — 5 (16,7%). В 6 (20%) наблюдениях определены изменения, соответствующие 0—I степени патоморфоза. Оценены также основные клинко-морфологические факторы прогноза РМЖ: размер опухолевого узла, степень злокачественности, количество пораженных регионарных лимфатических узлов, статус рецепторов к эстрогенам и прогестерону в опухоли, экспрессия Her-2, наличие раковых эмболов в лимфатических и кровеносных сосудах по периферии опухоли.

До начала неoadъювантного лечения всем больным проводилось определение уровня VEGFR-2 в сыворотках крови и лизатах опухоли, полученной в результате трепанобиопсии. Динамика содержания рецептора оценена в опухоли в результате исследования операционного материала, в сыворотке крови больных — через 3—6 нед после хирургического лечения. Содержание VEGFR-2 в цитозолях и сыворотке крови определяли с помощью набора «Quantikine® Human VEGFR2 Immunoassay» (R&D systems, США) для прямого иммуноферментного анализа.

Достоверность отличия средних значений оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Корреляционные зависимости определяли с помощью теста корреляции рангов Спирмана. При сравнении и анализе взаимосвязи показателей использовали непараметрические тесты: U-критерий Манна — Уитни, медианный тест, критерий Вальда — Вольфовица. Во всех случаях различия считали статисти-

чески достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере с помощью программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc).

Результаты исследования

Мы обнаружили VEGFR-2 во всех полученных образцах опухоли и сыворотках крови до начала специфического лечения. Содержание VEGFR-2 в крови составляло от 7,9 до 17,8 нг/мг (медиана — 10,5 нг/мг). В образцах опухоли значения VEGFR-2 находились в пределах от 8,4 до 606,4 пг/мг белка (медиана — 165,2 пг/мг белка). Оценивая соотношение рецептора в двух исследуемых субстратах, мы не выявили достоверной корреляционной связи между содержанием VEGFR-2 в ткани и его сывороточной концентрацией ($R=0,12$, $p=0,57$).

Анализ полученных данных до начала специфического лечения в зависимости от основных клинко-морфологических характеристик РМЖ представлен в табл. 1. Значимых взаимосвязей содержания рецептора VEGFR-2 в сыворотке крови с возрастом, состоянием менструальной функции пациенток, распространенностью процесса и рецепторным статусом опухоли не обнаружено. Тем не менее отмечено достоверное увеличение медианных значений растворимого VEGFR-2 у больных с гиперэкспрессией Her-2 ($p=0,04$).

Оценка опухолевой экспрессии изучаемого рецептора выявила более интересные наблюдения. Содержание VEGFR-2 в опухоли было ниже у женщин в постменопаузе и у пациенток старше 55 лет по сравнению с молодыми больными с сохраненной менструально-овариальной функцией. Однако эти различия не были достоверны.

Также нами не найдено значимой зависимости содержания VEGFR-2 в опухоли от ее размера, гистологического типа и степени злокачественности, но выделена тенденция положительной зависимости концентрации VEGFR-2 от стадии заболевания: медианные значения показателя превалировали в цитозолях РМЖ у больных с IIb стадией по сравнению с группой больных со IIa стадией. Возможно, это свидетельствует о необходимости в исследуемом факторе на стадии максимального местного роста РМЖ и постепенной утрате его значения в первичной опухоли на стадии метастазирования.

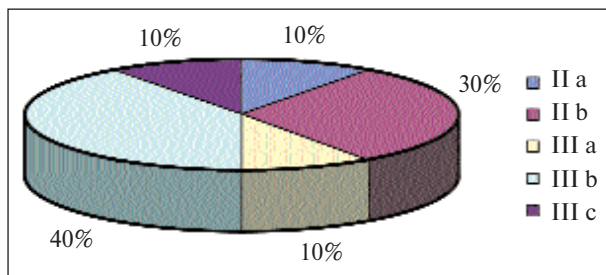


Рис. 1. Распределение больных по стадиям РМЖ

Рецепторный статус опухоли не оказывал значимого влияния на тканевую экспрессию VEGFR-2. Проведенный анализ взаимосвязи содержания рецептора в ткани РМЖ с такими прогностически неблагоприятными факторами, как гиперэкспрессия Her-2 и наличие раковых эмболов в лимфатических и кровеносных сосудах по периферии опухоли, показал, что экспрессия VEGFR-2 имеет определенное клиническое значение: его ци-

тозольная концентрация достоверно выше в опухолях с наличием раковых эмболов по периферии ($p=0,01$) и гиперэкспрессией белка Her-2 ($p=0,03$).

На следующем этапе нашего исследования мы оценили влияние предоперационной терапии на содержание VEGFR-2 в сыворотке крови и опухоли.

В сыворотке крови уровень VEGFR-2 уменьшился у 12 больных на 0,1—4,8 нг/мл (медиана — 1,4 нг/мл), из них 50% наблюдений сделано в группе

пациенток, получавших только лучевую терапию. Увеличение показателей VEGFR-2 чаще всего наблюдали в группе больных, которым проведена химиолучевая терапия — 38% случаев, диапазон значений — от 1,0 до 42,5%, медиана составила 8,7% (рис. 2).

Определена положительная корреляция между исходными значениями VEGFR-2 в сыворотке крови и его показателями после проведения специфического лечения ($R=0,45$, $p=0,024$).

Клиническая стадия заболевания, экспрессия Her-2, степень лечебного патоморфоза в остаточной опухоли не оказывали значимого влияния на динамику содержания растворимого VEGFR-2.

В результате анализа изменений VEGFR-2 в сыворотке крови в зависимости от рецепторного статуса опухоли получены следующие данные: концентрация этого показателя после неoadъювантной терапии, как правило, увеличивалась у больных с положительным по рецепторам прогестерона РМЖ (медиана — 1,5 нг/мл), в то время как в группе рецептороотрицательных опухолей VEGFR-2 чаще снижался после лечения (медиана — 0,4 нг/мл, $p=0,018$). Анализируя влияние эстрогенового статуса опухоли, можно сделать вывод, что медианные показатели изменений содержания сывороточного VEGFR-2 оказались практически одинаковыми в обеих группах.

Наличие раковых эмболов в просветах лимфатических и кровеносных сосудов приводило к возрастанию уровня VEGFR-2 в сыворотке крови (медиана — 1,4 нг/мл), в то время как

Таблица 1. Содержание VEGFR-2 в цитозолях опухолей и сыворотке крови больных РМЖ в зависимости от клинико-морфологических характеристик заболевания

Характеристика	число больных, n	VEGFR-2 в сыворотке крови, нг/мл	в опухоли, нг/мг белка
Возраст			
моложе 40 лет	5	11,2 (8,7—12,4)	161 (141—208,2)
40—55 лет	17	10,5 (9,9—12,1)	202,9 (142—277,8)
старше 55 лет	8	10,2 (9,0—11,7)	156,4 (103,4—165)
p		Н/д	Н/д
Менопаузный статус			
сохр. менстру. функция	10	11,8 (9,1—13,8)	208,9 (146,7—247)
перименопауза	7	11,0 (10—11,8)	165,1 (104,8—202,9)
менопауза	13	10,0 (9,7—10,4)	153,1 (89,2—240,3)
p		Н/д	Н/д
Стадия			
IIa	3	11,0 (10,6—11,3)	163 (156,4—183,6)
IIb	9	10,5 (9,1—12,8)	161 (141—202,9)
IIIa	3	10,3 (9,8—10,4)	209,7 (203—294,4)
IIIb	12	11,5 (9,0—12,2)	184 (103,4—233,5)
IIIc	3	10,7 (10,4—11,4)	153 (89,3—379,8)
p		Н/д	Н/д
Размер опухоли			
T2	15	10,3 (9,3—11,7)	165,2 (145,9—207)
T4	15	11,4 (9,8—12,2)	165,1 (102—240,1)
p		Н/д	Н/д
Метастазы в лимфатич. узлы			
N0	4	11,6 (10,9—11,7)	156,4 (120—173,3)
N1	11	9,4 (8,8—12,1)	161 (92,3—205,6)
N2	12	10,9 (9,9—12,2)	206,3 (157,5—278,3)
N3	3	10,7 (10,4—11,4)	153,1 (89,3—379,8)
p		Н/д	Н/д
Статус Her-2			
0—2+	19	10,3 (9,0—11,5)	165,2 (145,9—208,9)
2/3P3+	7	12,2 (11,1—12,9)	204,3 (36,4—327,7)
p	5	0,04*	0,03**
Раковые эмболы			
есть	12	10,9 (9,9—12)	183,6 (132—258,3)
нет	18	10,5 (9,0—11,7)	165,2 (136,6—208)
p		—	0,01**
Статус РЭ			
+	13	11,7 (9,9—12,8)	163 (43,7—204,3)
—	17	10,3 (9,4—11,1)	197 (141—277,8)
p		Н/д	Н/д
Статус РП			
+	9	10,7 (9,3—11,5)	202,9 (150—208,2)
—	21	10,4 (9,5—12,3)	163 (104,8—226,8)
p		Н/д	Н/д

Примечание. p — уровень достоверности. Н/д — различия недостоверны.

* Тест Манна — Уитни, ** тест Вальда — Вольфовица.

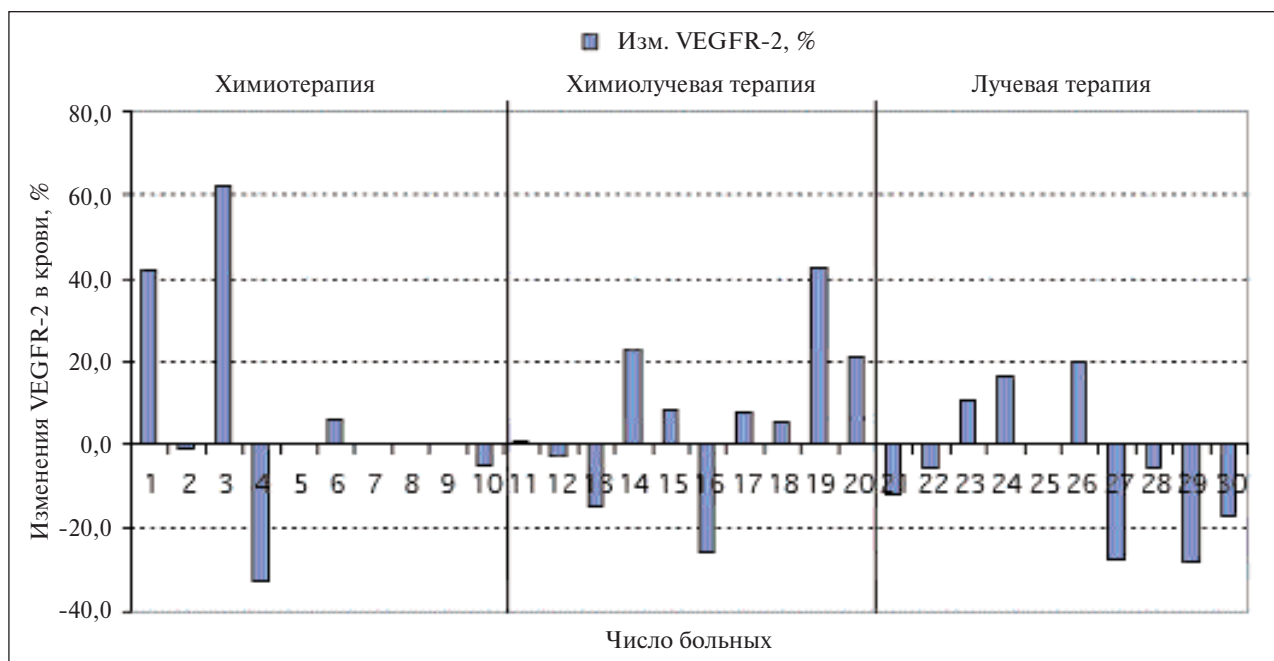


Рис. 2. Изменение содержания VEGFR-2 в сыворотках крови больных РМЖ в зависимости от вида предоперационного лечения

в 60% наблюдений отсутствия эмболов исследуемый фактор достоверно снижался после проведения специфической терапии (медиана — 0,5 нг/мл, $p=0,02$).

Особый интерес в нашей работе был уделен оценке влияния предоперационной терапии на содержание рецептора VEGFR-2 в опухоли, а также сопоставлению полученных данных с эффектом лечения. VEGFR-2 снизился в 14% наблюдений (2—81%, медиана — 23%). У остальных пациентов содержание ангиогенного фактора, напротив, увеличилось, однако эти изменения не были достовер-

ны. Показатели динамики экспрессии VEGFR-2 достоверно положительно коррелировали с его исходными значениями: т.е. чем выше была изначально концентрация VEGFR-2 в опухоли, тем в большей степени она снижалась после неoadъювантной терапии ($R=-0,79$, $p<0,05$). Динамика опухолевой экспрессии VEGFR-2 после проведения предоперационного лечения была направлена как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения во всех 3 группах больных, причем степень этих изменений в целом была незначительна (рис. 3).

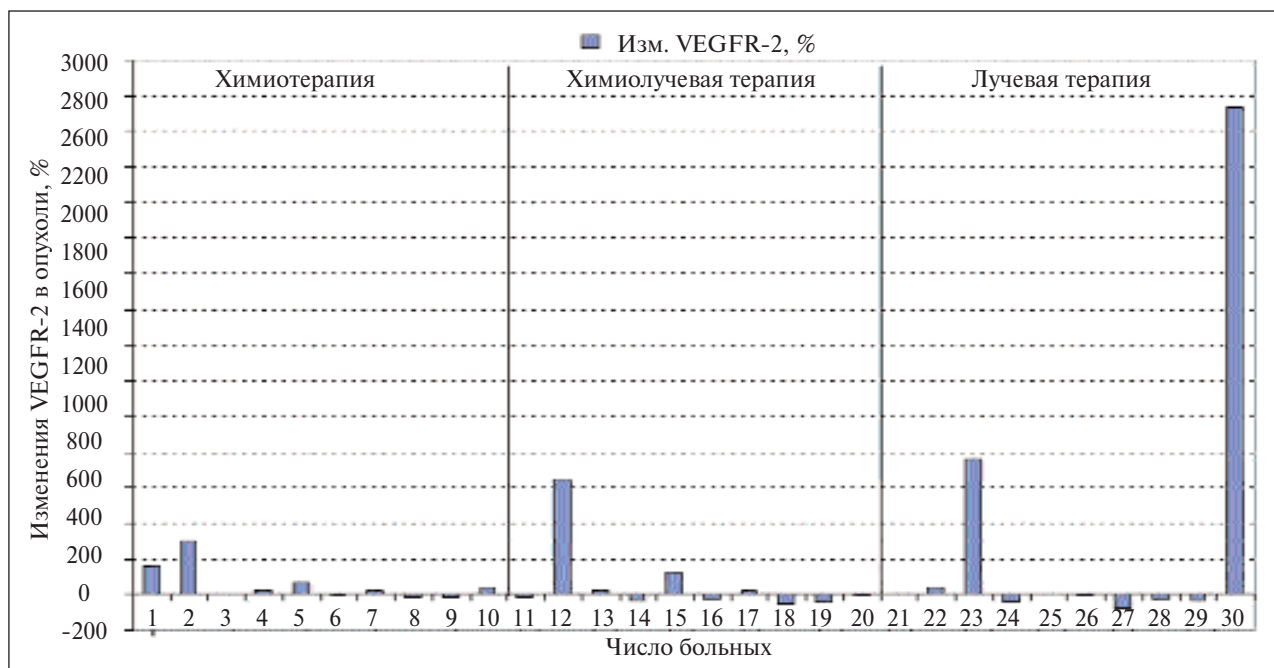


Рис. 3. Изменение содержания VEGFR-2 в цитозолях опухолей больных РМЖ в зависимости от вида предоперационного лечения

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

Лечебный патоморфоз, стадия	Число больных, n	VEGFR-2, пг/мг M±m	медиана квартили
0—I	6	240,6±130,1	203,9* 161,4—268,3
II	10	155,1±44,6	154,9 131,5—183,0
III	9	245,4±73,6	249,4 200,3—295,3
IV	5	165,2±37,7	170,0 131,6—191,7

* $p=0,04$ (критерий Крускала — Уоллиса).

Возраст больных не влиял на изменение уровня VEGFR-2 в ткани опухоли в процессе неоадъювантной терапии, но определилась достоверная взаимосвязь динамики VEGFR-2 с менструальным статусом: концентрация VEGFR-2 в опухоли оставалась высокой у больных с сохранной менструальной функцией (медиана — 201,9 пг/мг белка) по сравнению с группой пациенток, находящихся в перименопаузе (медиана — 131,6 пг/мг белка, $p=0,01$).

У больных с множественными метастазами в регионарные лимфоузлы (N3) уровень VEGFR-2 в опухоли оказался достоверно выше после проводимого лечения, чем у больных РМЖ без поражения регионарных лимфоузлов (N0) — $p=0,03$. В то же время в группе пациентов с опухолями, отрица-

тельными и по рецепторам эстрогенов, и по рецепторам прогестерона, также достоверно чаще происходило снижение уровня VEGFR-2 на фоне терапии по сравнению с рецептороположительными опухолями ($p<0,05$).

Определена четкая зависимость тканевой экспрессии VEGFR-2 от эффекта проведенной терапии, установленного при гистологическом исследовании операционного материала (табл. 2): чем более выражены изменения (IV степень лечебного патоморфоза), тем меньше был

уровень VEGFR-2 в остаточной опухоли ($p<0,05$).

В целом, наше исследование выявило отсутствие достоверной корреляции между показателями VEGFR-2 в сыворотках крови и цитозолях опухоли. Опухолевая экспрессия VEGFR-2 была взаимосвязана с такими неблагоприятными факторами, как гиперэкспрессия Her-2 и наличие раковых эмболов по периферии опухоли, и, следовательно, обладала прогностической значимостью. Предоперационная терапия влияла на уровни VEGFR-2 в обоих исследуемых субстратах, однако направление и степень изменений не зависели от вида лечения. В то же время определена значимая взаимосвязь концентраций изучаемого ангиогенного фактора в опухолевой ткани с выраженностью лечебного патоморфоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Биологические маркеры рака молочной железы: методологические аспекты и клинические рекомендации. Маммология 2005;(1):65—70.
2. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. Nat Med 1995;1:27—31.
3. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Роль фактора роста эндотелия сосудов при раке молочной железы. Бюлл экп биол мед 2002;133(6):604—12.
4. Ferrara N. The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis. EXS 2005;94:209—31.
5. Gasparini G. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer. Oncologist 2000;5 (Suppl. 1):37—44.
6. Linderholm B.K., Lindh B., Beckman L. et al. Prognostic correlation of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in 1307 primary breast cancers. Clin Breast Cancer 2003;4(5):340—7.
7. Relf M., LeJeune S., Scott P.A. et al. Expression of the angiogenic factors vascular endothelial cell growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor beta-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placenta growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis. Cancer Res 1997;57(5):963—9.
8. Toi M., Inada K., Suzuki H. et al. Tumor angiogenesis in breast cancer: its importance as a prognostic indicator and the association with vascular endothelial growth factor expression. Breast Cancer Res Treat 1995;36(2):193—204.
9. Foekens J.A., Peters H.A. et al. High tumor levels of vascular endothelial growth factor predict poor response to systemic therapy in advanced breast cancer. Cancer Res 2002;61(14):5407—14.
10. Жукова Л.Г., Жуков Н.В., Личиницер М.Р. Экспрессия рецепторов VEGF FLT-1 и FLK-1 на опухолевых клетках — новый фактор прогноза при местно-распространенном раке молочной железы. Бюлл экп биол мед 2003;135(5):478—81.
11. Devries C., Escobedo J.A., Ueno H. et al. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. Science 1992;255:989—91.
12. Speirs V., Atkin S.L. Production of VEGF and expression of the VEGF receptors Flt-1 and KDR in primary cultures of epithelial and stromal cells derived from breast tumours. Br J Cancer 1999;80(5—6):898—903.
13. Shibuya M., Ito N., Claesson-Welsh L. Structure and function of vascular endothelial growth factor receptor-1 and -2. Curr Top Microbiol Immunol 1999;237:59—83.
14. Terman B.I., Vermazen M.D., Carrion M.E. et al. Identification of the KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor. Biochem Biophys Res Commun 1992;34:1578—86.
15. Щербаков А.М., Герштейн Е.С., Анурова О.А., Кушлинский Н.Е. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы первого и второго типа при раке молочной железы. Вопр онкол 2005;51(3):317—21.
16. Ryden L., Jirstrom K., Bendahl P.O. et al. Tumor-specific expression of vascular endothelial growth factor receptor-2 but not vascular endothelial growth factor or human epidermal growth factor receptor-2 is associated with impaired response to adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer. J Clin Oncol 2005;23(21):4695—704.



РОЛЬ ФУЛВЕСТРАНТА В ЭНДОКРИННОЙ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

J.F.R. Robertson, S.E. Come, S.E. Jones, L. Beex, M. Kaufmann,
A. Makris, J.W.R. Nortier, K. Possinger, L.-E. Rutqvist

Источник: Европейский журнал рака 2005; 41: 346—56.

ENDOCRINE TREATMENT OPTIONS FOR ADVANCED BREAST CANCER — THE ROLE OF FULVESTRANT

J.F.R. Robertson, S.E. Come, S.E. Jones, L. Beex, M. Kaufmann, A. Makris, J.W.R. Nortier, K. Possinger, L.-E. Rutqvist

Unit of Surgery, Nottingham City Hospital, Hucknall Road, Nottingham NG5 1PB, UK; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA; Charles A. Sammons Cancer Center, Dallas, TX, USA; University Medical Centre Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands; Goethe University, Frankfurt, Germany; Academic Oncology Unit, Mount Vernon Hospital, Middlesex, UK; Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; Humboldt University Berlin, Berlin, Germany; Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

For many years, tamoxifen has been the „gold standard“ amongst anti-oestrogen therapies for breast cancer. However, the selective aromatase inhibitors (AIs), anastrozole, letrozole and exemestane, have demonstrated advantages over tamoxifen as first-line treatments for advanced disease. Anastrozole is also more effective as an adjuvant treatment in early, operable breast cancer and is being increasingly used in the adjuvant setting. Generally, the selective oestrogen receptor modulators (SERMs), such as toremifene, droloxifene, idoxifene, raloxifene, and arzoxifene, show minimal activity in tamoxifen-resistant disease and show no superiority over tamoxifen as first-line treatments. In addition to these agents, other treatment options for advanced disease include high-dose oestrogens and progestins. Response rates for high-dose oestrogens and tamoxifen are similar, but the use of oestrogens is limited by their toxicity profile. Consequently, there is a need for new endocrine treatment options for breast cancer, particularly for use in disease that is resistant to tamoxifen or AIs. Fulvestrant (Faslodex) is a new type of steroidal oestrogen receptor (ER) antagonist that downregulates cellular levels of the ER and progesterone receptor and has no agonist activity. This paper reviews the key efficacy and tolerability data for fulvestrant in postmenopausal women in the context of other endocrine therapies and explores the potential role of fulvestrant within the sequencing of endocrine therapies for advanced breast cancer.

Фулвестрант (фазлодекс) — антагонист стероидных рецепторов к эстрогену (ЭР) нового типа, не обладающий свойствами агониста, снижающий уровни клеточных ЭР и рецепторов к прогестерону (ПР). В статье представлены ключевые данные об эффективности и переносимости фулвестранта у пациенток в постменопаузе в соотношении с другими видами эндокринной терапии и роль фулвестранта в последовательности схем терапии распространенного рака молочной железы (РМЖ).

Селективные модуляторы ЭР, эстрогены и антагонисты ЭР

Тамоксифен — нестероидное производное трифенилэтилена. С 1970-х г. он считался золотым стандартом среди селективных модуляторов РЭ (SERM). В ткани молочной железы тамоксифен действует как антагонист эстрогена, однако в костной ткани и эндометрии — как его агонист. Это снижает неблагоприятное влияние депривации эстрогена на минеральную плотность костной ткани и уровень холестерина в сыворотке крови [1, 2], но повышает риск рака эндометрия и тромбоэмболических осложнений [3]. Показано преимущество селективных ингибиторов ароматаз — ИА (анастрозол [4, 5], летрозол [6, 7] и экземестан [8]) перед тамоксифеном в качестве препаратов первой линии в терапии распространенного РМЖ. Однако обзор этих данных не входит в задачи настоящей статьи.

В отличие от последующего нового поколения антиэстрогенов, которые в той или иной мере аналогичны тамоксифену, фулвестрант имеет сте-

роидную структуру, напоминающую эстрадиол, и представляет собой новый антагонист ЭР без свойств агониста.

Эффективность препаратов по сравнению с тамоксифеном и при тамоксифенрезистентных опухолях

Селективные модуляторы РЭ. В ряде исследований подтверждена эффективность препаратов, близких по структуре к тамоксифену (торемифен, дролоксифен, идоксифен) [9—14], но ни один из них не продемонстрировал преимущества в преодолении тамоксифенрезистентности опухоли [15—24].

Эстрогены (диэтилстильбэстрол, этинилэстрадиол), которые в настоящее время не являются препаратами выбора, *продолжают изучаться, но уже в высоких дозах* [26] и позволяют получить ответ на терапию даже у пациенток, ранее активно лечившихся эндокринными препаратами [27]. В то же время применение эстрогенов ограничено в связи с их токсичностью.

Фулвестрант — новый антагонист эстрогена, снижающий уровень клеточных ЭР

Основой для клинических исследований фулвестранта послужили результаты доклинических исследований, в которых было установлено, что он может быть эффективен при тамоксифенрезистентных опухолях [28—30]. Механизм действия фулвестранта основан на конкурентном связывании с ЭР. Препарат обладает более высоким сродством к ЭР, чем тамоксифен [31]. Фулвестрант сни-

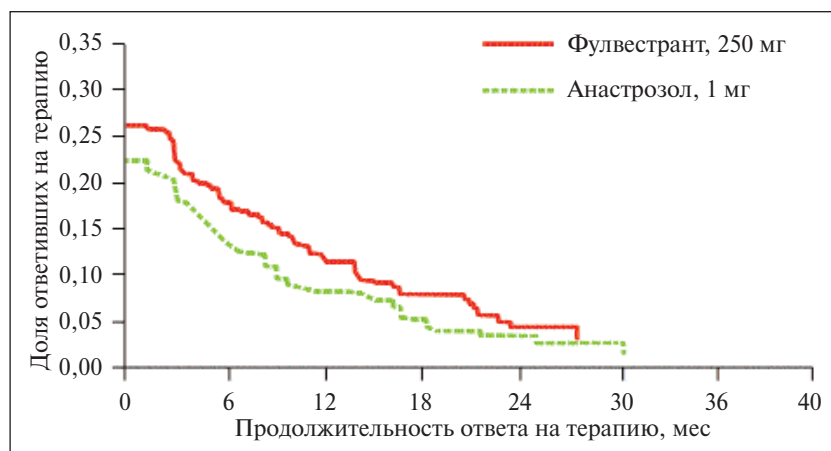


Рис. 1. Кривые Каплана — Майера, оценивающие ПОТ от начала ответа до прогрессирования заболевания (объединенный анализ данных всех рандомизированных пациенток, включенных в исследования 3-й фазы)

жает уровень ЭР и уменьшает ЭР-опосредованную сигнализацию, что приводит к уменьшению активности ПР и индекса клеточного перерождения и пролиферации как в эксперименте *in vitro* [32–35], так и в клинических исследованиях [36, 37].

У пациенток в постменопаузе с первичным РМЖ изучали влияние трех различных доз фулвестранта и одной дозы тамоксифена на уровень клеточных ЭР, ПР и Ki67. Пациентки получали или однократную внутримышечную инъекцию фулвестранта в дозе 50, 125 или 250 мг или тамоксифен 20 мг внутрь ежедневно в течение 14–21 дня до хирургического лечения. По сравнению с плацебо получено дозозависимое статистически значимое снижение уровня ЭР и ПР в группе фулвестранта, а в дозе 250 мг — по сравнению с тамоксифеном. Также отмечалось значительное уменьшение индекса Ki67 [36]. Напротив, терапия тамоксифеном приводила к значимому повышению уровня ПР по сравнению с плацебо, вероятно, вследствие его конкуренции с эстрогеном.

Клиническая эффективность

Фулвестрант по сравнению с анастрозолом. В исследованиях 0020 (Европа, Южная Африка, Австралия) и 0021 (Северная Америка) принимали участие пациентки с гормонопозитивным метастатическим РМЖ после неудачной терапии тамо-

ксифеном. Все больные были рандомизированы в группы фулвестранта в дозе 250 мг в виде ежемесячной внутримышечной инъекции или анастрозола 1 мг внутрь. Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания или отказа от лечения.

Два исследования 3-й фазы были спланированы так, чтобы можно было проанализировать полученные данные как по отдельности, так и после их объединения. Объединенный анализ данных всех пациенток, включенных в оба исследования 3-й фазы с применением второй линии терапии, продемонстриро-

вал значимое увеличение медианы времени продолжительности ответа (ВПО) на терапию на 30% у пациенток в группе фулвестранта (отношение средних ВПО 1,30; 95% ДИ — 1,13–1,50; $p < 0,01$; рис. 1) [40]. Фулвестрант оказался столь же эффективным, как анастрозол, по всем изученным показателям (табл. 1) [38].

Ретроспективный анализ объединенных данных показал, что фулвестрант оказался более эффективен у пациентов с висцеральными метастазами. Медианы продолжительности ответа составили 17,5 мес в группе фулвестранта и 11,7 мес в группе анастрозола. Показательным является то, что в подгруппе пациенток с метастазами во внутренние органы 7 (10%) из 69 пациенток, получавших фулвестрант, достигли ПО по сравнению с 1 (1%) из 86 пациенток в группе анастрозола [41].

Данные этих двух исследований еще раз доказали, что фулвестрант был по меньшей мере столь же эффективен, как анастрозол. В дополнение к этому результаты ретроспективного анализа, оценивающего объединенные данные анкетного опроса, показали, что пациентки могут сохранить чувствительность к другим эндокринным агентам (анастрозол, летрозол, мегестрола ацетат) после получения второй линии терапии фулвестрантом (табл. 2) [42].

Таблица 1. Сравнение эффективности и переносимости фулвестранта и анастрозола

Показатель	Исследование					
	фулвестрант	0021 (n=400) анастрозол	p	фулвестрант	0020 (n=451) анастрозол	p
Время до прогрессирования, мес	5,4	3,4	0,43	5,5	5,1	0,84
Объективный ответ (ОО), %	17,5	17,5		20,7	15,7	0,20
Время продолжительности ответа (ВПО), мес	19	10,8	<0,01	15,0	14,5	0,01
Клиническая эффективность (КЭ): ПЭ+ЧЭ+ стабилизация ≥24, %	42,2	36,1	44,6	45,0		

Фулвестрант по сравнению с тамоксифеном. В одном из исследований сравнивали фулвестрант и тамоксифен в качестве терапии первой линии у женщин в постменопаузе с распространенным РМЖ. При этом медиана времени до прогрессирования составила 6,8 мес в группе фулвестранта и 8,3 мес в группе тамоксифена, но не достигла статистической разницы ($p=0,088$). При этом большее число пациенток, получавших фулвестрант, достигли КЭ (62,0% по сравнению с 54,3%; $p=0,03$) [43].

Последующий анализ ответа на терапию с оценкой изменения экспрессии гормональных рецепторов показал, что в подгруппе пациенток с опухолями, имеющими как ЭР, так и ПР, ОО достигли 44,3% получавших фулвестрант и 29,8% получавших тамоксифен ($p=0,02$) [43]. Однако данные были получены ретроспективно, поэтому требуется дальнейшее подтверждение полученных результатов. Кроме того, пациентки, которые отвечали на терапию первой линии фулвестрантом, могут сохранить чувствительность к последующей эндокринной терапии различными препаратами, включая анастрозол, летрозол, фадрозол, тамоксифен и мегестрола ацетат (см. табл. 2) [44]. Таким образом, применение фулвестранта само по себе не приводит к окончательной утрате чувствительности опухоли к гормональным препаратам.

Переносимость

Оценка переносимости в сравнительном исследовании фулвестранта и анастрозола продемонстрировала, что лишь немногие пациентки в каждой группе досрочно прекращали лечение из-за нежелательных явлений (НЯ) (0,9 и 1,2% пациенток, получавших фулвестрант и анастрозол соответственно). В целом частота и степень выраженности реакций (как правило, слабая или умеренная) была

сходной. Наиболее частыми НЯ в обеих группах были приливы, тошнота, астения, боль, головная боль и фарингит [38, 39]. Оценка НЯ в месте инъекции была зарегистрирована у 86 (4,6%) из 1879 пациенток, получающих фулвестрант, и у 71 (4,4%) из 1624 пациенток в группе плацебо, т.е. это НЯ вызвано фактом самой инъекции [38, 45].

В сравнительном исследовании фулвестранта и тамоксифена оба препарата хорошо переносились. Статистически значимых различий во встречаемости заранее предусмотренных НЯ (желудочно-кишечные расстройства, приливы, вагинит и тромбоземболия) не выявлено. Однако частота приливов оказалась ниже в группе фулвестранта, чем в группе тамоксифена, различие приблизилось к границе статистической значимости (17,7% по сравнению с 24,7%; $p=0,0501$) [43].

Фулвестрант: опыт применения в США

В апреле 2002 г. Управление США по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA) одобрило фулвестрант для использования в лечении метастатического РМЖ с наличием рецепторов к стероидным гормонам у пациенток в постменопаузе с прогрессированием заболевания после терапии антиэстрогенами. Фулвестрант все чаще используют в качестве препарата второй линии терапии, хотя его по-прежнему назначают при прогрессировании заболевания после терапии тамоксифеном и ИА.

Опыт американских врачей, участвовавших в исследовании 3-й фазы, в котором сравнивали фулвестрант и анастрозол, совпадает с результатами анализа по времени продолжительности ответа, согласно которым в группе фулвестранта этот показатель был на 30% больше, чем в группе анастрозола [40]. Один из исследователей наблюдал 27 пациенток, включенных в 3-ю фазу исследования,

Таблица 2. Ответ на последующую терапию у пациенток, у которых была достигнута КЭ при лечении фулвестрантом

Терапия	ПО	НО	Число пациенток СЗ ≥ 24 нед	ПЗ	Всего
Пациентки, у которых КЭ была достигнута при терапии первой линии с использованием фулвестранта					
Анастрозол	1	0	8	7	16
Летрозол	0	1	0	4	5
Фадрозол	0	0	1	0	1
Тамоксифен	0	1	7	2	10
Мегестрола ацетат	0	0	1	0	1
Медроксипрогестерона ацетат	0	0	0	2	2
Пациентки, у которых КЭ была достигнута при терапии второй линии с использованием фулвестранта					
Анастрозол	0	1	13	23	37
Летрозол	0	2	3	3	8
Форместан	0	0	0	1	1
Мегестрола ацетат	0	1	5	2	8

Примечание. ПЗ — прогрессирование заболевания.

у которых ВПО составила более 3 лет (у 2 — более 4 лет). У 4 из этих пациенток развился рецидив, и после окончания слепого исследования оказалось, что все они получали фулвестрант. Пятая пациентка продолжает участие в двойном слепом исследовании (S. Jones, данные не приведены). Другой исследователь наблюдал 16 пациенток, включенных в это же исследование; у 4 (25%) из них длительность КЭ составила 20—44 мес. После окончания слепого исследования выяснилось, что 3 из них получали фулвестрант (S. Come, данные получены в ходе личного контакта; табл. 3). Эти данные свидетельствуют о том, что, вероятно, у части пациенток терапия фулвестрантом приводит к особенно значимому удлинению ВПО. Кроме того, личный опыт врачей показал, что внутримышечное введение препарата у некоторых пациенток может быть более эффективным по сравнению с приемом препарата внутрь, особенно в случае низкой приверженности к лечению.

Последовательность назначения схем эндокринной терапии

Эндокринное лечение может продолжаться, пока опухоль остается чувствительной к гормонам (т.е. в ходе гормональной терапии достигается КЭ). Химиотерапия должна начинаться, когда появляется резистентность к гормональным препаратам. На протяжении последних 20 лет препаратом, используемым в качестве первой линии терапии или адъювантной эндокринной терапии распространенного РМЖ, был тамоксифен. Однако в настоящее время при этом варианте заболевания обычно используются нестероидные ИА, согласно

недавно опубликованным положительным результатам исследования АТАС. [47].

Предложено два варианта лечения после применения тамоксифена или анастрозола в качестве адъювантного препарата или терапии первой линии (рис. 2 а и 2 б). Эти схемы основаны на данных рандомизированных клинических исследований и нерандомизированных исследований, а также на личном опыте авторов.

При рецидиве или прогрессировании заболевания при терапии тамоксифеном (см. рис. 2, а), учитывая сопоставимость фулвестранта и анастрозола у таких пациенток [38, 39], но более длительное ВПО при лечении фулвестрантом, предпочтение можно отдавать в пользу фулвестранта [40]. Несмотря на эти данные, накопленный к настоящему времени клинический опыт применения ИА свидетельствует о том, что эти препараты являются наиболее удобным вариантом терапии для многих врачей.

После терапии фулвестрантом пациенты могут сохранять чувствительность к тамоксифену и нестероидным ИА [42, 44]. Фулвестрант или экземестан (стероидный ИА) может применяться после второй линии терапии нестероидными ИА [48]. Однако больше данных накоплено в пользу обратной последовательности фулвестрант → ИА. Для выбора оптимальной последовательности схем терапии необходимо исследование 3-й фазы.

Экземестан обладает лучшей эффективностью и переносимостью, чем мегестрола ацетат, в том числе у пациенток с распространенным РМЖ, предварительно получавших нестероидные

ИА — аминоклотетимид, анастрозол и летрозол [49, 50]. Другие данные о последовательности назначения ИА были представлены в 2002 г. на ежегодном симпозиуме Американского общества клинической онкологии. G. Bertelli и соавт. [51] изучали возможность преимущества от терапии анастрозолом или летрозолом у пациенток, которые ранее получали экземестан, и наоборот. Результаты терапии экземестаном после применения нестероидных ИА не отличались во всех проведенных исследованиях, и было сделано предположение, что при использовании стероидных и нестероидных ИА не возникает перекрестной резистентности [51].

На основании всех исследований, включающих фулвестрант и отсутствие его преимуще-

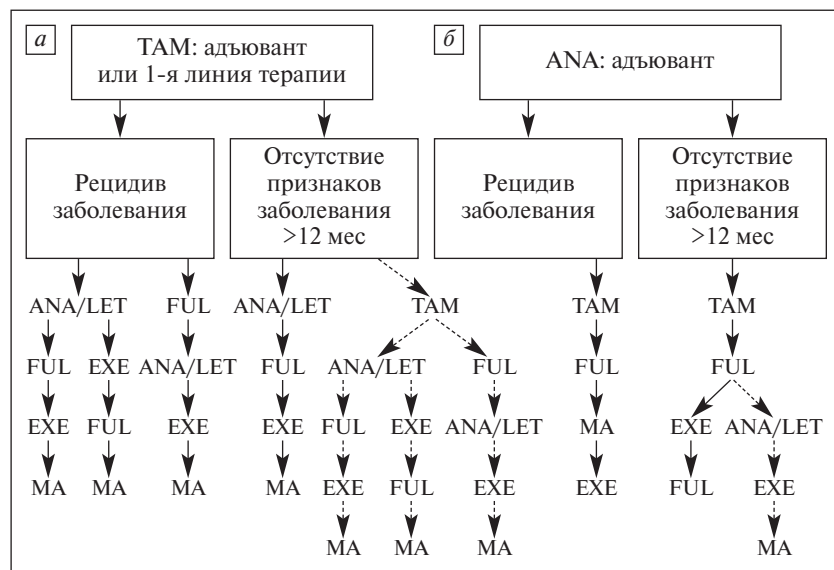


Рис. 2. Схемы последовательности назначения терапии пациенткам, получавшим: а — адъювантную терапию или терапию первой линии тамоксифеном; б — адъювантную терапию анастрозолом. TAM — тамоксифен, ANA — анастрозол, LET — летрозол, FUL — фулвестрант, EXE — экземестан, MA — мегестрола ацетат. —> Вариант лечения (без последующего возобновления). ----> Вариант лечения (с последующим возобновлением).

Таблица 3. Примеры клинических ситуаций в Исследовании 0021 3-й фазы: сравнение фулвестранта и анастрозола (S. Cote, данные получены в ходе личного контакта)

Характеристика больных	Эффективность лечения
Случай 1 Возраст 55 лет Долевая опухоль с инфильтративным ростом с наличием ЭР В ходе адъювантной терапии тамоксифеном обнаружены метастазы в толстую кишку	СЗ длительностью 20 мес в ходе лечения фулвестрантом. СЗ длительностью 7 мес в ходе лечения анастрозолом (данные получены после вскрытия рандомизационного кода)
Случай 2 Возраст 59 лет Опухоль с наличием ЭР и ПР Метастазы в печени, костях, коже и лимфатических узлах	СЗ длительностью 39 мес в ходе лечения фулвестрантом. СЗ длительностью 7 мес в ходе лечения анастрозолом (данные получены после вскрытия рандомизационного кода)
Случай 3 Возраст 64 года Опухоль с наличием ЭР Метастазы в коже после терапии тамоксифеном в качестве препарата первой линии	ПО длительностью 44 мес в ходе лечения фулвестрантом*. Продолжает получать фулвестрант вне условий клинического исследования. Продолжается ПО (общая длительность 55 мес)

Примечание. ПО — полный ответ; * — пациентка прекратила участие в исследовании во время ПО, длительность которого к этому моменту составила 44 мес, и продолжала получать фулвестрант клинического исследования (наблюдается ближе по месту проживания)

ства перед тамоксифеном, препаратом выбора последующей терапии в случае отсутствия прогрессирования через 12 мес и более после адъювантной терапии тамоксифеном или лечения им в качестве препарата первой линии может быть нестероидный ИА [4—7]. Другим вариантом может быть возвращение к терапии тамоксифеном и переход на схему лечения, приведенную выше. Однако если пациентка будет негативно относиться к назначению уже применявшегося препарата и захочет получить новую терапию, рекомендовано применение ИА.

Варианты лечения после адъювантной терапии анастрозолом

Подходы к терапии после использования адъювантного лечения анастрозолом приведены на рис. 2 б. Необходимы данные контролируемых рандомизированных исследований, чтобы выявить оптимальный выбор схемы терапии после адъювантного лечения анастрозолом или в случае отсутствия признаков заболевания на протяжении более 12 мес. Как бы то ни было, в обоих случаях целесообразным кажется применение препарата с иным механизмом действия, например антиэстрогена, хотя после отсутствия признаков заболевания на протяжении более 12 мес возможно и возобновление терапии анастрозолом. Авторы предполагают, что и фулвестрант, и тамоксифен являются подходящим выбором в этой ситуации, однако в связи с богатым клиническим опытом применения тамоксифена, накопленным за последние 25 лет, после адъювантной терапии анастрозолом рекомендуется лечение тамоксифеном. Другими доводами в пользу использования тамоксифена с последующим назначением фулвестранта, а не в обратной последовательности, служат данные двух больших исследований 3-й фазы с целью сравнения фулвестранта и анастрозола, которые показывают, что эта после-

довательность препаратов является эффективной [38, 39]. Данных в пользу эффективности обратной последовательности накоплено меньше.

В целом для четкого определения оптимальной последовательности эндокринной терапии необходимы данные рандомизированных клинических исследований. До их получения использование препаратов определяется клиническим опытом.

Фулвестрант: дальнейшие исследования

Возможности для усиления эффективности фулвестранта. Результаты, свидетельствующие о дозозависимом снижении уровня ЭР, были получены как в доклинических, так и в клинических исследованиях [33, 36]. Исследования *in vitro* с использованием человеческих клеток РМЖ (MCF-7) показали, что инкубация клеток с фулвестрантом приводит к быстрому значительному снижению уровня белка ЭР и почти полной потере ЭР [33]. Хотя доказано, что фулвестрант в дозе 250 мг столь же эффективен, как анастрозол, уровень снижения ЭР, выявленный при изучении неoadъювантной терапии с использованием фулвестранта длительного действия [36], был ниже, чем в некоторых ранних доклинических исследованиях [32, 33] или в исследованиях с использованием фулвестранта короткого действия [52]. Однако поскольку продолжительность лечения в исследовании J.F. Robertson [36] была очень небольшой (1 инъекция за 14—21 день до операции), возможно, при более длительной терапии будет достигнуто более эффективное снижение ЭР.

Возможность угнетения ЭР у пациенток, получающих фулвестрант, была продемонстрирована в исследовании с участием пациенток в постменопаузе с первичным РМЖ, которые получали 1 внутримышечную инъекцию в день фулвестранта короткого действия в дозе 6 мг ($n=37$) или 18 мг

($n=21$) на протяжении 7 дней до операции. Значимое снижение средних значений индексов ЭР опухолей выявлялось в группе получавших как 6 мг, так и 18 мг фулвестранта. В первой группе было отмечено снижение индекса ЭР с 0,60 до 0,06 ($p<0,05$), во второй — с 0,73 до 0,01 ($p<0,01$) [52]. Это сравнимо с результатами использования лекарственной формы препарата в клинических ситуациях со снижением уровня ЭР приблизительно на 60% [36].

Поскольку снижение уровня ЭР является дозозависимым, возможно, что интенсифицировать этот процесс позволяет более частое введение, применение больших доз фулвестранта или использование нагрузочной дозы. Дальнейшие доказательства зависимости КЭ от дозы фулвестранта были получены в ходе 3-й фазы исследований терапии второй линии. Первоначально эти исследования проводились с целью сравнения двух доз фулвестранта (125 и 250 мг в месяц) с анастрозолом в дозе 1 мг/сут внутрь. Однако промежуточный анализ, выполненный на основании данных первых 30 пациентов в группе фулвестранта в дозе 125 мг, не продемонстрировал достаточной клинической эффективности — после 3 мес лечения ОО не достигнуто, включение пациентов в эту группу было остановлено. Согласно внесенной в протокол поправке в дальнейшем проводилось сравнение фулвестранта в дозе 250 мг в месяц с анастрозолом в дозе 1 мг в сутки. Фулвестрант в указанной дозе оказался по меньшей мере столь же эффективным, как анастрозол в отношении частоты ОО [38, 39].

При использовании фулвестранта в дозе, способной вызвать ответ на терапию (250 мг в месяц внутримышечно), равновесные концентрации достигаются после 3—6 доз [46]. Однако более быстро достигнуть равновесной концентрации препарата можно с использованием режима с нагрузочной дозой. Такой подход, возможно, не увеличивает долгосрочную эффективность препарата, но может способствовать развитию ранних ответов на терапию. При моделировании влияния нагрузочной дозы на достижение равновесной концентрации показано, что равновесная концентрация достигается между 28—56-м днями. Использование нагрузочной дозы фулвестранта будет исследовано в ряде новых клинических исследований препарата.

Поскольку оба режима введения препарата (1 раз 5 мл и 2 раза 2,5 мл) хорошо переносятся, существует потенциал для увеличения общей дозы фулвестранта и достижения более полного угнетения ЭР с минимальным риском дополнительных НЯ. Это могло быть достигнуто назначением инъекций 5 мл 2 раза в месяц или увеличением частоты введения, возможно, с переходом на использование препарата 1 раз в 2 нед.

Новые клинические исследования

Фулвестрант по сравнению с экземестаном.

Целью исследования EFECT является сравнение эффективности фулвестранта и экземестана у пациенток в постменопаузе с распространенным РМЖ с наличием рецепторов к стероидным гормонам, у которых заболевание прогрессировало после предшествующего лечения анастрозолом. В этом исследовании будет применяться режим с нагрузочной дозой фулвестранта. Планируется включение 660 пациенток в США, Канаде и Европе. Первичной переменной эффективности будет ВДП.

Фулвестрант в комбинации с анастрозолом. Теоретически сочетание фулвестранта и анастрозола может привести к аддитивному противоопухолевому эффекту, поэтому запланирован ряд клинических исследований этой комбинации. Одно из них будет проводиться совместно с Восточной объединенной онкологической группой (ECOG) и Юго-Западной онкологической группой (SWOG). Другое исследование будет посвящено сочетанию этих препаратов в качестве второй линии терапии после лечения тамоксифеном. Запланировано также исследование неoadъювантной терапии с определением маркеров, в котором будет сравниваться степень снижения уровня ЭР при использовании анастрозола и фулвестранта по отдельности и в сочетании. Исследование АТАС не продемонстрировало преимущества комбинации анастрозола и тамоксифена по сравнению с терапией только тамоксифеном или только анастрозолом [47], хотя причиной этого могли стать присущие тамоксифену свойства агониста ЭР. Поскольку фулвестрант не обладает такими свойствами, есть вероятность того, что при использовании комбинации фулвестранта и анастрозола могут быть выявлены преимущества одновременного усиления активации рецепторов и синтеза эстрогена.

Исследование SOFEA (Исследование фазлодекса по сравнению с экземестаном с аримидексом или без него) посвящено сравнению эффективности только фулвестранта с комбинацией фулвестранта и анастрозола у женщин в постменопаузе с местно-распространенным РМЖ или метастатическим РМЖ, у которых выявлено прогрессирование в ходе терапии анастрозолом. В этом исследовании также будет применяться режим введения фулвестранта с использованием нагрузочной дозы. Пациенты контрольной группы будут получать только экземестан.

Фулвестрант в комбинации с гифитинибом (иресса, ZD1839). Перекрестная связь между ЭР и эпидермальным фактором роста (EGF)/человеческим рецептором 2 EGF (Her-2), вероятно, обуславливает устойчивость к эндокринной терапии [53]. Применение тамоксифена способствует уси-

лению клеточной сигнализации через рецептор EGF (EGFR) и повышению чувствительности к ингибиторам EGFR. Комбинация тамоксифена и гефитиниба (иресса) задерживает развитие устойчивости к эндокринной терапии на моделях РМЖ [54]. Существует вероятность того, что комбинация фулвестранта, который блокирует передачу сигнала через ЭР, с гефитинибом, который угнетает сигнализацию через EGFR, может предотвратить перекрестное взаимодействие рецепторов и таким образом помочь предотвратить или избежать развития резистентности к терапии. Комбинации фулвестранта и гефитиниба, а также анастрозола и гефитиниба будут изучаться в рандомизированном исследовании 2-й фазы EOCG в ближайшем будущем (S.Come, данные не приведены).

Заключение

Фулвестрант представляет собой новый препарат с уникальным механизмом действия, отличным от других антиэстрогенов и SERM. Фулвестрант по крайней мере столь же эффективен, как наиболее широко используемый ИА анастрозол в качестве второй линии терапии у пациенток в по-

стменопаузе с распространенным РМЖ, а также может иметь преимущества по эффективности и продолжительности ответа на терапию у пациенток с метастазами во внутренние органы. В то же время имеются возможности для дальнейшего повышения его эффективности (например, режим с использованием нагрузочной дозы). Терапия фулвестрантом не приводит к развитию перекрестной резистентности с другими эндокринными препаратами, используемыми для лечения метастатического РМЖ с наличием рецепторов к стероидным гормонам. Вероятно, необходимо пересмотреть подходы к последовательности назначения схем эндокринной терапии, для выработки более четких рекомендаций нужны новые клинические исследования. Благодаря отличному от других препаратов механизму действия и хорошему профилю переносимости фулвестрант является идеальным агентом для лечения в комбинации с другими препаратами эндокринной терапии и/или новыми субстанциями. Проводятся новые исследования, посвященные оценке комбинации фулвестранта с анастрозолом и гефитинибом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bertelli G., Pronzato P., Amoroso D. et al. Adjuvant tamoxifen in primary breast cancer: influence on plasma lipids and antithrombin III levels. *Breast Cancer Res Treat* 1988;12:307—10.
2. Powles T.J., Hickish T., Kanis J.A. et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996;14:78—84.
3. Fisher B., Constantino J.P., Redmond C.K. et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:527—37.
4. Nabholz J.M., Buzdar A., Pollak M. et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *Arimidex Study Group. J Clin Oncol* 2000;18:3758—67.
5. Bonnetterre J., Thurlimann B., Robertson J.F. et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748—57.
6. Mouridsen H., Gershonovich M., Sun Y. et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596—606.
7. Mouridsen H., Gershonovich M., Sun Y. et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2101—9.
8. Dirix L., Piccart M.J., Lohrisch C. et al. Efficacy and tolerance to exemestane (E) versus tamoxifen (T) in 1st line hormone therapy (HT) of postmenopausal metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): a European phase II trial with Pharmacia and Upjohn. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:29A. [abstract 114].
9. Stenbygaard L.E., Herrstedt J., Thomsen J.F. et al. Toremifene and tamoxifen in advanced breast cancer — a double-blind cross-over trial. *Breast Cancer Res Treat* 1993;25:57—63.
10. Vogel C.L., Shemano I., Schoenfelder J. et al. Multicenter Phase II efficacy trial of toremifene in tamoxifenrefractory patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:345—50.
11. Pyrhonen S., Valavaara R., Vuorinen J., Hajba A. High dose toremifene in advanced breast cancer resistant to or relapsed during tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat* 1994;29:223—8.
12. Pyrhonen S., Valavaara R., Modig H. et al. Comparison of toremifene and tamoxifen in post-menopausal patients with advanced breast cancer: a randomized double-blind, the «Nordic» Phase III study. *Br J Cancer* 1997;76:270—7.
13. Pyrhonen S., Ellmen J., Vuorinen J. et al. Meta-analysis of trials comparing toremifene with tamoxifen and factors predicting outcome of anti-oestrogen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56:133—43.
14. Holli K., Valavaara R., Blanco G. et al. Safety and efficacy results of a randomized trial comparing adjuvant toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with node-positive breast cancer. *Finnish Breast Cancer Group. J Clin Oncol* 2000;18:3487—94.
15. Haarstad H., Gundersen S., Wist E. et al. Droloxifene — a new anti-estrogen. A phase II study in advanced breast cancer. *Acta Oncol* 1992;31:425—8.
16. Buzdar A.U., Kau S., Hortobagyi G.N. et al. Phase I trial of droloxifene in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33:313—6.
17. Buzdar A., Hayes D., El-Khoudary A. et al. Phase III randomized trial of droloxifene and tamoxifen as first-line endocrine treatment of ER/PgR-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;73:161—75.
18. Coombes R.C., Haynes B.P., Dowsett M. et al. Idoxifene: a report of a phase I study in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res* 1995;55:1070—4.
19. Johnston S.R. Endocrine manipulation in advanced breast cancer: recent advances

- with SERM therapies. *Clin Cancer Res* 2001;7(Suppl 12):4376S—4377S.
20. Buzdar A., O'Shaughnessy J.A., Booser D.J. et al. Phase II, randomized, double-blind study of two dose levels of arzoxifene in patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1007—14.
 21. Buzdar A.U., Marcus C., Holmes F. et al. Phase II evaluation of Lyl56758 in metastatic breast cancer. *Oncology* 1988;45:344—5.
 22. Cauley J.A., Norton L., Lippman M.E. et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125—34.
 23. Dickler M.N., Norton L. The MORE trial: multiple outcomes for raloxifene evaluation — breast cancer as a secondary end point: implications for prevention. *Ann N Y Acad Sci* 2001;949:134—42.
 24. Jubelirer S.J., Crowell Jr. E.B. The STAR (study of tamoxifen and raloxifene) trial in West Virginia. *W V Med J* 2000;96:602—4.
 25. Ingle J.N. Estrogen as therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002;4:133—6.
 26. Peethambaram P.P., Ingle J.N., Suman V.J. et al. Randomized trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with metastatic breast cancer. An updated analysis. *Breast Cancer Res Treat* 1999;54:117—22.
 27. Lunning P.E., Taylor P.D., Anker G. et al. High-dose estrogen treatment in postmenopausal breast cancer patients heavily exposed to endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2001;67:111—6.
 28. Hu X.F., Veroni M., De Luise M. et al. Circumvention of tamoxifen resistance by the pure anti-estrogen ICI 182,780. *Int J Cancer* 1993;55:873—6.
 29. DeFriend D.J., Howell A., Nicholson R.I. et al. Investigation of a new pure antiestrogen (ICI 182780) in women with primary breast cancer. *Cancer Res* 1994;54:408—14.
 30. Osborne C.K., Jarman M., McCague R. et al. The importance of tamoxifen metabolism in tamoxifen-stimulated breast tumor growth. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;34:89—95.
 31. Howell A. Preliminary experience with pure antiestrogens. *Clin Cancer Res* 2001;7(Suppl 12):4369s—75s.
 32. Nicholson R.I., Gee J.M., Manning D.L. et al. Responses to pure anti-oestrogens (ICI 164384, ICI 182780) in estrogen-sensitive and -resistant experimental and clinical breast cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1995;761:148—63.
 33. Pink J.J., Jordan V.C. Models of estrogen receptor regulation by estrogens and antiestrogens in breast cancer cell lines. *Cancer Res* 1996;56:2321—30.
 34. Hutchesson I.R., Knowlden J.M., Barrow D. et al. The novel ER down-regulator, Faslodex, modulates EGFR/MAPK activity in tamoxifen-resistant MCF-7 breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 2001;7:557. [abstract].
 35. Hutchesson I.R., Knowlden J.M., Gee J.M.W. et al. Oestrogen receptor-mediated modulation of the EGFR/MAPK signalling pathway in tamoxifen-resistant MCF-7 breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2003;81:81—93.
 36. Robertson J.F., Nicholson R.I., Bundred N.J. et al. Comparison of the short-term biological effects of 7a-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-nonyl]estra-1,3,5,(10)-triene-3,17b-diol (Faslodex) versus tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *Cancer Res* 2001;61:6739—46.
 37. Bundred N.J., Anderson E., Nicholson R.I. et al. Fulvestrant, an estrogen receptor downregulator, reduces cell turnover index more effectively than tamoxifen. *Anticancer Res* 2002;22:2317—9.
 38. Osborne C.K., Pippen J., Jones S.E. et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American Trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3386—95.
 39. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J. et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002;20:3396—403.
 40. Robertson J.F., Osborne C.K., Howell A. et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003;98:229—38.
 41. Mauriac L., Pippen J.E., Quaresma Albano J. et al. Fulvestrant (Faslodex™) versus anastrozole for the treatment of advanced breast cancer in a subgroup of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases: combined results from two multicenter trials. *Eur J Cancer* 2003;39:1228—33.
 42. Vergote I., Robertson J.F.R., Kleeberg U. et al. Postmenopausal women who progress on fulvestrant («Faslodex») remain sensitive to further endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2003;79:207—11.
 43. Robertson J.F.R., Howell A., Abram P. et al. Fulvestrant versus tamoxifen for the first-line treatment of advanced breast cancer (ABC) in postmenopausal women. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 5):46. [abstract 1640].
 44. Howell A. Postmenopausal women with advanced breast cancer who progress on Fulvestrant or tamoxifen retain sensitivity to further endocrine therapies. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(Suppl 1):S72. [abstract 251].
 45. Beyea S., Nicoll L.H. Back to basics. Administering i.m. injections the right way. *Am J Nurs* 1996;96:34—5.
 46. Robertson J.F.R., Harrison M.P. Equivalent single-dose pharmacokinetics of two different dosing methods of prolonged-release fulvestrant («Faslodex») in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52:346—8.
 47. The ATAC Trialists' Group. Arimidex, tamoxifen alone or in combination. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002;359:2131—9.
 48. Perey L., Thurlimann B., Hawle H. et al. Fulvestrant («Faslodex») as hormonal treatment in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing after treatment with tamoxifen and aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(Suppl 1):S72. [abstract 249].
 49. Lunning P.E., Bajetta E., Murray R. et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a Phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2234—44.
 50. Kaufmann M., Bajetta E., Dirix L.Y. et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a Phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:1399—411.
 51. Bertelli G., Garrone O., Merlano M. Sequential use of aromatase inactivators and inhibitors in advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:60A. [abstract 238].
 52. DeFriend D.J., Anderson E., Bell J. et al. Effects of 4-hydroxytamoxifen and a novel pure anti-oestrogen (ICI 182780) on the clonogenic growth of human breast cancer cells in vitro. *Br J Cancer* 1994;70:204—11.
 53. Nicholson R.I., Hutchesson I.R., Harper M.E. et al. Modulation of epidermal growth factor receptor in endocrine-resistant, oestrogen receptor-positive breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:175—82.
 54. Wakeling A., Nicholson R.I., Gee J.M. Prospects for combining hormonal and non-hormonal growth factor inhibition. *Clin Cancer Res* 2001;1(Suppl 12):4350S—55S.



СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТАКСОТЕРА® ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.В. Юрашко, В.А. Горбунова, В.М. Самойленко

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ЦКВГ ФСБ РФ, Москва

Более чем у половины больных раком молочной железы (РМЖ) на том или ином этапе заболевания возникают отдаленные метастазы [1]. Одним из основных методов лечения этих больных является химиотерапия (ХТ).

На сегодняшний день метастатический РМЖ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. Согласно современным тенденциям, основными задачами лечения диссеминированного РМЖ являются увеличение выживаемости (общей и без прогрессирования) и улучшение качества жизни пациентов.

Класс таксанов, а также комбинации химиопрепаратов на их основе занимают прочное место в лечении диссеминированных форм РМЖ. Из двух наиболее часто используемых препаратов класса таксанов доцетаксел (Таксотер) имеет доказанное преимущество в эффективности при диссеминированном РМЖ (табл. 1) [2].

Существует ряд работ, посвященных выбору доз Таксотера при диссеминированном РМЖ. Наиболее значимое исследование — TAX 313 [3]. Исследование продемонстрировало лучшие отдаленные результаты лечения диссеминированного РМЖ при использовании Таксотера в дозе 100 мг/м² (табл. 2).

Исследование эффективности Таксотера включает все этапы классического изучения противоопухолевых средств. Приведем наиболее важные, на наш взгляд, исследования, посвященные этой проблеме именно в аспекте отдаленных результатов лечения диссеминированного РМЖ (время до прогрессирования, общая выживаемость).

1. Монотерапия Таксотером во 2-й линии лечения при диссеминированном РМЖ

По результатам рандомизированного сравнительного исследования TAX 303 [4] Таксотер оказался эффективнее доксорубина (48 и 33% соответственно, $p=0,008$), что характеризова-

лось более длительным временем до прогрессирования (26-я и 21-я неделя соответственно) и преимуществом в выживаемости (15 и 14 мес соответственно).

Во 2-й линии лечения сравнивали эффективность Таксотера и активно изучающейся комбинации митомicina с винбластином — MV (исследование TAX 304) [5]. Таксотер в монорежиме достоверно был эффективнее комбинации (табл. 3).

2. Комбинации Таксотера во 2-й линии терапии при диссеминированном РМЖ

Крупномасштабных исследований комбинаций Таксотера во 2-й линии лечения диссеминированного РМЖ немного. Достаточно интересной, по нашему мнению, является сравнительная оценка отдаленных результатов лечения диссеминированного РМЖ (во 2-й линии лечения) Таксотером и его комбинацией с капецитабином [6]. Результаты исследования представлены в табл. 4, преимущество комбинации статистически значимо.

Таблица 1. Сравнение эффективности Таксотера (100 мг/м² в течение 1 ч) и паклитаксела (175 мг/м² в течение 3 ч) при лечении больных диссеминированным РМЖ

Показатель	Таксотер®	Паклитаксел	<i>p</i>
Медиана времени без прогрессирования, мес	5,7	3,6	<0,0001
Медиана общей выживаемости, мес	15,4	12,7	0,03

Таблица 2. Выявление наиболее эффективной дозы Таксотера при лечении диссеминированного РМЖ

Показатель	Доза Таксотера (мг/м ² — по 5 циклов)			
	60 (<i>n</i> =151)	75 (<i>n</i> =188)	100 (<i>n</i> =188)	<i>p</i> (Log-rang-test)
Время до прогрессирования, нед	13	15	17	0,1
Общая выживаемость, мес	11	10	12	0,35

Таблица 3. Сравнение эффективности Таксотера и комбинации MV

Показатель	Таксотер (<i>n</i> =203)	MV (<i>n</i> =189)	<i>p</i>
Общий эффект, %	30	11,6	<0,0001
Медиана времени до прогрессирования, нед	19	11	0,001
Медиана выживаемости, мес	11,4	8,7	0,0097

3. Комбинации Таксотера в 1-й линии лечения

Сочетание Таксотера с доксорубицином как наиболее активных агентов стало следующим этапом исследований. Комбинация была обусловлена высокой эффективностью каждого препарата в отдельности; отсутствием или низкой перекрестной резистентностью, подтвержденной эффективностью Таксотера у антрациклинрезистентных больных; различной негематологической токсичностью и отсутствием кардиотоксичности у Таксотера.

Сравнение эффективности этой комбинации с существующими стандартами подтвердило ее преимущество не только в непосредственной эффективности, но и в отдаленных результатах лечения. Данные исследования TAX 306 [7], посвященного сравнению комбинации Таксотер + доксорубицин и доксорубицин + циклофосфан, представлены в табл. 5.

Таблица 4. Сравнительная оценка эффективности Таксотера в монорежиме (100 мг/м^2 в 1-й день) и в комбинации Таксотера 75 мг/м^2 в 1-й день + Капецитабин 2500 мг/м^2 в 1-й и 14-й дни

Показатель	n	ОЭ, %	Медиана времени до прогрессирования, мес	Выживаемость общая, мес	1-летняя, %
Таксотер	255	30	4,2	11,5	47
Таксотер + капецитабин	256	42	6,1	14,5	57
p		0,006	0,0001	0,0126	NR

Примечание. NR — не указано. ОЭ — общий эффект.

Таблица 5. Сравнение комбинаций АТ (доксорубицин 50 мг/м^2 + Таксотер 75 мг/м^2) и АС (доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфан 600 мг/м^2)

Показатель	АТ	Комбинация АС	p
Общий эффект, %	59	47	0,009
Медиана времени до прогрессирования, нед	37,3	31,9	0,014
Медиана общей выживаемости, мес	22,5	21,7	NS*

*NS — нет данных.

Таблица 6. Сравнительная оценка эффективности комбинаций АТ (доксорубицин 50 мг/м^2 + Таксотер 75 мг/м^2) и FАC (5-ФУ 500 мг/м^2 + доксорубицин 50 мг/м^2 + циклофосфан 500 мг/м^2)

Показатель	АТ	Комбинация АС	p
Общий эффект, %	58	37	0,003
Медиана времени до прогрессирования, мес	8	6,6	0,004
Медиана общей выживаемости, мес	22,6	16,2	0,019

В табл. 6 представлена сравнительная оценка эффективности комбинации Таксотер+доксорубицин с прежним «золотым стандартом» — схемой FАC [8].

Преимущество режима на основе Таксотера сохраняется и при замене доксорубицина на эпирубицин.

Комбинация эпирубицин 75 мг/м^2 + Таксотер 75 мг/м^2 (ЕТ) оказалась эффективнее схемы 5-ФУ 500 мг/м^2 + эпирубицин 75 мг/м^2 + циклофосфан 500 мг/м^2 (FEC) [9]. Медиана времени до прогрессирования составила 7,8 и 5,9 мес, медиана общей выживаемости — 34 и 28 мес соответственно.

В России также проводят ряд исследований, посвященных выявлению эффективности Таксотера при диссеминированном РМЖ.

В отделении ХТ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и онкологическом отделении ЦКВГ ФСБ России проведен анализ эффективности (в первую очередь отдаленной) терапии Таксотером и его комбинацией с доксорубицином.

Целью этого исследования являлись оценка отдаленных результатов лечения Таксотером и его комбинацией с доксорубицином при диссеминированном РМЖ и определение наиболее рациональной тактики ХТ при различных проявлениях заболевания.

Проанализированы истории болезни, амбулаторные карты и информация с места жительства 218 больных метастатическим РМЖ, получавших лечение Таксотером в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1990 по 2005 г. Наблюдали две группы больных, получавших стандартные режимы ХТ:

1. Таксотер (доцетаксел) 100 мг/м^2 — 1-часовая инфузия в 1-й день. Перерыв между курсами — 3 нед;

2. Таксотер (доцетаксел) 75 мг/м^2 — 1-часовая инфузия в 1-й день, доксорубицин 50 мг/м^2 — в 1-й день. Перерыв между курсами — 3 недели.

Все включенные в исследование больные соответствовали установленным критериям, использовалась стандартная оценка лечебного эффекта. Контрольные обследования осущест-



влялись 1 раз в год на протяжении 5 лет, затем — раз в 2—3 года. В случае появления жалоб проводилось контрольное обследование с целью исключения прогрессирования заболевания.

Отдаленные результаты лечения прослежены у всех 218 больных. Длительность наблюдения после лечения была от 3 (в случаях прогрессирования заболевания) до 126 мес (более 10 лет).

Проведен анализ непосредственной эффективности, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от лечебной схемы (Таксотер и Таксотер + доксорубицин), линии терапии (1-я и 2-я линия), локализации процесса (метастазы в кости, печень, легкие, лимфатические узлы и др.).

Результаты исследования

Таксотер и его комбинация с доксорубицином показали высокую непосредственную эффективность при диссеминированном РМЖ (табл. 7).

В 1-й линии терапии эффективность (полный эффект — ПЭ + частичный эффект — ЧЭ) Таксотера составила 63,8%, контроль роста опухоли (ПЭ + ЧЭ + стабилизация) — 85,1%.

Показатель эффективности комбинации Таксотер + доксорубицин был равен 55,8%, контроля роста опухоли — 96,2% (статистически значимое преимущество в группе с контролем роста опухоли $p=0,044$).

Наилучший непосредственный эффект лечения (64,7%) наблюдался в группе, где единственным проявлением заболевания было метастатическое поражение отдаленных лимфатических узлов.

Медиана общей выживаемости была одинаково высока как при 1-й, так и при 2-й линии лечения. Медиана продолжительности жизни при лечении Таксотером в качестве 1-й линии составила 28,7 мес (от 13,4 до 53,0 мес при 95% доверительном интервале — ДИ), в качестве 2-й линии — 25,2 мес (от 14,4 до 43,1 мес при 95% ДИ).

Медиана продолжительности жизни при лечении комбинацией Таксотера с доксорубицином в качестве 1-й линии терапии составила 27,9 мес (от 14,9 до 45,2 мес при 95% ДИ), в качестве 2-й линии — 23,8 мес (от 14,6 до 69,0 мес при 95% ДИ).

Статистически значимым можно считать тот факт, что чем длительнее время до прогрессирования (сравнивали подгруппы с временем до прогрессирования до 12 мес, 12—24 мес, 24—60 мес), тем выше уровень выживаемости (табл. 8).

Медиана выживаемости больных, которым в случае прогрессирования заболевания проводилась ХТ ($n=82$), составляла для группы Таксотер + доксорубицин 31,0 мес, для Таксотера в монорежиме — 31,1 мес. Продолжительность жизни этих больных — достоверно выше, чем у больных, не получавших ХТ (табл. 9).

При РМЖ с метастазами в кости комбинацией Таксотера с доксорубицином показано статистически значимое преимущество в непосредственной эффективности, а также в выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с монотерапией Таксотером. Медиана общей выживаемости после лечения комбинацией Таксотера с доксорубицином составила 32,0 мес

Таблица 7. Сравнительный анализ непосредственной эффективности лечения больных диссеминированным РМЖ Таксотером и его комбинацией с доксорубицином в зависимости от линии лечения

Линия лечения	Схема ХТ	Число больных	Объективный эффект (ПЭ + ЧЭ)	Контроль роста опухоли (ПЭ + ЧЭ + Стаб.)
1-я	Таксотер	47	30 (63,8)	40 (85,1)
	Таксотер + доксорубицин	52	29 (55,8)	50 (96,2)
2-я	Таксотер	68	37 (54,4)	60 (88,2)
	Таксотер + доксорубицин	51	21 (41,2)	44 (86,3)

Примечание. Стаб. — стабилизация. В скобках — процент больных.

Таблица 8. Показатели выживаемости больных в зависимости от длительности времени без прогрессирования (после лечения Таксотером или его комбинацией с доксорубицином)

Схема ХТ	Время без прогрессирования, мес	Число больных	Медиана, мес	Выживаемость, %		
				1 год	3 года	5 лет
Таксотер	До 12	65	16,0	67,3±6,0	15,0±4,9	6,4±3,5
	12—24	31	29,9	100,0	22,9±8,2	11,4±6,2
	24—60	16	59,2	100,0	96,4±3,2	49,1±16,4
Таксотер + доксорубицин	До 12	54	15,0	64,9±6,7	6,9±4,4	0
	12—24	25	29,9	100,0	33,0±13,3	16,5±13,4
	24—60	24	49,4	100,0	100,0	67,0±14,1

Таблица 9. *Выживаемость больных РМЖ с метастазами в кости в зависимости от схемы лечения*

Схема ХТ	1 год	Выживаемость, % 2 года	3 года	5 лет
Таксотер	81,4±5,12	49,7±7,0	25,5±6,37	10,7±5,90
Таксотер + доксорубин	84,9±4,63	64,0±6,77	38,5±7,43	30,8±9,64

(от 17,1 до 57,8 мес при 95% ДИ), в группе больных без доксорубина — 24,0 мес (от 14,3 до 36,5 мес при 95% ДИ).

Женщины с метастазами РМЖ в кости были разделены на 2 подгруппы, получавшие оба варианта лечения:

- 1) больные со стабилизацией процесса;
- 2) больные с частичной регрессией.

Статистически значимой разницы в показателях выживаемости у больных этих групп не выявлено ($p > 0,05$).

Лечение Таксотером и его комбинацией с доксорубином подтвердило его высокую непосредственную эффективность при метастатическом поражении печени, которое относят к неблагоприятным прогностическим факторам.

При оценке комбинации Таксотера с доксорубином не выявлено статистически значимого преимущества в выживаемости до прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с Таксотером при РМЖ с метастазами в печень. Медиана общей выживаемости после лечения по схеме Таксотер + доксорубин составила 22,0 мес (от 9,0 до 27,5 мес при 95% ДИ), в группе больных без доксорубина — 25,0 мес (от 13,0 до 38,8 мес при 95% ДИ). Уровень выживаемости больных диссеминированным РМЖ с метастазами в печень статистически значимо выше при лучшем непосредственном эффекте от лечения.

Медиана выживаемости больных в группе с полным и частичным ответом, получавших лечение Таксотером, составила 29,0 мес (для комбинации с доксорубином — 23,0 мес), со стабилизацией заболевания — 14,0 мес (для комбинации с доксорубином — 10,0 мес).

На основе собственного опыта и результатов применения Таксотера (и его комбинации с доксорубином) при диссеминированном РМЖ, а также имеющейся информации об эффективности этих схем в иностранных литературных источниках предложены следующие практические рекомендации.

1. Таксотер и его комбинацию с доксорубином можно назначать как в 1-й, так и во 2-й линии терапии при диссеминированном РМЖ.
2. При метастазах РМЖ в кости комбинация Таксотер+доксорубин имеет преимущества над Таксотером как в аспекте непосредственной эффективности, так и в отношении отдаленных результатов лечения.
3. При метастазах РМЖ в кости больных со стабилизацией заболевания при лечении комбинацией Таксотера с доксорубином следует относить к группе ответивших на лечение.
4. При метастазах РМЖ в печень добавление к Таксотеру доксорубина не улучшает отдаленных результатов лечения.
5. Стабилизация заболевания при лечении Таксотером у больных диссеминированным РМЖ с метастазами в печень — неблагоприятный фактор прогноза в аспекте отдаленных результатов. У этой группы больных актуальным является решение вопроса о замене лечебной схемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher B., Osborn K., Margolese R. et al. Neoplasms of the breast. Cancer medicine. 3-d edition. Ed. By J. Holland et al.; 1993. p. 1706—74.
2. Jones S.E., Erban J., Overmoyer B. et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:5542—51.
3. Harvey V., Mouridsen H., Semiglazov V. et al. Phase III Trial Comparing Three Doses of Docetaxel for Second-Line Treatment of Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 2006;24(31):4963—70.
4. Chan S., Friedrichs K., Noel D. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. TAX 303. J Clin Oncol 1999;17:2341—54.
5. Nabholz J.M., Senn H.J., Bezwoda W.R. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. J Clin Oncol 1999;17:1413—24.
6. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2002;20:2812—23.
7. Nabholz J.M., Falkson C., Campos D. et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. Results of a randomized, multicenter, phase III trial. J Clin Oncol 2003;21:968—75.
8. Bontenbal M., Creemers G.J., Braun H.J. et al. Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. Results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. J Clin Oncol 2005;23:7081—8.
9. Bonnetterre J., Dieras V., Tubiana-Hulin M. et al. Phase II multicenter randomised study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. Br J Cancer 2004;91:1466—71.



ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛЕЙОМИОСАРКОМОЙ МАТКИ

И.Р. Гагуа, В.В. Кузнецов, Н.И. Лазарева, В.М. Нечушкина, Т.И. Захарова, Ж.А. Завольская
НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

PROGNOSIS FACTORS AND TREATMENT TACTICS OF PATIENTS WITH UTERINE LEIOMYOSARCOMA

I.R. Gagua, V.V. Kuznetsov, N.I. Lazareva, V.M. Nechushkina, T.I. Zakharova, Zh.A. Zavolskaya

Scientific and Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences

Surgery is the main method of treatment of the patients with the uterine leiomyosarcoma. A standard extent of surgery is extirpation of the uterus without its appendages in the reproductive period or with uterine appendages in the postmenopause. The comparative analysis of the remote results of the treatment of the patients depending on the radicality of the performed surgery let to find out that the presence of the residual tumor in the minor pelvis significantly worsens the course and the prognosis of the disease in the patients with the uterine leiomyosarcoma. The adjuvant therapy is worth using for the prophylaxis of the distant metastasizing in the patients with the uterine leiomyosarcoma in the presence the poor prognosis factors. The postoperative radiotherapy of the patients is ineffective due to the low radio sensitivity of the tumor. The poor prognosis factors are: postmenopause, age over 60 years, the presence of the residual tumor, invasion depth more than half of the myometrium, invasion of the tumor up to the tunica serosa uteri, tumor size more than 5 cm, tumor necroses, low grade of the tumor differentiation, mitoses rate more than 10 in 10 view fields. The vital prognosis of the patients with the distant metastases depends on their character. In case of solitary metastases — the prognosis is favorable, in patients with the multiple metastases the prognosis worsens essentially.

Одним из наиболее сложных разделов клинической онкогинекологии является изучение злокачественных опухолей мезенхимальной природы, в том числе лейомиосаркомы (ЛМС) матки. ЛМС матки выделена в самостоятельную нозологическую единицу Р. Вирховом в 1864 г. и относится к группе так называемых чистых, или гомологических, сарком.

В России и во многих экономически развитых странах сведения о заболеваемости ЛМС матки основаны преимущественно на данных крупных онкологических центров. В ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН ежегодно регистрируется в среднем 8 первичных больных ЛМС матки.

По данным В.Л. Harlow и соавт. (1986), в США заболеваемость ЛМС матки составляет 0,64 случая на 100 000 женщин [1]. ЛМС встречается у 1—5 из 1000 больных, оперированных по поводу миомы матки, в том числе быстро растущей [2, 3].

ЛМС составляет 1—1,3% злокачественных новообразований матки [4—6] и 25—60% сарком матки [6—9]. По данным Н.И. Лазаревой (2003), ЛМС составляет 41,4% саркомы матки. Опухоль локализуется преимущественно в теле матки (91,4%) и гораздо реже — в шейке матки (8,6%) [10].

В среднем 5-летняя общая выживаемость при ЛМС матки колеблется от 18,8 до 65% для всех стадий и от 52 до 85% — для I стадии заболевания [4, 11—17].

Невысокая частота возникновения ЛМС матки затрудняет проведение рандомизированных исследований, поэтому многие вопросы прогноза и лечения до сих пор остаются открытыми. Уточняющие морфологические исследования и накопление клинических наблюдений вызывают необходимость периодического пересмотра тактики

лечения больных ЛМС матки. При хирургическом способе лечения ЛМС матки остаются спорными вопросы целесообразности выполнения повторных хирургических вмешательств после неадекватных по объему операций на ранних стадиях ЛМС (необходимость удаления яичников у женщин молодого возраста и удаления культи шейки матки).

Методы лечения, направленные только на первичную опухоль, не предупреждают гематогенное метастазирование. Прогрессирование наблюдается у 45—73% больных ЛМС матки [5, 16, 18—20]. При ЛМС матки I—II стадии прогрессирование отмечается у 50% пациенток, III стадии — у 81%. Более 5 лет живут только 8% больных ЛМС II—IV стадий [21]. Риск прогрессирования в пределах малого таза колеблется от 14 до 64% [16, 18, 19]. Более 80% рецидивов и метастазов локализируются вне малого таза [21, 22]. Короткий промежуток времени между операцией и появлением метастазов предполагает наличие субклинических метастазов уже при первых симптомах заболевания. Множественное поражение метастазами легких и других внутренних органов, отсутствие эффективных методов лечения — ведущие причины смерти больных. Эти факторы подчеркивают необходимость разработки эффективных методов системного противоопухолевого лечения. Опыт применения лекарственной терапии в последнее десятилетие также нуждается в тщательном анализе.

Единого мнения об эффективности лучевой терапии (ЛТ) при ЛМС матки среди онкогинекологов нет. Данные литературы по этому поводу также крайне противоречивы. В целом результаты лечения не могут считаться удовлетворительными.



Материалы и методы

В ходе исследования проанализированы данные 198 больных ЛМС матки, проходивших лечение в НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за период с 1971 по 2006 г. Изучены истории болезни, поликлинические карты, протоколы операций, описания операционных препаратов и гистологические заключения.

Морфологическое подтверждение диагноза получено у всех 198 больных ЛМС матки. В исследовании использовали материал, взятый у пациенток, которые были оперированы в НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, а также фиксированный архивный материал и парафиновые блоки тканей, полученные от больных, оперированных в других лечебных учреждениях. Микропрепараты, блочный материал пересмотрены в отделе патологической анатомии опухолей человека в соответствии с гистологической классификацией опухолей женской половой системы (ВОЗ, Женева, 2003) [23]. При исследовании гистологических препаратов на светооптическом уровне учитывали следующие факторы: характер роста опухоли, инфильтрацию миометрия и ее глубину, наличие сосудистой инвазии, некрозов опухолевых клеток и кровоизлияний, дегенеративные изменения стромы; кроме того, оценивали клеточный состав, наличие и степень выраженности клеточной атипии, уровень митотической активности. Степень злокачественности опухоли определяли исходя из совокупности этих факторов. Дифференциальный диагноз с применением иммуногистохимического метода проводили у 63 пациенток.

Всем 198 больным ЛМС матки выполнены хирургические вмешательства различных объемов (см. таблицу), причем 30 из них лапаротомия производилась 2 раза.

Объем хирургических вмешательств у больных ЛМС матки

Объем операции	Число больных абс.	%
Экстирпация матки	17	7,5
Экстирпация матки с придатками	89	39,0
Экстирпация матки с придатками и резекция большого сальника	5	2,2
Расширенная экстирпация матки с придатками	11	4,8
Надвлагалищная ампутация матки	31	13,6
Надвлагалищная ампутация матки с придатками	42	18,4
Экстирпация шейки матки	27	11,8
Овариэктомия	2	0,9
Пробные	4	1,8
Всего ...	228	100

Хирургическое лечение в качестве самостоятельного метода проведено 132 (66,7%) больным ЛМС матки, комбинированное лечение — 53 (26,7%), в том числе операция и послеоперационная химиотерапия (ХТ) — 38 (71,7%), операция и ЛТ — 15 (28,3%).

Комплексное лечение проведено 13 (6,6%) пациенткам. На I этапе лечения больным выполняли хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки, экстирпации матки с придатками и расширенной экстирпации матки с придатками. После получения результатов гистологического исследования, через 2—3 нед после операции, на II этапе проводили дистанционную гамма-терапию области малого таза или сочетанную ЛТ. На III этапе, через 3 нед после окончания ЛТ, проводили ХТ: 2—4 курса антрациклинами в монорежиме, по схеме VAC (винкристин — 1,5 мг внутривенно — в/в — струйно, доксорубицин — 40 мг/м², циклофосфан 600 мг/м² в/в струйно 1, 8, 15-й дни) или CAP (цисплатин — 100 мг/м², доксорубицин — 40 мг/м², циклофосфан — 800 мг/м² в/в капельно 1 раз в 3—4 недели).

Анализ лекарственной терапии, полученной больными ЛМС матки при комбинированном или комплексном лечении, позволил выявить, что чаще всего применялась схема VAC (23; 45,1%), на втором месте — антрациклины (карминомицин или адриамицин) в монорежиме (15; 29,4%) и в единичных наблюдениях — другие комбинации.

Сочетанная ЛТ (в плане комбинированной или комплексной терапии) проведена 8 пациенткам, дистанционная гамма-терапия области малого таза — 20.

На каждую больную была заведена специальная карта, которая включала 184 признака, характеризующих особенности организма, заболевания, проведенного лечения и результаты прослеживания. Каждый из указанных признаков разделен на

градации от 2 до 9. Полученные данные были введены в банк персонального компьютера РС Pentium IV и обработаны с помощью комплекса прикладных программ медико-биологической статистики «АСТА», разработанных в лаборатории медицинской кибернетики РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Вычисление и сравнение достоверных различий средних величин, а также сравнение достоверности различий частот событий (с использованием *t*-критерия Стьюдента) выполняли с помощью пакета программ для компьютерного анализа SAS.

Статистический анализ полученных данных был произведе-



ден с помощью стандартного пакета программ Statistica (версия 7.0, Statsoft Inc., 2004, США). Непараметрические данные в зависимости от количества наблюдений обрабатывали с использованием теста χ^2 или точного критерия Фишера.

Анализ кумулятивной выживаемости (по методу Каплана — Майера, 1958) и оценку достоверности различий этого показателя выполняли с помощью лог-рангового критерия с использованием программы «Survival», разработанной отделом статистики Онкологического центра М.Д. Андерсона (США). Выживаемость больных рассчитывали по состоянию на 01.01.2007. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Определение коэффициентов веса и информативности изучаемых признаков производили по формуле Шеннона с помощью прикладной программы «АСТА». Статистический анализ данных включал также построение решающих правил по методу Байеса с использованием различных наборов признаков.

Результаты и обсуждение

В зависимости от локализации опухоли мы наблюдали следующую закономерность: у больных ЛМС матки в значительной мере преобладает поражение тела — 92,9%, по сравнению с шейкой матки — 7,1%.

Средний возраст пациенток составил $48,16 \pm 0,7$ года.

У больных ЛМС матки отмечено своевременное менархе — $13,08 \pm 0,1$ года. Средняя продолжительность менструального цикла составила $27,69 \pm 0,2$ дня, частота нарушений — 19,2%. Не выявлено зависимости между возникновением ЛМС матки и общим числом беременностей и родов, наличием первичного или вторичного бесплодия.

Различные гинекологические заболевания, по данным анамнеза, отмечались у 82,2% больных ЛМС матки. У 75,3% пациенток ЛМС матки сочеталась с миомой.

При проведении сравнительного анализа сопутствующей соматической патологии следует отметить, что 57,6% больных ЛМС имели избыточную массу тела, страдали гипертонической болезнью, хроническими заболеваниями печени, венозной недостаточностью, сахарным диабетом, т.е. у них были явно выраженные эндокринно-обменные нарушения.

По периодам жизни, связанным с состоянием менструальной функции, больные ЛМС матки разделились следующим образом: 83 (43,0%) пациентки находились в репродуктивном периоде, 43 (22,3%) — в перименопаузе и 67 (34,7%) — в постменопаузе. Средняя длительность постменопаузы у больных ЛМС матки составила $7,55 \pm 0,8$ года.

Проанализирована общая и безрецидивная выживаемость в зависимости от возраста и менструального статуса больных ЛМС матки. При оцен-

ке влияния возраста больных на результаты 5- и 10-летней выживаемости у женщин различных возрастных групп была выявлена следующая закономерность: чем моложе больная, тем выше общая и безрецидивная выживаемость. Так, медиана безрецидивного периода в возрасте моложе 40 лет составила $95,8 \pm 21,3$ мес, что в 1,7 раза больше того же показателя у женщин в возрасте 41—49 лет ($55,8 \pm 5,6$ мес), в 3,5 раза больше, чем у пациенток в возрасте 50—59 лет ($27,5 \pm 6,2$ мес), и в 6 раз больше, чем у больных старше 60 лет ($16,8 \pm 2,8$ мес). Полученные данные достоверны ($p < 0,01$).

Вместе с тем сравнительный анализ выживаемости больных ЛМС матки, в зависимости от периода жизни женщины, связанного с состоянием ее менструальной функции, позволил выявить, что 5- и 10-летняя общая ($33,5 \pm 6,5$ и $24,8 \pm 6,5\%$) и безрецидивная ($29,0 \pm 6,5$ и $24,8 \pm 6,5\%$) выживаемость у больных в постменопаузе достоверно ниже, чем у больных, находящихся в репродуктивном периоде жизни ($61,3 \pm 5,6$ и $51,9 \pm 6,5\%$; и $57,5 \pm 5,9$ и $49,3 \pm 6,7\%$ соответственно) и в перименопаузе ($52,0 \pm 7,9$ и $26,6 \pm 7,6\%$; и $43,0 \pm 8,1$ и $26,0 \pm 7,7\%$ соответственно, $p < 0,01$).

Приведенные результаты свидетельствуют о важной роли физиологического периода жизни и возраста пациенток как факторов, определяющих отдаленные результаты лечения при ЛМС матки.

Клиническая картина ЛМС матки достаточно однообразна и характеризуется в основном двумя симптомами — кровотечением из половых путей и быстрым ростом матки. Так, 46,0% больных ЛМС матки отмечали быстрый рост матки (увеличение размеров матки на 6 нед беременности за год) и 35,3% больных отмечали кровянистые выделения из половых путей.

Одна из ответственных и сложных задач, стоящих перед гинекологами, заключается в ранней диагностике злокачественных опухолей. Причем процент диагностических ошибок при ЛМС матки, по данным литературы, довольно высокий. Это объясняется тем, что больные оперируются в гинекологических клиниках с предварительным диагнозом «миома матки». Согласно полученным нами клиническим данным, надвлагалищная ампутация матки с придатками или без них была произведена 67 (33,8%) больным ЛМС матки по поводу предполагаемой миомы матки.

Несмотря на то что определенная часть женского населения в настоящее время охвачена профилактическими осмотрами, а 59,6% больных ЛМС состояли на диспансерном учете (средняя длительность наблюдения $6,9 \pm 0,7$ года) по поводу различных гинекологических заболеваний, очевидно, что эффективность профилактических осмотров, так же как и медицинская грамотность женского населения, не отвечают современным требованиям.



Помимо постоянной онкологической настороженности, исключительное значение имеют современные методы диагностики, доступные для широкого применения. К ним в первую очередь относятся ультразвуковая диагностика, которая потеснила такие инвазивные методы диагностики, как гистеро- и ангиография. По нашим данным, ультразвуковые признаки саркоматозного перерождения опухолевых узлов, расположенных в полости матки или интрамурально, отмечены только у 24 (12,1%) больных ЛМС матки. При ЛМС матки также большое значение приобретают методы объективной регистрации темпов роста миомы. У 46,0% пациенток в нашем исследовании отмечен быстрый рост матки. Особого внимания заслуживают больные, у которых отмечается увеличение размеров матки в период перименопаузы. С учетом всего перечисленного необходимо усовершенствовать и улучшить методы предоперационной диагностики при ЛМС матки.

В настоящее время единственным методом диагностики, позволяющим установить правильный диагноз до операции, является морфологический, материалом для которого могут служить фрагменты отторгнувшейся опухоли или соскоб эндометрия, полученный при диагностическом выскабливании стенок матки. В нашем исследовании дооперационный морфологически верифицированный диагноз ЛМС матки установлен только у 23 (11,6%) пациенток. У 4 женщин ЛМС матки диагностирована при повторном соскобе эндометрия.

Кроме морфологического исследования на светоптическом уровне, большим подспорьем в диагностике саркомы в последнее десятилетие стали методы электронной микроскопии и иммуногистохимические, позволяющие проводить дифференциальную диагностику как среди многочисленных гистологических вариантов саркомы, так и между доброкачественными и злокачественными мезенхимальными опухолями, а также их промежуточными формами — так называемыми опухолями неясного злокачественного потенциала. Для ЛМС матки характерна экспрессия маркеров мезенхимальной дифференцировки опухоли (виментина, десмина, актина).

Мы провели многофакторный анализ и установили, что наиболее информативными прогностическими факторами для больных ЛМС являются глубина инвазии опухоли в миометрий, размер опухоли, характер метастазов, возраст, радикальность операции, наличие некрозов в опухоли, число митозов, степень дифференцировки и степень злокачественности опухоли, а также период жизни в зависимости от менструального статуса. К факторам неблагоприятного прогноза относятся: постменопауза, возраст старше 60 лет, наличие остаточной опухоли, глубина инвазии более половины толщины миометрия и прорастание опухоли до серозной оболочки матки,

размер опухоли более 5 см, некрозы в опухоли, низкая степень дифференцировки опухоли, число митозов более 10 в 10 полях зрения. При наличии отдаленных метастазов прогноз жизни больных зависит от характера метастазов. В случае единичных или солитарных метастазов опухоли прогноз благоприятный, тогда как у больных с множественными метастазами опухоли прогноз резко ухудшается.

Из 198 больных ЛМС матки прослежены в отдаленном периоде 184 (92,9%), выбыли из-под наблюдения 14 (7,1%). Средняя длительность наблюдения за больными составила $60,0 \pm 4,9$ мес.

На момент завершения исследования (31.12.06) 51 (25,8%) больная была жива без признаков прогрессирования болезни, 25 (12,6%) — с признаками метастазов и рецидивов. Умерли от прогрессирования ЛМС матки 106 (53,5%) пациенток, от интеркуррентных заболеваний — 2 (1,0%).

Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных ЛМС матки составила $50,7 \pm 3,8$ и $36,8 \pm 4,1\%$ соответственно; безрецидивная — $45,6 \pm 3,9$ и $36,2 \pm 4,2\%$ соответственно. Медиана продолжительности жизни и медиана безрецидивного периода — $61,8 \pm 2,1$ и $49,4 \pm 1,8$ мес соответственно.

Причины невысоких отдаленных результатов лечения больных заключаются не только в поздней диагностике, наличии тех или иных клинкоморфологических факторов прогноза и биологических особенностях опухолевого роста, но и в неадекватности лечения.

Для определения оптимальной тактики хирургического лечения в зависимости от радикальности произведенных операций больные в нашем исследовании были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу вошли пациентки, подвергшиеся радикальным хирургическим вмешательствам без остаточной опухоли в различных объемах. Общая 5- и 10-летняя выживаемость больных составила $56,9 \pm 4,3$ и $40,7 \pm 4,8\%$ соответственно, медиана продолжительности жизни — $76,8 \pm 5,6$ мес. Безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость пациенток составила $51,6 \pm 4,5$ и $40,2 \pm 4,8\%$ соответственно, медиана безрецидивного периода — $64,1 \pm 4,7$ мес.

Во 2-ю группу включены больные, которым были выполнены нерадикальные операции (остаточная опухоль > 5 см в брюшной полости или по линии разреза из-за распространенности опухолевого процесса, наличие морфологически подтвержденных лимфогенных метастазов опухоли). В этой группе общая 5- и 10-летняя выживаемость больных составила $26,2 \pm 7,3$ и $21,9 \pm 7,2\%$ соответственно, медиана продолжительности жизни — $19,4 \pm 2,6$ мес.

Таким образом, сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных ЛМС матки в зависимости от радикальности произведенной операции позволил выявить, что наличие остаточной опухоли в малом тазу значительно ухудшает



течение и прогноз заболевания. Медиана продолжительности жизни в 1-й группе оказалась в 3,9 раза больше, чем во 2-й ($76,8 \pm 5,6$ и $19,4 \pm 2,6$ мес соответственно, $p < 0,01$).

В хирургическом лечении ЛМС матки стандартным объемом операции считается экстирпация матки с придатками. Однако представления об объеме хирургического вмешательства при ЛМС матки на протяжении ряда лет менялись. В настоящее время в тактике хирургического вмешательства при ЛМС остаются нерешенными такие вопросы, как целесообразность выполнения повторной лапаротомии после так называемых неадекватных операций (надвлагалищной ампутации матки) с целью удаления оставшейся культи шейки матки и сохранения придатков матки женщинам молодого возраста.

Для ответа на данный вопрос радикально оперированные больные в нашем исследовании были разделены на 2 группы.

В группу 1А отнесены пациентки, перенесшие экстирпацию матки с придатками и надвлагалищную ампутацию матки с придатками с последующей экстирпацией шейки матки. В этой группе общая 5- и 10-летняя выживаемость больных составила $53,4 \pm 4,9$ и $40,9 \pm 5,4\%$ соответственно; медиана продолжительности жизни — $67,3 \pm 7,1$ мес; безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость — $48,7 \pm 5,0$ и $42,0 \pm 5,3\%$ соответственно; медиана безрецидивного периода — $57,0 \pm 9,0$ мес.

В группу 1Б включены пациентки, подвергшиеся надвлагалищной ампутации матки или надвлагалищной ампутации матки с придатками. В этой группе общая 5- и 10-летняя выживаемость больных составила $70,3 \pm 8,8$ и $39,8 \pm 10,7\%$ соответственно; медиана продолжительности жизни — $85,4 \pm 2,1$ мес; безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость — $63,1 \pm 9,5$ и $34,9 \pm 10,8\%$ соответственно; медиана безрецидивного периода — $69,5 \pm 6,3$ мес.

Таким образом, для ответа на вопрос о повторных лапаротомиях в целях удаления культи шейки матки мы исходили из полученных результатов. При сравнении отдаленных результатов лечения больных после экстирпации матки и надвлагалищной ампутации матки были получены следующие данные: 10-летняя общая выживаемость больных после экстирпации матки и надвлагалищной ампутации матки составила $40,9 \pm 5,4$ и $39,8 \pm 10,7\%$ соответственно ($p > 0,05$), а 10-летняя безрецидивная выживаемость — $42,0 \pm 5,3$ и $34,9 \pm 10,8\%$ соответственно ($p > 0,05$). С учетом полученных данных создается впечатление, что объемы хирургического вмешательства — как экстирпация, так и надвлагалищная ампутация матки — не влияют на 5- и 10-летнюю выживаемость больных ЛМС. Кроме того, стоит подчеркнуть, что у 27 из 67 больных ЛМС, оперированных с клиническим диагнозом «миома матки», при повторной лапаротомии опухоль в удален-

ной культе шейки матки не обнаружена. Таким образом, на основании результатов проведенного анализа можно предположить, что пациентки после надвлагалищной ампутации матки при благоприятных факторах прогноза, таких как репродуктивный период жизни, локализация опухоли в узле миомы размерами менее 5 см, с невысоким митотическим индексом (5–10 митозов) могут находиться под строгим наблюдением без релапаротомии для удаления культи шейки матки.

Другой не менее важный для клиницистов вопрос касается сохранения яичников у больных ЛМС. Следует отметить, что, во-первых, ни у одной из 198 включенных в наше исследование пациенток не было выявлено метастазов в яичники, что несколько расходится с данными специальной литературы, согласно которым частота выявления метастазов в яичники составляет от 2,8 до 3,4% [19, 24].

Возможность сохранения яичников у больных ЛМС матки в перименопаузе изучалась в целом ряде исследований. По данным М. Leitaо и соавт. (1993), удаление макроскопически не измененных яичников у больных в перименопаузе необязательно, так как приводит к развитию посткастрационного синдрома [24]. По данным L.A. Aaro и соавт. (1996), у 9 больных ЛМС матки, которым были сохранены макроскопически не измененные яичники, 5-летняя выживаемость составила 78% [11]. А. Berchuck и соавт. (1988) проанализировали результаты лечения 46 больных ЛМС матки и обнаружили, что частота прогрессирования в основной группе и в группе из 8 пациенток, которым были сохранены яичники, была одинаковой [25]. Сходные данные получены А. Gadducci и соавт. (1996) [21]. Авторы пришли к заключению, что сохранение яичников у молодых больных ЛМС матки I стадии не снижает выживаемости. В. Larson и соавт. (1990) сообщили об отсутствии различий в общей выживаемости 19 больных, которым выполнена экстирпация матки с придатками, и 31 больной, у которой яичники были сохранены [26].

R. L. Giuntoli и соавт. (2003) провели исследование случай — контроль для выявления связи между сохранением яичников молодым больным ЛМС матки и исходом заболевания [5]. Основную группу составили 25 больных ЛМС, которым сохранили яичники, контрольную — 25 пациенток, которым их удалили. Группы были сопоставимы по стадиям заболевания, возрасту и степени злокачественности опухоли. Различий по частоте прогрессирования и выживаемости между группами не выявлено. Авторы подтвердили мнение других исследователей о том, что сохранение яичников больных ЛМС матки ранних стадий в перименопаузе возможно.

С помощью однофакторного анализа Т. Wu и соавт. (2006) показали, что сохранение яичников у молодых больных ЛМС матки ранних стадий



благоприятно сказывается на течении болезни и выживаемости [27]. По данным Н.И. Лазаревой (2003), ни у одной из 163 больных ЛМС не было метастазов в яичниках [10]. Средняя продолжительность жизни пациенток, находящихся в репродуктивном периоде, которым во время операции были удалены придатки матки, оказалась ниже, чем больных, которым яичники были сохранены ($48,5 \pm 7,5$ и $70,1 \pm 8,5$ мес соответственно). Между тем, по данным N.R. Abu-Rustum и соавт. (1997), после удаления яичников возможна полная регрессия метастазов ЛМС в легких [28].

Мы проследили отдаленные результаты лечения больных ЛМС матки, которым при хирургическом вмешательстве, независимо от объема операции (экстирпация матки или надвлагалищная ампутация матки), были удалены или сохранены яичники, а также изучили частоту метастазирования опухоли в зависимости от наличия у больной яичников. Общая 5- и 10-летняя выживаемость пациенток, которым при хирургическом вмешательстве были удалены яичники, составила $51,3 \pm 4,8$ и $33,6 \pm 5,1\%$ соответственно по сравнению с больными, которым были сохранены придатки матки — $89,3 \pm 7,1$ и $78,2 \pm 12,1\%$ соответственно ($p < 0,05$). Безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость пациенток, которым при хирургическом вмешательстве были удалены яичники, — $45,1 \pm 4,9$ и $35,2 \pm 5,0\%$ соответственно по сравнению с больными, которым были сохранены придатки матки — $89,2 \pm 7,2$ и $66,1 \pm 15,3\%$ соответственно ($p < 0,05$). Из полученных данных следует, что ЛМС матки у больных с сохраненными яичниками протекает значительно благоприятнее, чем у больных без придатков матки.

При анализе частоты метастазирования опухоли в зависимости от наличия у больных яичников при ЛМС матки было выявлено следующее: в случае радикально произведенной операции частота возникновения метастазов в группе пациенток, которым во время операции были удалены придатки, оказалась на 22,2% выше, чем у больных, которым удалось сохранить придатки матки (59,7 и 37,5% соответственно, $p < 0,05$).

Подводя итоги хирургического лечения больных ЛМС матки, следует еще раз подчеркнуть, что прогноз пациенток зависит от радикальности выполненной операции. В силу того что дооперационная диагностика ЛМС далека от совершенства и большинство больных оперируется с диагнозом миомы матки, желательно при хирургическом вмешательстве в репродуктивном периоде и перименопаузе по возможности сохранять пациенткам яичники для увеличения безрецидивного периода.

Из 168 больных ЛМС матки (из анализа исключены 30 первично диссеминированных пациенток) отдаленные метастазы отмечены у 95 (56,5%) женщин, местные рецидивы — у 18 (10,7%).

Согласно результатам исследования, метастазирование при ЛМС матки, как правило, носит множественный характер (80,0%). Изучая локализацию отдаленных метастазов, мы установили, что ЛМС чаще всего метастазирует в легкие — 42 (44,2%) случая. При этом прогрессирование проявилось только метастазами в легкие у 22 (52,4%) больных, а у 20 (47,6%) — метастазы в легких сочетались с метастазами в другие органы. На втором месте по частоте метастазирования оказались лимфатические узлы таза, затем лимфатические узлы брыжейки толстой или тонкой кишки, а также метастазы по висцеральной и париетальной брюшине. Реже наблюдается поражение большого сальника и лимфатических узлов поясничной области.

У 18 (10,7%) больных возникли местные рецидивы, при этом у 13 (72,2%) из них местные рецидивы сочетались с отдаленными метастазами и только у 5 (27,8%) были выявлены рецидивы в культе влагалища и/или малом тазу.

Неудовлетворенность отдаленными результатами лечения больных ЛМС матки побудила клиницистов к изучению эффективности лекарственной терапии и ЛТ. До сих пор не продемонстрированы обнадеживающие результаты применения ни одного из методов адъювантного лечения, и ни один из них не повлиял на общую и безрецидивную выживаемость. Т.А. Dinh и соавт. (2004) провели адъювантное лечение 8 больным ЛМС матки [14]. Несмотря на адъювантные ХТ и ЛТ, у 7 (88%) пациенток в среднем через 3 мес зафиксировано прогрессирование. У них были обнаружены метастазы в легких.

В настоящее время все больше исследователей проявляют интерес к ХТ при ЛМС матки. С учетом низкой выживаемости даже при опухолях ранних стадий и высокой частоте отдаленных метастазов изучают применение ХТ как с профилактической, так и с лечебной целью. Однако эффективность адъювантной ХТ при ЛМС матки ранних стадий пока не доказана [3].

В нашем исследовании при сопоставлении 5-летней общей и безрецидивной выживаемости больных ЛМС матки после хирургического лечения, которая составила $55,7 \pm 4,7$ и $50,0 \pm 4,9\%$ соответственно, и комбинированной терапии (операция + ХТ) — $53,7 \pm 11,4$ и $47,9 \pm 11,5\%$ соответственно, не выявлены существенные различия ($p > 0,05$). Вместе с тем необходимо учитывать, что комбинированному лечению подверглись больные ЛМС с более неблагоприятными прогностическими признаками. Согласно результатам выполненного исследования можно сделать вывод о целесообразности адъювантной ХТ для профилактики отдаленного метастазирования у больных ЛМС матки при наличии факторов неблагоприятного прогноза — таких как постменопауза, большие размеры

(более 5 см) новообразования с некрозами и кровоизлияниями в нем и числом митозов более 10.

Роль ЛТ в лечении больных ЛМС матки также нуждается в дальнейшем изучении. По данным разных авторов, возможности адъювантной ЛТ весьма ограничены, и ЛМС считают радиорезистентной опухолью [14, 25, 29—31]. По данным других ретроспективных исследований, облучение малого таза снижает появление локальных рецидивов и может быть проведено для улучшения местно-регионарного контроля у больных ЛМС матки, но не влияет на общую выживаемость [4, 13, 15, 19, 21, 26, 32]. Данные об эффективности ЛТ, полученные в результате нашей работы, недостоверны из-за небольшого числа больных в группах, однако позволяют высказать следующее предположение. Послеоперационное облучение больных ЛМС мат-

ки малоэффективно в связи с низкой радиочувствительностью опухоли. Так, ни у одной пациентки с местными рецидивами ЛМС матки, которым проводилась ЛТ, не отмечено даже частичной регрессии опухоли, а в отдельных случаях наблюдался рост опухоли на фоне проводимого лечения. У 60% больных ЛМС матки после комбинированного лечения с применением адъювантной ЛТ в дальнейшем отмечено прогрессирование процесса с появлением отдаленных метастазов опухоли. Следовательно, ЛТ при ЛМС матки не снижает частоты развития местных рецидивов, не излечивает их и не способствует благоприятному исходу лечения.

Таким образом, дальнейшие перспективы улучшения результатов лечения больных ЛМС матки заложены в совершенствовании компонентов комбинированного лечения и химиолучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harlow B. L., Weiss N.S., Lofton S. The epidemiology of sarcomas of the uterus. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:339—402.
2. Leitao M. M., Brennan M. F., Hensley M. et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2002;87:287—94.
3. Omura G.A., Blessing J.A., Major F. et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecological Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985;3:1240—5.
4. Echr G., Jepson J., Steel J. et al. Treatment of uterine sarcomas. *Cancer* 1990;66(1):35—9.
5. Giuntoli R.L., Metzinger D.S., DiMarco C.S. et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89:460—9.
6. Zaloudek C., Norris H.J. Mesenchymal tumors of the uterus. In: R.J. Kurman (ed). *Blaustein's pathology of the female genital tract*. New-York, Springer-Verlag; 1994. p. 487—528.
7. Parker W.H., Fu Y.S., Berek J.S. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma in rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994;83:414—8.
8. Platz C.E., Benda J.A. Female genital tract cancer. *Cancer* 1995;75:270—94.
9. Robboy S.J., Bentley R.C., Butnor K. et al. Pathology and pathophysiology of uterine smooth - muscle tumors. *Environ Health Perspect* 2000;108 (Suppl 5):779—84.
10. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов: клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза: Дис. ... Докт. мед. наук. М.; 2003. с. 68—118.
11. Aaro L.A., Symmonds R.E., Dockerty M.B. Sarcoma of the uterus: a clinical and pathologic study of 177 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:101—9.
12. Blom R., Guerrieri C., Stal O. et al. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic, DNA flow cytometric, p53, and mdm-2 analysis of 49 cases. *Gynecol Oncol* 1998;68:54—61.
13. Brooks S.E., Zhan M., Cote T. et al. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989—1999. *Gynecol Oncol* 2004;93:204—8.
14. Dinh T.A., Oliva E.A., Fuller Jr. A.F. et al. The treatment of uterine leiomyosarcoma. Result from a 10-year experience (1990-1999) at the Massachusetts General Hospital. *Gynecologic Oncology* 2004;92:648—52.
15. Livi L., Paia F., Shah N. et al. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1366—73.
16. Mayerhofer K., Obermair A., Windbichler G. et al. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases. *Gynecol Oncol* 1999;74:196—201.
17. Nordal R.R., Kristensen G.B., Kaern J. et al. The prognostic significance of stage, tumor size, cellular atypia and DNA ploidy in uterine leiomyosarcoma. *Acta Oncol* 1995;34:797—802.
18. Hannigan E.V., Gomez L.G. Uterine leiomyosarcoma. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134:557—64.
19. Major F.J., Blessing J.A., Silverberg S.G. et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1993;71 (Suppl 4):1702—9.
20. Peters W.A. 3rd, Howard D.R., Andersen W.A. et al. Uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential. *Obstet Gynecol* 1994;83:1015—20.
21. Gadducci A., Landoni F., Sartori E. et al. Uterine Leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996;62:25—32.
22. Goff B.A., Rice L.W., Fleischhacker D. et al. Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma: lymph node metastases and sites of recurrence. *Gynecol Oncol* 1993;50:105—9.
23. Tavassoli F.A., Devilee P. Mesenchymal tumors and related lesions of uterus. In: F.A. Tavassoli, P. Devilee (ed). *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, IARC Press; 2003. p. 233—45.
24. Leitao M., Sonoda Y., Brennan M.F. et al. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2003;91:209—12.
25. Berchuck A., Rubin S.C., Hoskins W.J. et al. Treatment of uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 1988;71:845—50.
26. Larson B., Silfversward C., Nilsson B. et al. Prognostic factors in uterine leiomyosarcoma: a clinical and histopathological study of 143 cases. The Radiumhemmet series 1936—1981. *Acta Oncol* 1990;29:185—91.
27. Wu T., Chang T., Hsueh S. et al. Prognostic factors and impact of adjuvant chemotherapy for uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2006;100:166—72.
28. Abu-Rustum N.R., Curtin J.P., Burt M. et al. Regression of uterine low-grade smooth-muscle tumors metastatic to the lung after oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1997;89:850—2.
29. Belgrad R., Elbadawi N., Rubin P. Uterine sarcoma. *Radiology* 1975;114:181—8.
30. Perez C.A., Askin R.J. Effects of irradiation on mixed mullerian tumors of the uterus. *Cancer* 1979;43:1274—84.
31. Salazar O.M., Bonfigliola T.A., Patten S.F. et al. Uterine sarcomas: Natural history, treatment and prognosis. *Cancer* 1978;42:1152—60.
32. Knoke T.H., Kucera H., Dorfner N. et al. Results of postoperative radiotherapy in the treatment of sarcoma of the corpus uteri. *Cancer* 1998;83:1972—9.



ДИСГЕРМИНОМЫ ЯИЧНИКОВ: ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ В ГУ РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА РАМН

О.Н. Стрельцова, М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, А.А. Буланов, К.И. Жордания, С.А. Тюляндин
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

OVARIAN DYSGERMINOMAS: TREATMENT EXPERIENCE OF THE N.N.BLOKHIN CRC RAMS

O.N. Streltsova, M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, V.V. Zhordania, S.A. Tyulandin
N.N. Blokhin Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

This is a retrospective review of treatment results of 35 patients with dysgerminomas in the Departments of Clinical Pharmacology and Gynecology, N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center (NNBRCRC) between 1990 and 2006.

Primary surgery was carried out in all patients. Twenty patients (57%) underwent fertility-sparing surgery. Postoperative systemic chemotherapy was administered to 28 (80%) women: among them 23 received platinum-based chemotherapy, 5 were treated with non-platinum combinations.

At a median follow-up of 75 months the disease-free survival was 71,4% and the overall survival was 97,1%. Our data confirmed that prognosis of dysgerminomas is excellent if managed with standard treatment initially, this is possible, as a rule, only in specialized cancer centers.

Дисгерминома — наиболее часто встречающийся гистологический вариант злокачественных герминогенных опухолей яичников (ЗГОЯ) [1–7]. Она представляет собой аналог семиномы у мужчин и составляет почти половину всех ЗГОЯ. Заболеванию подвержены преимущественно женщины молодого возраста и подростки [1–14]. Этиология дисгерминомы пока не установлена. Источником ее развития иногда может быть гонадобластома, однако доля дисгермином подобного происхождения невелика.

Благодаря высокой чувствительности к лучевой терапии дисгерминома всегда выделялась среди других гистологических типов ЗГОЯ. Еще до внедрения в практику современной комбинированной химиотерапии лучевая терапия позволяла добиваться хороших результатов лечения больных дисгерминомой [6]. К сожалению, впоследствии женщины часто сталкивались с проблемой вторичного бесплодия, даже несмотря на проводимое в некоторых центрах экранирование яичников. В 1980-х гг. с внедрением в практику схем с включением препаратов платины, химиотерапия, по сути, заменила лучевую терапию в стандартном лечении больных метастатической дисгерминомой [2–6, 15–20]. Благодаря этому сегодня репродуктивную функцию удается сохранить у большинства больных [6, 18, 21–23].

Целью настоящего исследования было изучение частоты встречаемости, клинико-морфологических характеристик и анализ результатов лечения больных дисгерминомой, проходивших лечение в отделениях клинической фармакологии и химиотерапии и гинекологии НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1990 по 2006 г. включительно.

Материалы и методы

Материалами для данного исследования послужили данные о 35 больных дисгерминомой яичников, находившихся на лечении в отделениях клинической фармакологии и химиотерапии и гинекологии НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 1990–2006 гг. Изучены истории болезни, поликлинические карты, протоколы операций, описания операционных препаратов и гистологические заключения.

Критерием отбора пациенток был гистологически верифицированный диагноз дисгерминомы яичников. Микропрепараты пересмотрены в отделении патоморфологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и проанализированы согласно модифицированной международной гистологической классификации опухолей ВОЗ (№ 9, 1973). Стадия заболевания определялась на основании классификации FIGO.

В комплексе диагностических мероприятий, позволяющих подтвердить наличие новообразований яичников, дооперационно составить представление о степени распространенности заболевания, визуализировать рецидивы и метастазы опухоли, больным были проведены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, а также исследование опухолевых маркеров (АФП, ХГ, СА-125 и ЛДГ) в сыворотке крови. При необходимости выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства.

Всем пациенткам на начальном этапе лечения первичной опухоли были произведены оперативные вмешательства различного объема в зависимости от степени распространенности опухоли.

вого процесса, возраста больной, гистологического типа. У 7 (20%) больных объем лечебных мероприятий этим и ограничился. Вторым этапом лечения, если таковой был признан необходимым, в большинстве случаев была химиотерапия (различные режимы с/без включения препаратов платины). Ни одной из пациенток в нашем исследовании не проводилось лучевое лечение.

Клинический эффект от лечения оценивался по результатам гинекологического осмотра, определения опухолевых маркеров (АФП, ХГ, СА-125 и ЛДГ), сонографии и, при необходимости, компьютерной томографии. Больные дисгерминомой яичников с повышенным уровнем АФП рассматривались как имеющие ЗГОЯ смешанного типа и были исключены из исследования. Присутствие в сыворотке крови нескольких повышенных титров ХГ было приемлемым и объяснялось наличием в дисгерминоме гигантских клеток синцитиотрофобласта [2, 3, 13, 24, 25].

Средний срок наблюдения за больными дисгерминомами составил 75 мес. Имеются данные по всем пациенткам, из них 34 (97%) на момент завершения исследования (31.12.2007) — живы без признаков прогрессирования болезни. Одна больная умерла от прогрессирования заболевания.

Оценка лечебного эффекта химиотерапии проводилась согласно шкале RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, 2000).

Главным критерием эффективности лечения является выживаемость больных в течение длительных сроков наблюдения. Вычисление показателей общей и безрецидивной выживаемости производилось методом построения таблиц дожития (метод Каплана — Майера).

Результаты

В исследование включены 35 больных дисгерминомами яичников. Средний возраст пациенток составил 20 лет и варьировал от 14 до 42 лет. Средний срок наблюдения — 75 мес (от 11 до 216 мес). Характеристика пациенток представлена в таблице. В соответствии с международной классификацией ВОЗ (1998) из 35 больных у 18 (51,4%) диагностирована I стадия ЗГОЯ, у 3 (8,6%) — II стадия, у 9 (25,7%) — III стадия. В 5 (14,3%) случаях стадия заболевания не была установлена.

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза пациенток с дисгерминомой своевременное (11—14 лет) наступление менархе наблюдалось у 16 (46%), позднее (15 лет и позже) — у 3 больных. У 6 пациенток с первичной аменореей при исследовании кариотипа выявили синдром дисгенезии гонад, 46ХУ.

Среди пациенток с дисгерминомой яичников жалобы на боли в животе различного характера и интенсивности предъявляли 10 (29%) женщин. В 3 (9%) наблюдениях имела место клиника «острого живота» вследствие перекрута ножки опухоли и/или спонтанного разрыва ее капсулы. Увеличение в объеме живота, обусловленное большими размерами опухоли, отмечали 4 (11%) пациентки. Бессимптомное течение заболевания наблюдалось у 5 больных дисгерминомой яичников. При определении опухолевых маркеров повышенный уровень ЛДГ отмечен у 6 из 12 больных (в среднем 1204), ХГ — у 2 из 10 больных (в среднем 11,37 мМЕ/мл), СА-125 — у 3 из 8 (в среднем 85,1 МЕ/мл).

По данным клинического обследования и интраоперационной ревизии, дисгерминома в 12 случаях поражала правый яичник, в 14 — левый, в 8 наблюдениях — оба яичника. У одной пациент-

Характеристика больных

Показатель	Число больных (n=35)
Возраст, годы	20 (14—42)
Гистология	
дисгерминома	30 (86)
гонадобластома	3 (8)
дисгерминома + гонадобластома	2 (6)
Стадия заболевания	
I	18 (51)
II	3 (9)
III	9 (14)
IV	0
не установлена	5 (26)
ХГ+ (n)	2/10 (20)
среднее значение	11,37
ЛДГ+(n)	6/12 (50)
среднее значение	1204
Предшествующее лечение в других лечебных учреждениях	
хирургическое лечение	20 (57)
органосохраняющие операции	13 (65)
химиотерапия	9 (26)
с включением препаратов платины	7 (78)
без препаратов платины	2 (22)
Лечение в РОНЦ	
хирургическое	15 (43)
органосохраняющие операции	7 (47)
химиотерапия	21 (60)
адъювантная	12
лечебная	9
наблюдение	14
рецидивы	8 (23)

Примечание. В скобках — процент больных.



ки первичная опухоль располагалась забрюшинно. При этом у 3 пациенток был отмечен местно-распространенный процесс, ограниченный полостью малого таза, у 9 — наблюдалась диссеминация опухолей в брюшной полости, вышедшая за пределы малого таза. Размеры опухолей колебались от микроскопических ($n=1$) до гигантских (25 см в наибольшем диаметре) и в среднем составляли 17 см. Макроскопически 2 опухоли имели кистозное строение, 15 опухолей — солидное, 2 — смешанной структуры. Накопление жидкости в плевральной и/или брюшной полости не было отмечено ни в одном наблюдении. Опухолевые клетки в смыве с брюшины при интактной капсуле цитологически были обнаружены в 3 случаях.

При оценке степени распространенности опухолевого процесса в 5 (14%) наблюдениях выявлено поражение забрюшинных лимфатических узлов. Поражение большого сальника отмечено у 3 (8,6%) пациенток.

Все больные на I этапе лечения подверглись хирургическим вмешательствам. Пятнадцать (43%) пациенток оперированы в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 20 (57%) — в других лечебных учреждениях.

Были произведены первичные хирургические вмешательства следующего объема: экстирпация или надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция большого сальника — 5 (14,3%) больным; экстирпация или надвлагалищная ампутация матки с придатками — 4 (11,4%); двусторонняя аднексэктомия, удаление большого сальника — 2 (5,7%) пациенткам с кариотипом ХУ; аднексэктомия на стороне поражения — 7 (20%); аднексэктомия на стороне поражения, резекция контрлатерального яичника — 5 (14,3%); аднексэктомия на стороне поражения, резекция контрлатерального яичника, резекция большого сальника — 6 (17,1%); резекция яичника — 5 (14,3%) пациенткам. Повторное хирургическое вмешательство с целью расширения первоначального объема операции потребовалось 5 больным. Таким образом, операции органосохраняющего объема были выполнены 20 (57%) пациенткам.

Химиотерапию на II этапе лечения получили 28 (80%) больных, из них в 23 случаях — с включением производных платины. Адъювантная химиотерапия проведена 19 пациенткам, индукционная — 9. Количество курсов химиотерапии зависело от нескольких факторов, включая достижение объективного эффекта при наличии измеряемых очагов, нормализацию опухолевых маркеров ЛДГ и ХГ, переносимость больной режима лечения, а также мнение лечащего врача.

Из 5 пациенток, получавших лекарственное лечение по схемам, не включавшим производные платины, возврат заболевания имел место у 1 (20%). Среди 23 больных, прошедших курс химио-

терапии с препаратами платины, прогрессирование заболевания возникло у 2 (8,7%).

Химиотерапия в другом лечебном учреждении была проведена 9 пациенткам, из них 7 — с включением препаратов платины. У 3 больных впоследствии развился рецидив заболевания: 2 из них получили лекарственное лечение с включением препаратов платины, 1 — без препаратов платины.

Из 21 больной дисгерминомой яичников, которым на II этапе проводилось лекарственное лечение в условиях ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 12 (80%) пациенток получили адъювантную химиотерапию, из них в 11 случаях — с включением производных платины. Лечебная химиотерапия была проведена 9 больным, из них 7 — с включением препаратов платины. Количество курсов химиотерапии варьировало от 1 до 6 и в среднем составило 2 курса в случае адъювантного лечения и 4 — при индукционной химиотерапии. При адъювантном лекарственном лечении не зарегистрировано ни одного случая возврата заболевания. Из 9 больных, получавших лечебную химиотерапию, прогрессирование заболевания развилось у 1 пациентки, которой проводилось лечение без включения производных платины.

После хирургического лечения 7 (20%) больных были оставлены под динамическим наблюдением. Впоследствии у 5 из них развились рецидивы заболевания, все излечены с помощью химиотерапии. Две больные живы без признаков прогрессирования в течение 24 и 28 мес соответственно.

В целом, прогрессирование заболевания имело место в 8 (23%) наблюдениях, при этом в 6 случаях отмечено метастатическое поражение парааортальных лимфатических узлов, в 2 — рецидив заболевания в малом тазу. Минимальный срок возникновения рецидива или метастазов составил 3 мес, максимальный — 36 мес с момента удаления первичной опухоли, в среднем — 16 мес. У 5 (62,5%) пациенток прогрессирование заболевания возникло в течение первого года после удаления первичной опухоли, у 2 (25%) — на втором году, у 1 (12,5%) — в течение третьего года. В нашей серии наблюдений не было отмечено ни одного случая позднего прогрессирования заболевания. Следовательно, наблюдение пациенток с новообразованием этого гистотипа может быть ограничено 5-летним периодом.

Общая выживаемость для всей группы больных дисгерминомой яичников составила 97,1%: 100, 100 и 88,9% при I, II и III стадиях соответственно. Безрецидивная выживаемость — 71,4%: 88,9, 66,7 и 67,7% при I, II и III стадиях соответственно. Общая выживаемость в группе больных без адъювантного лекарственного лечения составила 100%, безрецидивная — 28,6%. В группе больных, которым проводили послеоперационную химио-



терапию без включения производных платины, общая выживаемость оказалась равной 100%, безрецидивная — 83,3%. В группах пациенток, получивших послеоперационную химиотерапию с использованием препаратов платины, общая и безрецидивная выживаемости составили 95,5 и 86,4% соответственно.

Обсуждение

Современные методы хирургических вмешательств, направленные на сохранение репродуктивной функции, с последующей химиотерапией с включением производных платины позволяют добиться излечения большинства больных ЗГОЯ [2—14, 16—23, 26, 27].

Результаты многих исследований последних лет свидетельствуют о том, что выполнение операций органосохраняющего объема на I этапе лечения независимо от стадии заболевания не приводит к увеличению риска прогрессирования заболевания [21—23, 28—33]. Исключение составляют лишь больные в постменопаузе, которым показана экстирпация матки с придатками. Обязательными этапами оперативного вмешательства являются определение хирургической стадии заболевания, а также срочное гистологическое исследование опухолевого измененного яичника. Большинство случаев невыполнения хирургического стадирования и «завышения» объема хирургического вмешательства связано с первичным хирургическим лечением в неспециализированных учреждениях, невозможностью интраоперационного проведения срочного гистологического исследования и/или отсутствием в штате опытного патоморфолога-гинеколога, способного диагностировать редкие опухоли яичников, в том числе с применением современных иммуногистохимических методик [5].

Характер послеоперационного лечения больных дисгерминомой яичников определяется в первую очередь стадией заболевания, а также наличием или отсутствием остаточной опухоли. По данным литературы, у пациенток с Ia стадией дисгерминомы яичников после хирургического лечения можно отказаться от дополнительного лечения [2—5, 14, 33] при условии возможности тщательного наблюдения. Обследование в этой группе необходимо проводить с периодичностью 1 раз в 4—6 нед с обязательным определением уровня опухолевых маркеров (АФП, ХГ, ЛДГ) и ультразвуковой томографией брюшной полости и малого таза. Компьютерную томографию рекомендуется проводить каждые 3—4 мес. По данным различных авторов, частота рецидивов варьирует от 15 до 25% [2—6, 16—20]. Однако все рецидивы с высокой степенью вероятности могут быть успешно излечены с помощью химиотерапии. При отсутствии возможности регулярного наблюдения больным дисгерминомой яичников Ia стадии показана

профилактическая химиотерапия: 2 курса по схеме ВЕР (цисплатин, этопозид, блеомицин) [14].

В нашем исследовании у 5 из 7 пациенток, не получивших адъювантное лечение, впоследствии развился рецидив заболевания. Такая высокая частота прогрессирования заболевания, на наш взгляд, объясняется, в первую очередь, неадекватным стадированием опухолевого процесса при хирургическом вмешательстве.

Пациенткам с Ib и выше стадией заболевания и полностью удаленной опухолью в послеоперационном периоде следует проводить адъювантную химиотерапию. По данным литературы, 3 курса химиотерапии по схеме ВЕР (цисплатин, этопозид, блеомицин), как правило, предотвращают развитие рецидива [2—6, 8, 9, 15, 16, 19, 20, 27, 28, 30—35]. Наш опыт проведения адъювантного лекарственного лечения подтверждает эти данные: из 12 больных, которым проводилась адъювантная химиотерапия в условиях РОНЦ, не возникло ни одного случая прогрессирования заболевания.

Больным с остаточной опухолью после операции или рецидивом заболевания после хирургического лечения также показана лекарственная терапия. Накопленный к настоящему времени опыт позволяет рекомендовать проведение 4 курсов химиотерапии по программе ВЕР в качестве стандартного режима при распространенном процессе, а также в случае рецидива дисгерминомы яичников [2—5, 27, 28, 30—36]. Из 9 пациенток, которым проводилась лечебная химиотерапия в условиях ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 8 живы без признаков прогрессирования опухолевого процесса. Возврат заболевания имел место лишь у 1 больной, которой проводилась химиотерапия без включения производных платины.

Тем не менее необходимо помнить, что высокая эффективность современных режимов химиотерапии обусловлена прежде всего интенсивностью лечения. Снижение доз препаратов, увеличение интервалов между курсами лечения, исключение из первоначального режима того или иного препарата приводят к значительному снижению эффективности химиотерапии. Соблюдение вышеперечисленных требований невозможно без соответствующих средств поддержки и борьбы с осложнениями лекарственного лечения (противорвотные препараты, антибиотики, различные компоненты крови, и в первую очередь тромбоконцентрат, парентеральное питание и т.д.), а также опытного химиотерапевта.

В настоящее время для успешного лечения у больных ЗГОЯ, и в частности, дисгерминомы, необходимы использование современных методов диагностики и мониторинга, привлечение опытных химиотерапевтов и хирургов, ориентированных в новых подходах к лечению подобной группы больных и имеющих возможность их интенсивно-

го наблюдения в течение 5 лет после завершения лечения. К сожалению, сегодня это возможно лишь в крупных онкологических учреждениях, что объясняет целесообразность направления в них больных дисгерминомой яичников.

Заключение

Подводя итоги наших исследований и сопоставляя полученные результаты с данными литературы, следует подчеркнуть, что современные ре-

жимы химиотерапии с включением производных платины позволяют добиться высоких результатов выживаемости больных с дисгерминомой яичников. У большинства пациенток возможно выполнение операций органосохраняющего объема без увеличения риска прогрессирования заболевания. Наши результаты подтверждают благоприятный прогноз дисгермином при лечении в специализированных онкологических клиниках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Quirk J.T., Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992—1999. *Gynecol Oncol* 2005;97:519—523.
2. Тюляндин С.А. Герминогенные опухоли яичников. *Практ онкол* 2006;7(1).
3. Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей. М., Медицина; 2005. с. 247—253.
4. Patterson D.M., Rustin G.J. Controversies in the management of germ cell tumors of the ovary. *Curr Opin Oncol* 2006;18:500—506.
5. Norris H.J., Jensen R.D. Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents. *Cancer* 1972;30:713—719.
6. Brewer M., Gershenson D.M., Herzog C.E. et al. Outcome and reproductive function after chemotherapy for ovarian dysgerminoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2670—2675.
7. Lawrence M.R., Talermin A. Recent Advances in the Pathology and Classification Of Ovarian Germ Cell Tumors. *Int J of Gynecol Pathology* 2006;25:305—320.
8. Kurman R.J., Norris H.J. Malignant mixed germ cell tumors of the ovary. A clinical and pathologic analysis of 30 cases. *Obstet Gynecol* 1976;48:579—589.
9. Kurman R.J., Norris H.J. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Hum Pathol* 1977;8:551—564.
10. You W., Dainty L.A., Rose G.S. et al. Gynecologic malignancies in women aged less than 25 years. *Obstet Gynecol* 2005;105:1405—1409.
11. Deligeorgiou E., Eleftheriades M., Shiadoes V. et al. Ovarian masses during adolescence: clinical, ultrasonographic and pathologic findings, serum tumor markers and endocrinological profile. *Gynecol Endocrinol* 2004;19:1—8.
12. Bridgewater J.A., Rustin G.J. Management of nonepithelial ovarian tumours. *Oncology* 1999;57:89—98.
13. Hurteau J.A., Williams S.J. Ovarian germ cell tumours. *Ovarian. Cancer*, 2 edn. Rubin S.C., Sutton G.P. (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 373—382.
14. Dark G.G., Bower M., Newlands E.S. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumours. *J Clin Oncol* 1997; 15:620—624.
15. Einhorn L.H., Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977;87:293—298.
16. Gershenson D.M., Morris M., Cangir A. et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990;8:715—720.
17. Williams S., Blessing J.A., Liao S.Y. et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994;12:701—706.
18. Gershenson D.M., Wharton J.T., Kline R.C. et al. Chemotherapeutic complete remission in patients with metastatic ovarian dysgerminoma. Potential for cure and preservation of reproductive capacity. *Cancer* 1986;58:2594—2599.
19. Williams S.D., Blessing J.A., Hatch K.D. et al. Chemotherapy of advanced dysgerminoma: Trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1991;9:1950—1955.
20. Williams S.D., Kauderer J., Burnett A.F. et al. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2004;95: 496—499.
21. Gershenson D.M. Fertility-sparing surgery for malignancies in women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34:43—47.
22. Zanetta G., Bonazzi C., Cantu M. et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001; 19:1015—1020.
23. Zanagnolo V., Sartori E., Trussardi E. et al. Preservation of ovarian function, reproductive ability and emotional attitudes in patients with malignant ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123:235—243.
24. Serov S.F., Scully R.E., Sobin L.H. Histological typing of ovarian tumours. International histological classification of tumours, No. 9, Geneva, World Health Organization; 1973.
25. Raghavan D. Atlas of Clinical Oncology. Germ Cell Tumors. London; 2003. p. 39.
26. Zanagnolo V., Sartori E., Galleri G. et al. Clinical review of 55 cases of malignant ovarian germ cell tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25:315—320.
27. Billmire D., Vinocur C., Rescorla F. et al: Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: An intergroup study. *J Pediatr Surg* 2004;39:424—429.
28. Gobel U., Schneider D.T., Calaminus G. et al. Germ-cell tumors in childhood and adolescence: GPOH MAKEI and the MAHO study groups. *Ann Oncol* 2000;11:263—271.
29. Lai C.H., Chang T.C., Hsueh S. et al. Outcome and prognostic factors in ovarian germ cell malignancies. *Gynecol Oncol* 2005;96:784—791.
30. Murugaesu N., Schmid P., Dancy G. et al. Malignant ovarian germ cell tumors. Identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:4862—4866.
31. Bower M., Fife K., Holden L. et al. Chemotherapy for ovarian germ cell tumours. *Eur J Cancer* 1996;32A:593—597.
32. Newlands E.S., Bower M., Holden L. et al. Management of Stage I and metastatic ovarian germ cell tumors (OGCT). *Proc ASCO* 1996;15:A774 (abstr.).
33. Slayton R.E., Park R.C., Silverberg S.G. et al. Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report). *Cancer* 1985;56:243—248.
34. Williams S.D., Blessing J.A., Moore D.H. et al. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *Ann Intern Med* 1989;111:22—27.
35. Scully R.E., Sobin L.H. Histological Typing of Ovarian Tumours. World Health Organization International Histological Classification of Tumours (ed 2). Berlin, Germany, Springer; 1999.
36. Leiserowitz G.S., Xing G., Cress R. et al. Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol* 2006;100:315—321.



ВОПРОСЫ ГЕРОНТОЛОГИИ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

Б.Г. Нуммаев, В.В. Кузнецов, Л.Т. Мамедова, Т.М. Шаталова

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

GERONTOLOGY ISSUES IN GYNECOLOGY

B.G. Nummayev, V.V. Kuznetsov, L.T. Mamedova, T.M. Shatalova

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

According to data from World Health Organization (WHO) the median duration of life of the world population has been increasing over the last years.

In Russia, the proportion of women among the population aged 70 years and over account for 75%.

One of the investigations included 457 patients with morphologically verified ovarian carcinoma (OC) who had received treatment from 1990 to 1999. Among them 304 patients were over 60 years old and 153 patients were under 45 years old.

Yet long-term results of treatment of elderly patients with ovarian cancer are considerably worse than that of the younger patients. Five-year survival of elderly and younger patients with OC were 34,6% and 14%, respectively, and median survival were 40,92,2 and 18,9 0,8 months.

Other group included 510 patients with morphologically verified cervical cancer. Among them 259 patients were at ages over 60 and 251 patients were at ages under 45 years. Overall, the complication rate after combined modality treatment was 1,5 times higher in elderly patients in comparison with younger patients.

Thereby, the age of the patients is an important factor, which determines the course and prognosis of the cancer of the female reproductive organs. The treatment of elderly onco-gynecologic patients requires thorough assessment, preoperative preparation, individual adjustment of the dose intensity of chemo- and radiotherapy, as well as the prophylaxis and treatment of possible and developed complications.

По данным ВОЗ, средняя продолжительность жизни населения планеты за последние годы увеличилась. Так, в 1991 г. она составила 73 года у мужчин и 81 — у женщин*. По прогнозам специалистов, к 2020 г. продолжительность жизни мужчин увеличится в среднем до 78, а женщин — до 90 лет [2]. Таким образом, отмечается устойчивый рост удельного веса лиц пожилого и старческого возраста по сравнению со средним и молодым возрастом. Так, если в 1990 г. число лиц старше 65 лет составляло только 9%, то к 2030 г. ожидается рост этого показателя до 16% [2].

Демографическая ситуация в России [3, 4] складывается несколько иначе. В связи с низкой рождаемостью отмечается общее старение населения. При этом констатируется снижение продолжительности жизни мужчин. Так, если в 1986 г. средняя продолжительность жизни составляла 74,6 года у женщин и 64,9 — у мужчин, то к 1994 г. этот показатель был равен 71,1 и 57,3 соответственно. В связи с этим в настоящее время в России среди людей в возрасте 70 лет и старше доля женщин составляет 75% [4, 5].

Изменение демографической структуры населения, как и следовало ожидать, во многом определяет частоту и характер различных заболеваний [3—5].

Эпидемиологические исследования показали, что у лиц пожилого возраста основной причиной смерти являются заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) и злокачественные новообразования.

Эта тенденция наблюдается и в онкологической гинекологии. Пик заболеваемости раком яичников (РЯ), эндометрия и вульвы приходится на 6—7-ю декаду жизни женщин. Около 40% случаев заболеваемости раком шейки матки (РШМ) отмечено у женщин в возрасте старше 59 лет [3—5].

Вопрос лечения рака гонад у пациенток пожилого возраста требует пристального внимания онкологов [1, 3, 6, 7]. Известно, что лучшие отдаленные результаты лечения рака различных локализаций, и в частности рака женских половых органов, получают вследствие адекватности хирургического, лекарственного и лучевого методов лечения [6]. Выбор метода лечения, в первую очередь, зависит от локализации, гистологической структуры, а также распространенности опухоли. Вместе с тем большую роль играет и возраст больной. Последний фактор увеличивает риск возникновения хирургических осложнений и в определенной степени ограничивает использование того или иного метода лечения [6].

Это связано прежде всего со снижением функциональной активности жизненно важных органов и систем, наличием тяжелых сопутствующих заболеваний у женщин пожилого и старческого возраста. Лечение пациенток старших воз-

* По классификации ВОЗ 1995 г. выделяют следующие возрастные группы: молодой возраст — до 45 лет; средний возраст — 45—59 лет; пожилой возраст — 60—74 года; старческий возраст 75—90 лет; долгожители — старше 90 лет [1].



растных групп осложняется или не всегда оказывается успешным еще и потому, что заболевание часто диагностируется на поздних стадиях развития [7]. Довольно часто это происходит из-за неправильной интерпретации жалоб больных вследствие наличия у них различных сопутствующих заболеваний, скрытого течения болезни на начальных стадиях болезни. Кроме того, многие пациентки обращаются за медицинской помощью только при ярко выраженных клинических проявлениях болезни — это основная причина позднего обнаружения у пожилых женщин злокачественных опухолей гениталий, требующих длительного агрессивного лечения, проведение которого, в свою очередь, ограничивается сопутствующей патологией.

Научные исследования последних десятилетий позволили выработать комплексный подход к лечению злокачественных новообразований гениталий у женщин, при этом большее внимание все же уделялось пациенткам молодой и средней возрастных групп. У больных пожилого и старческого возраста по-прежнему остаются недостаточно изученными вопросы о роли и месте хирургического лечения, дозах и режимах химио- и радиотерапии, а также последовательности их сочетаний. Таким образом, изучение геронтологических аспектов у онкогинекологических больных является актуальной проблемой современной клинической онкологии.

С начала 1990-х гг. в гинекологической клинике ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проводятся исследования, посвященные изучению особенностей клинического течения, метастазирования, диагностики и разработке адекватного лечения у онкогинекологических больных пожилого и старческого возраста [4, 8].

В одно из исследований были включены 457 больных с морфологически верифицированным РЯ, лечение которых проводилось в период с 1990 по 1999 г. Из них 304 пациентки были в возрасте старше 60 лет, а 153 — моложе 45 лет. Установлено, что жалобы больных старших возрастных групп отражали все симптомы онкологического заболевания, включая признаки интоксикации, различные нарушения функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также метаболизм, что указывало на запущенность опухолевого процесса. Кроме того, наши исследования показали, что у женщин старше 60 лет в 3—5 раз чаще, чем у более молодых пациенток, наблюдались сопутствующие заболевания ССС, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей, почек и мочевыделительной системы, эндокринно-обменные нарушения, коагулопатии.

У больных РЯ пожилого и старческого возраста по сравнению с больными моложе 45 лет

преобладали III и IV стадии (81,9% против 71,9%). При этом частота диагностирования IV стадии заболевания у пожилых больных составила 34% против 19,6% у молодых. Отдаленные метастазы выявлены в 2 раза чаще у более пожилых пациенток (соответственно 43,7 и 24,6%). По нашим данным, больные пожилого возраста значительно реже по сравнению с молодыми пациентками (соответственно 41,4 и 72,5%) проходят профилактические осмотры, и первые жалобы у них ошибочно относят к сопутствующим хроническим заболеваниям, что в свою очередь приводит к длительному неправильному обследованию и лечению у врачей общей сети. Кроме того, в 93% случаях семиотика клинических проявлений онкологического заболевания у больных старших возрастных групп нивелируется интеркуррентными заболеваниями.

Комбинированное лечение РЯ проведено 76,6% больных пожилого и старческого и 94,1% — молодого возраста. У 17,4% больных пожилого возраста в связи с высоким операционным риском применялась только химиотерапия. В то время как у больных моложе 45 лет этот метод лечения являлся самостоятельным лишь в 3,3% случаев. Только хирургическое лечение проведено 6% больных до 45 лет и 2,6% пациенток пожилого возраста. В большинстве случаев независимо от возраста комбинированное лечение было начато с хирургического вмешательства. При этом операция выполнена у 72,1% больных пожилого и у 77,7% — молодого возраста. Хирургическому вмешательству в стандартном объеме подверглось практически одинаковое количество больных в разных возрастных группах. Радикальные операции выполнены 52,2% больных пожилого и 64,2% — молодого возраста.

Хирургическое лечение РЯ после неоадьювантной химиотерапии проведено 20,7% больных пожилого и 19,6% — молодого возраста.

Таким образом, наши исследования показали, что радикальность хирургического лечения РЯ не зависит от возраста больных. Комбинированное лечение РЯ у больных пожилого и старческого возраста предпочтительнее начинать с операции, так как частота послеоперационных осложнений у этой категории пациенток почти в 3 раза выше после предоперационной химиотерапии. Самыми распространенными осложнениями после хирургического лечения онкогинекологических больных пожилого возраста являются: обострение различных хронических заболеваний (39%), нарушения функции ССС (28,3%), а также дыхательной и мочевыделительной систем (13,5 и 11,1% соответственно). Гнойно-септические и тромботические осложнения встречаются соответственно в 14,3 и 19% случаев. Ле-



тальность составила 3,6%. Послеоперационные осложнения в виде кровотечений, тромбозов, анемии или тромбоцитопении, развития коагулопатии, почечной или печеночной недостаточности наблюдаются в 2—3 раза чаще у онкогинекологических больных старших возрастных групп, которым до операции была также проведена химиотерапия.

Современная лекарственная противоопухолевая терапия РЯ предполагает проведение полихимиотерапии, включающей в себя производные платины, циклофосфан, таксаны, антрациклины, гемзар. Стандартными являются схемы цисплатин + циклофосфан (СР), карбоплатин АUC-5-6 + циклофосфан (СC), таксотер + цисплатин (DР), таксол + карбоплатин АUC-5 (ТC). Гемзар в монорежиме, схема циклофосфан + метотрексат + фторурацил (СМF) или циклофосфан + адриамицин + цисплатин (САР) применяются сравнительно реже [3, 8].

В нашей клинике наиболее часто использовались схемы, включающие в себя производные платины — у 57,3% пожилых и 63,8% — молодых больных РЯ. При этом в старшей возрастной группе почти в 2 раза чаще применялся карбоплатин (соответственно 35,3 и 16,8%) и практически в 30 раз чаще — схема СМF (соответственно 28 и 1,3%). Наоборот, комбинации таксанов с производными платины в 2 раза чаще применялись для лечения молодых больных (21,5 и 9,4% соответственно).

В результате проведенных исследований нами установлено, что побочные явления от проводимой химиотерапии типичны для всех больных независимо от возраста. Однако токсичность (гематологическая, неврологическая и нефрологическая) у лиц пожилого возраста проявлялась в 1,5—2 раза чаще при применении современных схем химиотерапии. В этом случае у 16% больных наблюдалась только гематологическая токсичность I—II степени. В связи с этим мы считаем, что лекарственная терапия с современными цитостатиками может быть предложена пациенткам пожилого возраста с учетом коррекции доз химиопрепаратов в зависимости от возраста и сопутствующей патологии. Наши исследования показали, что редукция доз цитостатиков по сравнению со стандартными дозами улучшает на 10—15% переносимость лекарственной терапии и не снижает эффективность лечения больных РЯ пожилого и старческого возраста. Кроме того, при лечении пациенток пожилого возраста допустимо применение карбоплатина в составе стандартных схем лечения, поскольку карбоплатин практически не отличается по эффективности от остальных препаратов платинового ряда.

Вместе с тем отдаленные результаты лечения больных РЯ пожилого и старческого возраста заметно хуже, чем у молодых. Пятилетняя выживаемость больных РЯ молодого и пожилого возраста составила соответственно 34,6 и 14%, а медиана выживаемости — $40,9 \pm 2,2$ и $18,9 \pm 0,8$ мес.

Объясняется это тем, что при возникновении рецидива РЯ у больных пожилого возраста проведение специфического лечения в полном объеме из-за соматической патологии не представлялось возможным в 23,2% наблюдений. В результате этому контингенту больных проводилась только симптоматическая терапия [9—11].

В другую группу включены 510 пациенток с морфологически верифицированным РШМ. В возрасте 60 лет и старше находились 259 больных, а в возрасте моложе 45 лет — 251. Основная жалоба пациенток пожилого возраста — кровянистые выделения из половых путей на фоне менопаузы. При этом практически у всех пожилых больных (96%) были отмечены экстрагенитальные сопутствующие заболевания. Из 259 больных РШМ старше 60 лет I стадия заболевания установлена у 83 (32,2%) пациенток, II стадия — у 110 (42,5%), III стадия — у 66 (25,5%). У женщин моложе 45 лет I стадия РШМ установлена в 87 (34,7%) случаях, II стадия — в 100 (39,8%) и III стадия — в 64 (25,5%). Очевидно, что в обеих возрастных группах встречалось практически равное количество больных I, II и III стадий. Наряду с этим детальный анализ показал, что для пожилых пациенток с РШМ характерными клинико-морфологическими особенностями заболевания являются эндофитная форма анатомического роста опухоли (40,5% против 27,9% у молодых) и высокая частота метастазов в регионарные лимфатические узлы (27,0% против 14%).

По морфологическому строению 90% опухолей независимо от возраста больных приходилось на плоскоклеточный рак. Из них плоскоклеточный ороговевающий рак составил 58%, неороговевающий — 33%.

Всем пациенткам в зависимости от стадии заболевания и наличия сопутствующей патологии было проведено хирургическое, лучевое или комбинированное лечение. У больных пожилого возраста в основном использовалась лучевая терапия (69,9%), в то время как у женщин моложе 45 лет этот вид лечения применялся почти вдвое реже (36,5%). Исходя из этого предпочтение при выборе метода лечения РШМ у больных пожилого и старческого возраста отдается лучевым методам. Большинство пациенток молодого возраста практически с одинаковой частотой подвергались как лучевой терапии (41,5%), так и комбинированному лечению (38,6%).

Основной схемой комбинированного лечения РШМ в обеих возрастных группах была операция с последующей лучевой терапией (67 и 79% соответственно). При этом нами установлено, что больным РШМ старше 60 лет при выполнении хирургического и комбинированного лечения в 50% случаев проводились операции в объеме простой экстирпации матки с придатками. Для сравнения, в группе молодых больных основным видом операции являлась расширенная экстирпация матки с придатками, выполненная 92% пациенток. В целом, по сравнению с пациентками молодого возраста, больные РШМ старше 60 лет в 2 раза реже подвергались хирургическому лечению.

После хирургического лечения РШМ у женщин старше 60 лет осложнения отмечались в 2 раза реже, чем у больных молодого возраста (10,3 и 20% соответственно), что связано с меньшим объемом хирургических вмешательств. Основным осложнением у больных пожилого возраста были прикультевые воспалительные инфильтраты. У пациенток моложе 45 лет чаще всего возникали лимфатические кисты (8,0%), лимфостаз нижних конечностей (6,0%)

и гематомы в забрюшинных пространствах (4,0%).

После сочетанного лучевого лечения РШМ, независимо от возраста, чаще всего отмечались: радиоэпителиит стенок влагалища (у пожилых — 33,1%, молодых — 19,2), энтероколит (у пожилых — 16,0%, молодых — 8,7), ректит (у пожилых — 14,4%, молодых — 19,2) и цистит (у пожилых — 12,2%, молодых — 28,8).

Комбинированное лечение больных РШМ старше 60 лет в 22,4% случаев осложнилось развитием радиоэпителиита. У пациенток моложе 45 лет чаще отмечалась диспепсия (14,4%). В целом у больных старше 60 лет после комбинированного лечения осложнения возникали в 1,5 раза чаще, чем у пациенток моложе 45 лет.

Таким образом, возраст больных является важным фактором, во многом определяющим как течение, так и прогноз рака гениталий. Лечение онкогинекологических больных пожилого и старческого возраста требует тщательного обследования, предоперационной подготовки, индивидуального подбора доз химио- и лучевой терапии, а также профилактики и лечения возможных и развившихся осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Renetto L. Guidelines for the management and research in older cancer patients». Proc. of 18th UICC Internfijjal Cancer Congress. Oslo—Norway; 2002. p. 130.
2. Nikolaou K. The problem of the aging population in Europe. Proc. of OESI. Athens; 1996. p. 18.
3. Аксель Е.М., Ушакова Т.И. Статистика злокачественных новообразований у пожилых. Сборник статей, приуроченный к ЕШО, под ред. В.А. Горбуновой. 2001. с. 44—5.
4. Мамедова Л.Т. Рак шейки матки у женщин пожилого и старческого возраста. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2001.
5. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. М.; 2004г. с. 60—7.
6. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., Медицина; 1989. с. 464.
7. Fentiman I., Tirelli U. et al. Cancer in the elderly, why so badly treated? Lancet 1990;(335):1020—2.
8. Горбунова В.А. Современные возможности лекарственной терапии рака яичников. В сб.: Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. М.; 2001. с. 92—115.
9. Шаталова Т.В. Рак яичников у женщин пожилого и старческого возраста (клиника, лечение, прогноз). Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
10. Balducci L., Extermann M. Difficulties in treating older patients with cancer. J Oncol in pract 1998;(2):15—8.
11. Goodwin J., Hunt W., Samet J. Determinants of cancer therapy in elderly patients. Cancer 1993;72(2):594—601.



НОВЫЕ КНИГИ

В Издательском доме «АБВ-пресс» готовится к печати книга проф. В.П. Летягина, проф. И.В. Высоцкой, Е.Я. Погодиной **«Рак молочной железы. Что должна знать каждая женщина».**

В книге освещены наиболее часто встречающиеся вопросы, касающиеся рака молочной железы. В доступной форме разбираются основные варианты комплексной терапии, необходимость изучения факторов прогноза, таких как рецепторы к стероидным гормонам и Her-2.

Изложены принципы диагностики опухолей молочных желез, самообследования, а также основные программы реабилитации. Издание рассчитано в большей степени на пациенток онкологических стационаров, получавших лечение или продолжающих его в настоящее время.

Авторы надеются, что книга будет интересна любой женщине, следящей за своим здоровьем.

Срок выхода книги — май.

Стоимость — 200 руб. (с пересылкой — 230 руб.).

По вопросам приобретения книги через редакцию обращайтесь по телефону: +7(495)252-96-19.



ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОГО И ВТОРИЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ

А.В. Бабкина, Б.О. Толокнов, О.В. Камаева, И.И. Бокин, А.Р. Шафиев, И.В. Поддубная
ГОУ ДПО РМАПО РосЗДРАВА, Москва; НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

A.V. Babkina, B.O. Toloknov, O.V. Kamaeva, I.I. Bokin, A.R. Shafiev, I.V. Poddubnaya

N.N. Blokhin National Cancer Research Center, Moscow, Russia; Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Non-Hodgkin's lymphomas are extremely rare among all tumors of female reproductive system. Diagnostic mistakes and inadequate therapeutic tactics in these diseases are results of usual absence of alertness of gynecologists. The aims are to analyze reasons of diagnostic mistakes in patients with non-Hodgkin's lymphomas of female reproductive system and to discover definitive clinical and morphological characteristics of female reproductive system lymphoid tumors. During the period between 1989 and 2006, 305 cases of primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas were detected; female reproductive system was affected in 7% of patients (totally 40 patients), which were included in investigated group. In the whole analyzed group of women (n=40, median age 43 yrs, range 17-84 yrs), patients with primary lesion of female reproductive system had median age of 40 yrs and with secondary involvement - 46 yrs. Most of patients were fertile (60%, n=24). Such tumors was localized in breast in 40% of cases (n=16), in ovaries - 20% (n=8), in uterine corpus - 12,5% (n=5), in uterine cervix - 15% (n=6), and in vagina - remaining 12,5% (n=5). Average time from diagnosis to beginning of the treatment was 7,5 months. As a result, the onset of specific therapy was delayed in 65% cases (n=26) and 50% (n=20) underwent unneeded surgery. Diagnostic mistakes lead to inadequate treatment. Extranodal non-Hodgkin's lymphomas of female reproductive system, both primary and secondary, are rare pathology. Primary lesion is more typical for older women, secondary is mainly affecting younger women (in reproductive period). Chemotherapy response and prognosis are better in primary cases.

Изучение вопроса опухолей лимфоидной ткани ведется на протяжении более 160 лет [1, 2]. Термин «злокачественная лимфома» впервые использовал Th. Billroth в 1871 г., он же дал четкое клинико-анатомическое определение этого заболевания [3, 4]. В современном представлении неходжкинские лимфомы (НХЛ) — это гетерогенная группа злокачественных лимфопролиферативных опухолей, различающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу [5].

В последние годы характерной особенностью эпидемиологии НХЛ в западных странах и России является неуклонный рост заболеваемости. На долю НХЛ приходится 5% регистрируемых в течение года опухолей у мужчин и 4% — у женщин, при этом НХЛ служат причиной около 5% случаев смерти от новообразований в западных странах [6]. Риск заболевания увеличивается с возрастом и достигает своего пика к 60—65 годам. Значительно увеличилось число случаев НХЛ в течение последних 40 лет, особенно в США, Европе, Австралии [7]. В России в 2005 г. было выявлено 11 137 случаев НХЛ. Заболеваемость НХЛ в 2005 г. составила 2,7% всей онкологической заболеваемости, а смертность — 2,3% общей онкологической смертности [8].

Довольно часто трудно определить, было ли развитие опухоли первичным или это результат метастатического поражения из нодального очага [9]. Большинство клиницистов разделяют понятия экстранодального и экстралимфатического поражения и считают экстранодальными все органы и ткани, кроме лимфатических узлов. В нашей работе мы разделили поражение женской репродуктивной системы (ЖРС) на первичное и вторичное. При опре-

делении распространенности процесса использовалась классификация Ann Arbor (1971). У женщин при НХЛ в 25% случаев могут быть поражены яичники [10—13]. Как правило, это выявляется на генерализованной стадии заболевания, и в таких случаях трудно судить о том, были ли придатки первичным экстранодальным очагом. Частота первичного поражения органов ЖРС неодинакова. В целом эта патология относится к редким. Так, частота встречаемости первичных лимфом шейки матки составляет 0,6% [14—16], а поражение тела матки является еще более редким. В исследовании, проведенном С. Freeman и соавт., было отмечено лишь три случая первичной НХЛ шейки матки среди 1467 пациенток с экстранодальными НХЛ [17]. За последние 25 лет в литературе описано около 60 историй заболевания [18—20]. Недостаточно изучены НХЛ влагалища вследствие их малой распространенности. В мире не существует целенаправленных исследований этой патологии, но встречаются описания отдельных случаев [21—24].

Лимфома молочной железы, является ли она дебютом заболевания или манифестацией системного поражения, также остается редкой патологией. Первичная лимфома молочной железы составляет 0,04% всех опухолей данной локализации, менее 1% — всех НХЛ и 1,7% — экстранодальных лимфом [1, 25—29]. Вторичное поражение молочной железы при НХЛ менее изучено, и частота его встречаемости составляет около 17% среди всех метастатических опухолей данной локализации [1, 3, 4, 30—33].

Клиника поражения ЖРС НХЛ у большинства пациенток обусловлена расположением опухолевых очагов и, как правило, не отличается от та-



ковой при опухолях другого гистогенеза. При отсутствии вовлечения лимфатических узлов и клинической симптоматики наличие лимфомы зачастую и не подозревается. В связи с этим целью нашего исследования являлось изучение особенностей клинического течения первичных и вторичных НХЛ ЖРС, морфоиммунологической структуры и эффективности терапии первой линии у женщин с НХЛ репродуктивной системы.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 больных НХЛ, наблюдавшихся в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1989 по 2006 г. Все поражения были разделены на первичные — 21 пациентка (52,5%) и вторичные — 19 пациенток (47,5%). Первичной считалась лимфома, которая была представлена преимущественно опухолью в экстранодальном органе при условии его изолированного поражения, с учетом появления других проявлений болезни не ранее чем через 6 мес с момента диагностики. К вторичной относили лимфому с поражением экстранодальных зон при выявлении диссеминации процесса спустя 3 мес и более после диагностики первичного очага поражения. Вариант лимфомы устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ — 2001 г. на основании морфологического и в 17 случаях (42,5%) — иммунологического исследований опухолевой ткани. Рассматривались НХЛ ЖРС различных морфоиммунологических вариантов. Лимфомы также были разделены с учетом агрессивности течения согласно принятому в настоящее время условному их делению на индолентные, агрессивные и высокоагрессивные [34]. Стадия заболевания определялась согласно классификации, принятой в Ann-Arbor (1971) [35]. У части больных к моменту морфологической верификации диагноза процесс имел генерализованный характер и констатировалась III или IV стадия заболевания. Следует отметить, что во всех случаях использовали анамнестические данные объективных исследований, подтверждавшие первичность локализованного экстранодального очага.

Статистическая обработка результатов исследования

Для проведения статистической обработки результатов была создана электронная база данных 40 больных, в которую вносили исследуемые показатели. Обработку показателей проводили с использованием описательной статистики (среднее значение, медиана), а также с помощью следующих методов:

- распределение Стиюдента;
- расчет кривых выживаемости с использованием метода Каплана — Майера с применением log-rank-теста для доказательства достоверности;
- статистические расчеты и построение диаграмм выполняли с использованием прикладных программ Microsoft Windows (Microsoft Excel, Ver. 2001 SR-1).

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании средний возраст женщин при первичном поражении (21 больная) составил 46 лет, а при вторичном (19 больных) — 41 год. У большинства пациенток лимфомы ЖРС выявлялись в репродуктивном периоде — 24 больные, в равном соотношении как при первичном (12), так и вторичном (12) поражении. У 9 (25%) больных заболевание дебютировало с появления слабости, недомогания и увеличения регионарных лимфатических узлов в зависимости от локализации процесса. При первичном варианте лимфом ЖРС 10 из 21 пациенток отметили наличие опухоли в молочной железе, 4 (10%) больных беспокоили кровянистые выделения из половых путей с присоединением болей в животе, 1 (2,5%) пациентка жаловалась на затруднение акта дефекации и столько же — на появление дизурических расстройств при локализации поражения в шейке матки и влагалище. При вторичном вовлечении ЖРС большинство жалоб носило симптоматический характер и зависело от зоны расположения первичного очага.

Характеризуя спектр локализаций первичных НХЛ ЖРС, следует отметить преобладание поражения молочной железы в 11 наблюдениях (52%). НХЛ шейки матки выявлены у 6 больных (29%), у 3 (14%) пациенток НХЛ диагностированы во влагалище и у 1 больной — в теле матки. Первичные лимфомы ЖРС с поражением придатков не встречались. При вторичном поражении вовлечение яичников диагностировано у 8 больных (42%), у 7 (37%) отмечено вовлечение молочной железы и у 4 (21%) — тела матки. Распространение лимфомы на влагалище и шейку матки не выявлено ни у одной из пациенток.

При первичном поражении у больных отсутствовали симптомы интоксикации. Общее состояние женщин по шкале ECOG в 81% (17) случаев соответствовало 0—1 баллам. В этой группе не было пациенток, неспособных обслуживать себя и прикованных к постели. Но при вторичном поражении общее состояние 10% (2) женщин относилось к 3—4 баллам, а 32% (6) больных нуждались в пребывании в постели более 50% дневного времени. Оценивая прогностические факторы в соответствии с международным прогностическим индексом (МПИ), необходимо отметить, что 90% (19) женщин при первичном поражении имели один или ни одного неблагоприятного фактора риска и были отнесены к группе низкого риска раннего прогрессирования заболевания. При распространенном процессе и вторичном вовлечении органов ЖРС 89% (18) больных имели более 3 неблагоприятных факторов риска и относились к группам с низким или низким/промежуточным риском.

У 90% (19) пациенток с первичными лимфомами репродуктивной системы опухолевый процесс выявлен на ранних стадиях заболевания: IEA — у 13 (62%) и IIEA — у 6 (28%) больных, IIIA

и IVB стадии заболевания наблюдались у 2 (10%) пациенток. При распространенных вариантах лимфом и вторичном вовлечении ЖРС стадия заболевания во всех случаях была IVA или IVB.

Морфологический спектр НХЛ ЖРС был представлен следующими вариантами: диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) у 20 больных (50%), В-клеточной лимфомой маргинальной зоны MALT-типа — у 3 (7,5%), фолликулярной лимфомой 1-го типа — у 1 (2,5%), 2-го типа — у 3 (7,5%) и 3-го типа — у 3 (7,5%) пациенток. Лимфома Беркитта наблюдалась у 7 больных (17,5%), периферическая Т-клеточная лимфома (неуточненная) — у 3 (7,5%). Агрессивные варианты НХЛ в 90% (36) случаев превалировали над индолентными вариантами — 10% (4) случаев.

Согласно поставленным целям нашего исследования мы анализировали терапию 1-й линии у больных с НХЛ ЖРС. Адекватную терапию (химиотерапия с антрациклинсодержащими схемами ± локальная лучевая терапия) получили только 8 (38%) пациенток с первичным поражением молочной железы. У всех них была отмечена полная ремиссия длительностью до 5 лет. В остальных случаях из-за несвоевременной верификации диагноза были использованы неадекватные терапевтические подходы, что не позволяет объективно оценить эффект. Следует отметить большую частоту неоправданных хирургических вмешательств при различных первичных локализациях лимфомы в органах ЖРС на первом этапе лечения. Выполнение радикального оперативного лечения с адекватной последующей химиотерапией 9 больным (43%) позволяет констатировать возможность достижения длительного благополучия: рецидивы возникли у 4 больных (19%) в сроки 3 года ± 2 мес.

Однако полные длительные ремиссии как результат лекарственного воздействия, равнозначного по эффективности комбинированному лечению (хирургическое + химиотерапевтическое или + лучевая терапия), позволяют считать, что оперативный этап в терапии НХЛ ЖРС нежелателен. Хирургический компонент носит калечащий характер при опухолях, чувствительных к химиотерапии, и сопровождается увеличением числа рецидивов в более ранние сроки — от 1 года до 3 лет (рис. 1.)

Следует подчеркнуть, что отсутствие правильной диагностики обусловило выполнение неадекватного хирургического вмешательства при незначительной распространенности процесса у больных с благоприятным прогнозом (не более 1—2 неблагоприятных факторов: из 12 (30%) больных IEA стадия — у 7 (17,5%) пациенток, ПЕА — у 5 (12,5%). Также оперативный этап был дополнен недостаточным числом циклов индукционной химиотерапии (не более 2), что объясняет невозможность достижения в этой группе больных полной ремиссии.

Хирургическое лечение (в 11 случаях — радикальная мастэктомия с сохранением грудных

мышц, радикальная резекция, секторальная резекция молочной железы, в 8 — надвлагалищная ампутация матки, резекция яичников) с последующей химиотерапией (в 12 случаях — режим СНОР-21, в 2 — СОР, в 1 — АСОР) получили 19 пациенток (47,5%). Только лучевая терапия с облучением молочной железы в дозе 26 Гр и регионарных лимфатических узлов в дозе 34 Гр была проведена 1 больной (4,75%). Изолированный оперативный этап в объеме радикальной мастэктомии с сохранением грудных мышц был выполнен 1 пациентке (4,75%). По данным гистологического исследования, вариантом НХЛ в 17 случаях была ДВККЛ, в 1 — периферическая Т-клеточная лимфома и в 1 — В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа.

Полная ремиссия была достигнута у значительного числа пациенток с первичным поражением — 8 (38%), частичная ремиссия — у 10 (47,5%), стабилизация — у 2 (10%) и прогрессирование — у 5 (4,5%). Рецидив развился у 3 (14%) больных: в 2 (9%) случаях он был локальным по ходу послеоперационного рубца в молочной железе и в 1 (4,5%) — генерализованным с исходным поражением шейки матки.

При вторичном поражении НХЛ ЖРС эффективность терапии ниже: общая выживаемость составляет 63%, причем полная ремиссия достигнута только у 3 (15,5%) пациенток с поражением яичников в 2 случаях и молочной железы — в 1 случае. Сроки развития рецидива составили 8—12 мес. Клинические особенности, различная чувствительность к терапии находят отражение в показателях общей выживаемости (ОВ), которая значительно и статистически достоверно лучше при первичном поражении независимо от локализации (рис. 2).

Показатель безрецидивной выживаемости (БВ) у больных с первичными НХЛ ЖРС с учетом вида лечения при выполненном первом хирургическом этапе — 54,6%, а при проведении лекарственной терапии — 66,7%.

У 14 (67%) из 21 пациентки с первичными НХЛ ЖРС время от даты постановки диагноза до даты начала лечения составило 6,3 мес. Анализируя ошибки диагностики, которые являются причиной неадекватной лечебной тактики, мы обнаружили, что при первичном обращении к врачу только 13 (32,5%) из 40 больных выставлен диагноз лимфомы

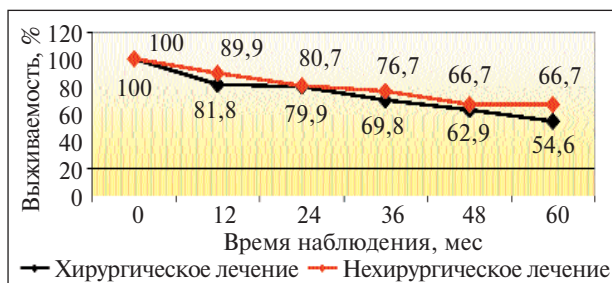


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных при первичном поражении с учетом вида лечения

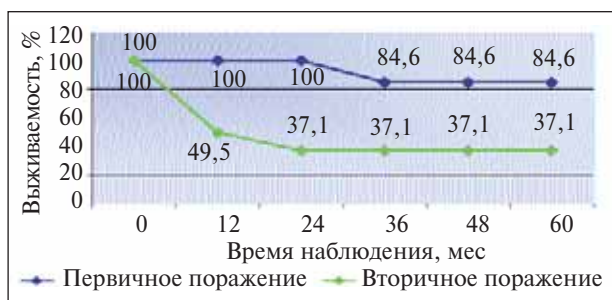


Рис. 2. Общая выживаемость больных с учетом вида поражения

с локализацией процесса в молочной железе. В 6 (31%) случаях из 8 «диагностирован» рак яичников, в 5 из этих 6 случаев маркер СА-125 был отрицательным. В 5 (12,5%) случаях «выявлена» миома матки, в 1 (2,5%) — саркома матки, в 3 (7,5%) — рак шейки матки и в 1 (2,5%) — саркома шейки матки. Ни в одном случае не верифицирована НХЛ влага-

лица. У 7 (17,5%) женщин «обнаружен» рак молочной железы, из них 2 (5%) находились на последнем триместре беременности. Хотя большинство опухолей имело наружную локализацию, правильный цитологический диагноз установлен лишь в 20 (50%) случаях из 40. Совпадение морфологического и гистологического диагнозов при первичном поражении в 9 (43%) случаях из 21, при вторичном вовлечении — в 11 (58%) из 19 случаев НХЛ ЖРС.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что НХЛ ЖРС являются редитетной патологией с относительно благоприятным прогнозом при своевременной диагностике и адекватной лечебной тактике заболевания. Ошибки диагностики явились причиной неадекватной лечебной тактики, в результате которой для 2/3 (65%) больных специфическая терапия была отсроченной, а 20 (50%) женщинам выполнено неоправданное хирургическое вмешательство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новак А.А. Эволюция представлений о злокачественных лимфомах и современные взгляды на их классификацию. Мат науч конф «Диагностика и лечение злокачественных лимфом». С.-Пб.; 1997. с. 7—17.
2. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med-Chir Trans (Lond) 1832;17:68—114.
3. Штерн Р.Д. Современное состояние проблемы злокачественных лимфом (к 100-летию учения о злокачественных лимфомах). Арх патол 1984;(12):13—20.
4. Billroth Th. Multiple lymphome. Erfolgreiche Behandlung mit Arsenik. Wien med Wschr 1871;21(44):1065—8.
5. Волкова М.А. Онкогематология. Неходжкинские лимфомы. М.; 2001. с.236.
6. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50(1):7—33.
7. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;84(5):1361—92.
8. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и в странах СНГ в 2005 г. М.; 2004. с. 4—26.
9. Zucca E., Roggero E., Berton F., Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. Ann Oncol 1997;8(8):727—37.
10. Barzilay J., Rakowsky E., Rahima M., Yanai-Inbar I. Malignant lymphoma of the ovary: report of a case and review of the literature. Obstet Gynecol 1984;64(Suppl 3):93S—4S.
11. Lathrop J.C. Malignant pelvic lymphomas. Obstet Gynecol 1967;30(1):137—45.
12. Rosenberg S.A., Diamond H.D., Jaslowits B., Craver L.F. Lymphosarcoma: a review of 1269 cases. Medicine 1961;40:31—84.
13. Rotmensch J., Woodruff J.D. Lymphoma of the ovary: report of twenty new cases and update of previous series. Am J Obstet Gynecol 1982;143(8):870—5.
14. Abbas M.A., Birdwell R., Katz D.S. et al. Primary lymphoma of the cervix in a heart transplant patient. Am J Roentgenol 1996;167(5):1136—8.
15. Kuo H.C., Chou C.Y., Chang C.H. et al. Primary malignant lymphoma of the uterine cervix shows favorable response to neoadjuvant chemotherapy. Gynecol Oncol 1994;52(3):408—10.
16. Vang R., Medeiros L.J., Ha C.S., Deavers M. Non-Hodgkin's lymphomas involving the uterus: a clinicopathologic analysis of 26 cases. Mod Pathol 2000;13(1):19—28.
17. Freeman C., Berg J.W., Cutler S.J. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 1972;29(1):252—60.
18. Komaki R., Cox J.D., Hansen R.M. et al. Malignant lymphoma of the uterine cervix. Cancer 1984;54(8):1699—704.
19. Muntz H.G., Ferry J.A., Flynn D. et al. Stage IE primary malignant lymphomas of the uterine cervix. Cancer 1991;68(9):2023—32.
20. Perren T., Farrant M., McCarthy K. et al. Lymphomas of the cervix and upper vagina: a report of five cases and a review of the literature. Gynecol Oncol 1992;44(1):87—95.
21. Bagella M.P., Fadda G., Cherchi P.L. Primary non-Hodgkin lymphoma of the vagina: case report. Clin Exp Obstet Gynecol 1989;16(4):100—2.
22. Castaldo T.W., Ballon S.C., Lagasse L.D., Petrilli E.S. Reticuloendothelial neoplasia of the female genital tract. Obstet Gynecol 1979;54(2):167—70.
23. Clow W.M., Joannides T., Saleem A.K. et al. An unusual cause of postmenopausal bleeding and incontinence of urine: primary lymphoma of the vagina. Br J Obstet Gynaecol 1995;102(2):164—5.
24. Harris N.L., Scully R.E. Malignant lymphoma and granulocytic sarcoma of the uterus and vagina. A clinicopathologic analysis of 27 cases. Cancer 1984;53(11):2530—45.
25. Волкова М.А. Полвека в терапии хронического лимфолейкоза. Гематол трансфузиол 1998;43(5):6—12.
26. Cohnheim J. Ein Fall von Pseudoleukämie. Arch path Anat Physiol 1865;33:451—4.
27. Reed D.M. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with special reference to its relation to tuberculosis. John Hopkins Hosp rep 1902;10:133—96.
28. Sternberg C. Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende tuberculose des lymphatischen apparatus. Heilkundede 1898;19(1):21—90.
29. Virchow R. Die Krankhaften Geschwulste. Dressing Vorlesungen gehalten während das Wintersemester 1862—1863 an der Univers. Tat 24 Berlin, Bd.-Berlin: Hirschwald; 1865-Bd.2: 1864—1865.
30. Триншпун Л.Д., Воробьев П.А. И.А. Кассирский и время. Воспоминания учеников и друзей. Под ред. А.И. Воробьева. М., Ньюдиамед-АО; 1998. с. 156.
31. Файнштейн Ф.Э., Зугинидзе И., Полянская А.М., Козинцев Г.И. Хронический лимфолейкоз. Тбилиси, Сабчота Сакартвело; 1976.
32. Шевченко Ю.А. Военно-медицинская академия — национальные достижения России. Воен мед журн 1998;319(11):5—12.
33. Brill N.E. Generalized giant lymph. Follicle hyperplasia of lymph nodes and splum. A hither to undescribed type. JAMA 1925;84:668—71.
34. Hiddemann W., Longo D.L., Coiffier B. et al. Lymphoma classification - the gap between biology and clinical management is closing. Blood 1996;88(11):4085—9.
35. Поддубная И.В., Дёмина Е.А. Диагностика и определение распространенности (стадирования) неходжкинских лимфом. Практ онкол 2004; 5(3):176—84.

ЭКСПРЕССИЯ ОПУХОЛЬ АССОЦИИРОВАННЫХ
БЕЛКОВ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКА

Т.С. Боброва, К.И. Жордания, Ю.В. Чуев

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

EXPRESSION OF THE TUMOR-ASSOCIATED PROTEINS IN THE OVARIAN CANCER

T.S. Bobrova, K.I. Zhordania, Yu.V. Chuyev

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

With the help of monoclonal antibodies (MCA-1, MCA-3, G1 class immunoglobulins) and polyspecific antiserum (As) by means of immunoblotting (IB) the increase of the expression of the tumor-associated proteins (TAP) in the samples of the tumor tissues (in 94, 55 and 38% respectively), metastatic lymph nodes — LN(m+) and sera of the patients with ovarian cancer (OC) (in 82, 77 and ~100% of the cases, respectively), was detected. The important feature of As was the reactivity with the samples of the LN (m+) on the numerous proteins (>5-10) in 78% of the patients. The statistical analysis of the data using Student t-criterion revealed the significant differences (MCA-1, MCA-3) in the expression of the markers in the tumor tissues and blood sera of the oncological patients comparing with the samples of the adjacent tissues, blood sera of the patients with the other tumor localization and healthy donors ($p < 0,05$). The further research using a larger amount of the clinical material and development of the more precise quantitative immunoenzyme analysis to measure TAP, is needed. It is possible that detection of TAP using MCA-1 and As may serve a basis for the creation of the test-system for the immunodiagnostics of the OC and determination of the stage of the tumor process.

Рак яичников (РЯ) занимает ведущее место по смертности среди онкогинекологических больных. Ранняя диагностика рака яичника трудна, так как до настоящего времени не существует специфических диагностических тестов, позволяющих выявить опухоль на начальных этапах развития [1]. Несмотря на кажущееся обилие опухолевых маркеров, современным тестом при РЯ является определение СА-125.

СА-125 — высокомолекулярный гликопротеиновый комплекс, который выявляется в сыворотках больных более чем при 80% всех немucinозных эпителиальных опухолей яичника серозной, эндометриоидной или низкодифференцированной клеточной гистологии. Попытки выделить низкомолекулярные варианты СА-125 оказались безуспешными [2, 3].

Недостатками способа с использованием СА-125 как маркера для ранней диагностики и уточнения распространенности процесса являются:

- 1) высокий процент ложноотрицательных результатов — от 30—49 до 70—85%;
- 2) высокий процент ложноположительных результатов — 20—22%;
- 3) низкая частота выявления маркера на ранних стадиях (I и II стадиях) заболевания. По данным авторов, у 30% больных при II и у 50% — при I стадии выявить опухоль с помощью СА-125 не представляется возможным [1—5];
- 4) невозможность использования СА-125 для выяснения распространенности процесса на ранних стадиях по той же причине.

Полученные различными авторами результаты подтверждают важную роль первичной

оценки распространенности опухолевого процесса у больных с так называемыми ранними стадиями заболевания (I и II стадиями). Показано, что рецидив заболевания возникает примерно у 40% больных с клинически установленной I стадией заболевания, что свидетельствует о меньшей частоте случаев распространенности опухоли на I стадии [1].

Другим маркером РЯ, помимо СА-125, является опухольассоциированный гликопротеин TAG-72 — муциноподобный высокомолекулярный белок с молекулярной массой 220—400 кД. Он используется в качестве дополнительного маркера у больных муцинозным РЯ, сопровождающимся низким уровнем СА-125 [6]. Однако повышенный сывороточный уровень TAG-72 выявлен также у больных раком желудка (РЖ) и раком молочной железы (РМЖ), и полагают, что маркер может быть использован для мониторинга и прогноза при этих формах патологии [6, 7].

Другим новым потенциальным маркером РЯ является белок — продукт гена WEDC2 (HE4), который амплифицирован в тканях РЯ. Белок выявлен иммуноферментным методом в 80% сывороток крови больных РЯ с 95% специфичностью в большинстве серозных РЯ (на III—IV стадиях болезни) [8].

Повышенная экспрессия и активность семейства Src РТКs (протеинтирозинкиназ — ПТК) обнаружена в некоторых опухолях человека, включая и РЯ [9]. Семейства Src и Fyn РТКs занимают важное место во многих биологических процессах, включая транскрипцию гена, прогрессию опухоли, клеточную адгезию и метастазирование. Обнаружено, что Src-подобные протеинтирозин-



киназы p53/56 lyp совместно с гликопротеином Thy1 формируют комплексы и с другими протеин-тирозинкиназами и/или их субстратами. Эти комплексы имеют огромную молекулярную массу (>10 МДа). Кроме того, FceRI ассоциируется с Src-родственными ПТК p53/56 lyp и перекрестно реагирует с другой им же индуцированной ПТК — pp60 c-Src. Эти и другие киназы фосфорилируют клеточные субстраты, включая бета-и гамма-субъединицы FceRI, pp72 [10]. Также, исследуя активность РТКs, другие авторы заключили, что ее снижение угнетает рост РЯ человека (модель была воспроизведена на nude-мышях) [9].

В качестве новых потенциальных маркеров рассматривают тканевые калликреины, так как обнаружены их повышенные сывороточные уровни у больных РЯ. Однако уже установлено — чувствительность реакции даже в сочетании с СА-125 у этих маркеров не превышает 73% у больных всех стадий РЯ [11].

Цель настоящей работы — исследование методом иммуноблоттинга (ИБ) распределения опухолюассоциированных белков (ОАСБ) в образцах опухолевых тканей, в условно нормальных тканях (УНТ), тканях лимфатических узлов (с метастазами и без метастазов) — ЛУ(м+) и ЛУ(м-), сыворотке крови у больных РЯ как для характеристики опухоли, так и для исследования возможностей использования полученных данных для диагностики, прогноза и/или мониторинга.

Материалы и методы

Образцы опухолевых тканей и ткани, взятые на расстоянии 5 см от опухоли, получены из отдела патологической анатомии; сыворотки больных и здоровых доноров — из лаборатории биохимии НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Данные по гистологическим диагнозам, распределению по стадиям опухоли и проведенному лечению больных получены из архивов патологоанатомического отдела и НИИ клинической онкологии. Исследовано 32 образца опухолевых тканей яичника. Возраст больных колебался от 33 до 75 лет. Аденокарциномы РЯ были представлены серозной ($n=17$), муцинозной ($n=2$), эндометриоидной ($n=3$) и другими гистологическими формами ($n=10$). Исследованы также ткани ЛУ(м+) ($n=15$), доброкачественные опухоли яичников ($n=4$), УНТ ($n=6$). С учетом стадии заболевания больные распределились следующим образом: I ($n=7$), II ($n=2$), III ($n=20$) и IV ($n=1$). Среди образцов опухолевых тканей 2 образца было от больных после проведенной ранее химиолучевой терапии. В работе использованы также ткани опухолей с другой локализацией: РМЖ ($n=3$), рак легкого (РЛ, $n=1$), рак почки (РП, $n=2$), рак кишечника ($n=1$), рак пищевода ($n=1$) с соответствующими УНТ.

Получение лизатов клеток. Для получения лизатов образцы опухолевых тканей, ткани ЛУ и УНТ обрабатывали с использованием буфера, содержащего 100 ммоль/л NaCl, 0,1% SDS, 10 ммоль/л трис-HCl (pH7,5), 1 ммоль/л ЭДТА, 0,5% тритон, 1 ммоль/л PMSF, 0,02% азида натрия. Лизаты центрифугировали при 10 тыс. g в течение 10 мин [12].

Сыворотки крови больных. Для поиска мембранных белков сыворотки крови подвергали ультрацентрифугированию при 125 тыс. g в течение 1 ч. Осадок растворяли в буфере для нанесения образцов с 2% 2-β-меркаптаноэтанолом (2-ME) и подвергали электрофорезу в 8% ПААГ по U.K. Laemmli [12, 13]. В работе были использованы также сыворотки здоровых доноров (ЗД) и больных с соматическими заболеваниями (СЗ, $n=10$).

Антисыворотки. Антисыворотка Ас-1 получена к 3М KCl-экстракту клеток HEp-2 (карцинома гортани, HeLa-подобная); Ас-2 — к полосе преципитации между Ас-1 и образцом УНТ слизистой оболочки желудка человека [12, 14]; Ас-4 (мышинная) — к белкам из 2 образцов РЯ человека. Мышам четырехкратно вводили в область шеи препарат белка, состоящий из пула двух образцов РЯ (цистаденокарциномы), по 100 мкг на инъекцию. Через неделю после последней инъекции брали кровь из орбитальной вены, предварительно усыпив мышей эфиром.

Меченные ФИТЦ и пероксидазой антисыворотки к иммуноглобулинам кролика мыши получены из ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи.

Моноклональные антитела. МКА-1 (1F3-2D4) и гибридомы — 4B8, 2D7, 1D3, 4C6 (мышинные, IgG1) — получены к мембранным белкам клеток HEp-2 [12, 14]; МКА-3 — к аффинно-очищенным (с использованием Ас-2) белкам из образца УНТ слизистой оболочки желудка человека. Асциты получены с помощью введения гибридомных клеток мышам BALB/c, предварительно обработанных 0,5 мл пристана. Фракции иммуноглобулинов, выделенные из асцитов, очищали с помощью ионнообменной хроматографии и использовали в дальнейшей работе.

Электрофорез и иммуноблоттинг. Для проведения ИБ 10–20 мкл образца, содержащего 50–70 мкг белка и 2–10 мкг сыворотки крови из разведения 1:100, в буфере, содержащем 2% 2β-ME и 2% ДСН, подвергали электрофорезу в 8% ПААГ по U.K. Laemmli. Белки переносили на нитроцеллюлозный фильтр «Hybond-C-Extra» (Amersham, Великобритания) в электрическом поле напряжением 2 В/см в течение 20 ч. Фильтры с белками обрабатывали по общепринятой методике. Ас-4 и МКА использовали в разведении 1:2000. Выявление реакции МКА и Ас-4 с белками было проведено с использованием вторых биотинилированных



ных антител или по методике ECL⁺ в соответствии с протоколом Amersham Pharmacia Biotech (Швеция) [12, 14].

Гистохимический метод. Криостатные срезы фиксировали 4% параформом на 0,1 М фосфатном буфере (забуференный физиологический раствор — 3ФР) с 0,5% пикриновой кислотой в течение 15 мин. Срезы инкубировали во влажной камере с Ас-4, МКА-1 в разведении 1:100 при 4°C и после отмыжки 3ФР обрабатывали антителами, меченными ФИТЦ.

Статистическая обработка. Определение достоверности различий проводили по *t*-критерию Стьюдента между данными по выявлению ОАСБ в опухолевых тканях яичника, сыворотках крови больных по сравнению с УНТ и сыворотками крови ЗД и больных с СЗ [15]. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Проведено исследование по выявлению ОАСБ с помощью МКА-1, МКА-3 и Ас-4 методом ИБ в образцах тканей РЯ, в УНТ и в тканях ЛУ(м+) и ЛУ(м-). Интенсивная и умеренная реакция по р34 (один из ОАСБ, выявленных нами ранее) [12, 14] методом ИБ с помощью МКА-1 обнаружена в 30 (94%) из 32 образцов тканей больных РЯ. В УНТ интенсивная реакция отмечена в 2 (33%) из 6 случаев. Отсутствие реакции МКА-1 с р34 часто сопровождалось появлением белков р28-29 кДа (рис. 1, табл. 1).

Позитивная реакция выявлена в серозном РЯ в 16 (94%) из 17 образцов, в 1 из 2 образцов муцинозного РЯ, во всех 3 случаях эндометриоидного рака, в 10 из 10 образцов РЯ другого гистологического типа, в 14 (93%) из 15 случаев метастазов РЯ в ЛУ. Позитивная реакция обнаружена у всех больных I—II стадией (I стадия — в 7 из 7 образцов, II стадия — в 2 из 2 случаев) и в 18 (90%) из 20 образцов тканей у больных III стадией. Положительная реакция по этим белкам отмечена также у больной IV стадией. В 23 (77%) из 30 случаев у больных III ста-

дией выявлена сочетанная реакция в образцах опухолевых тканей не только по р34, р25—28, но и по р30—33, р34—36 (возможно, это изоформы р34). Была обнаружена позитивная реакция и по другим эпитопам (р72—74, р137, р250, р>250 — множественные белки) в 20 из 30 (67%) образцов опухолевых тканей.

На рис. 1, а показана позитивная реактивность для МКА-1 и Ас-4 с р34 из образца РЯ. В других образцах РЯ Ас-4 реагирует позитивно еще и с низкомолекулярными компонентами — р14—16. Не выявлено положительной реакции с ОАСБ из образца РЯ с помощью других гибридом.

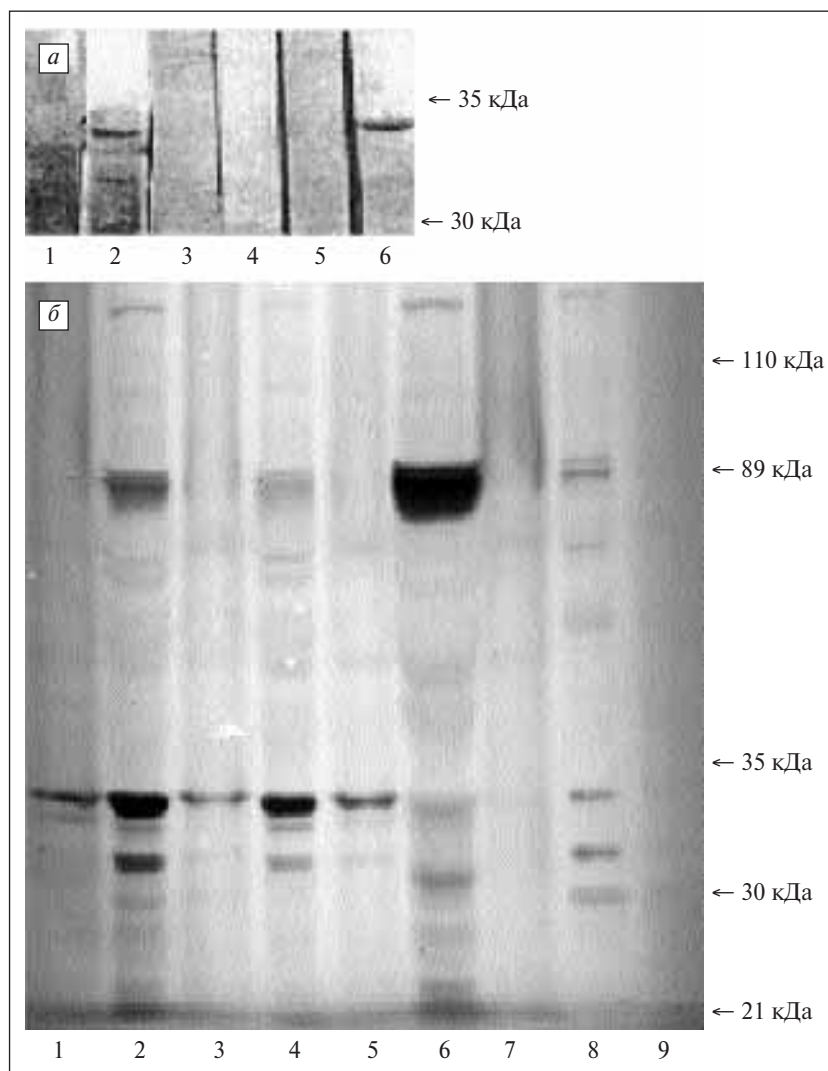


Рис. 1. Выявление ОАСБ в образцах опухолевых тканей и сыворотках крови онкологических больных методом ИБ с помощью: а — Ас-4, МКА-1 и других гибридом; б — МКА-1 в редуцирующих и нередуцирующих условиях. образцы 2, 6 — р34-38 выявлены в образце опухолевой ткани яичника с помощью АС-4 и МКА-1 соответственно; 1, 3, 4, 5 — другие гибридомы — 4В8, 2Д7, 1Д3, 4С6; образцы: 1 — карцинома яичника № 7 (серозный двусторонний рак, T1cN × M0); 2—5 — метастазы и карцинома яичника № 5 (двусторонняя малодифференцированная цистаденокарцинома, T3N × M0) в редуцирующих (2, 4) и нередуцирующих (3, 5) условиях соответственно; 6—9 — метастазы и карцинома яичника № 4 в редуцирующих и нередуцирующих условиях (гранулезоклеточная опухоль, T1N × M0) соответственно



На рис. 1, б показана позитивная реакция в районе р34, выявленная с помощью МКА-1 с образцами карцином яичника №7, 5 (с метастазами в редуцирующих), и не выявлено позитивной реактивности по каким-либо белкам в нередуцирующих условиях. Помимо р34, в 2 образцах карцином (№5 и 4) и их метастазах выявлены р72—74 только в редуцирующих условиях. Интенсивность реакции по р34, р72—74 в редуцирующих условиях в образце ткани метастаза была больше, чем в нередуцирующих условиях.

Ранее нами показано, что при исследовании образцов опухолевых тканей с другой (нежели РЯ) локализацией с помощью МКА-1 позитивная реактивность была выявлена в 47% случаев [12, 14]. Таким образом, специфичность выявления ОАСБ с помощью МКА-1 составляет 53%.

Умеренная положительная реакция отмечена в 2 (33%) из 6 образцов УНТ яичника и в 1 (25%) из 4 образцов доброкачественных опухолей яичника. Сравнение данных по выявлению ОАСБ в опухолевых тканях яичника с помощью МКА-1 с выявлением ОАСБ в УНТ и тканях доброкачественных опухолей показало, что различия в экспрессии ОАСБ статистически достоверны ($p=0,015$ и $p=0,002$ соответственно).

С помощью Ас-4 было исследовано 19 образцов тканей РЯ и в 9 (47%) из них обнаружена позитивная реакция по р14, р25—28 и/или р53. Умеренная и интенсивная реакция выявлена в 9 (60%) из 15 образцов серозного РЯ, в 11 (92%) из 12 образ-

цов ЛУ(м+) и не отмечена ни в одном из 4 образцов опухолей другого гистологического типа. Позитивная реакция обнаружена в тканях ЛУ(м-) у 1 из 2 больных I стадией болезни (гистологическое исследование не выявило метастатических клеток), в образце тканей ЛУ(м+) — у больной II стадией и во всех 9 образцах тканей ЛУ(м+) — у больных III стадией. Позитивная реакция по ОАСБ отмечена у 3 (50%) из 6 больных I стадией, у 6 (55%) из 11 больных III стадией и не выявлена в образцах тканей ($n=2$) доброкачественных опухолей яичника и в УНТ ($n=2$). Позитивная реакция, помимо р14, р25—28, в образцах тканей ЛУ(м+) у больных III стадией выявлена и по другим эпитопам: в большинстве случаев (7 из 9, 78%) это были множественные белки — 14, 28—30—39, 48—53, 250—300 кД. При этом отсутствие позитивной реакции в 2 случаях, по-видимому, было обусловлено лечебным патоморфозом в тканях после проведенного химиотерапевтического лечения. Множественные белки не были обнаружены в тканях ЛУ(м+) и ЛУ(м-) у больных I—II стадией болезни.

Следовательно, наличие множественных белков в тканях ЛУ находится в прямой зависимости от стадии заболевания и, возможно, свидетельствует о метастатическом процессе. Сравнение данных по выявлению множественных ОАСБ в ЛУ(м+) с помощью Ас-4 у больных III—IV стадией с выявлением этих белков у больных I—II стадией показало, что различия в экспрессии множественных ОАСБ в этих группах статистически достоверны ($p=0,0001$, $p<0,05$).

Позитивная реактивность с ОАСБ в образцах опухолевых тканей с другой (нежели РЯ) локализацией с помощью Ас-4 обнаружена в 4 (24%) из 17 образцов. Исходя из этого специфичность выявления ОАСБ с использованием Ас-4 составила 76%, чувствительность выявления ОАСБ для больных РЯ I—II стадии — 38% (для I стадии — 50%) — см. рис. 1, табл. 2.

С помощью МКА-3 было исследовано 12 образцов тканей РЯ и 5 — тканей ЛУ. Позитивная реактивность по р14, р53, р~250 в опухолевых тканях выявлена в 6 из 12 (50%) образцов и во всех 4 образцах ЛУ(м+). Следует отметить, что в ЛУ(м-) отмечена лишь слабая реактивность по р53(+) и р~250. Во всех случаях выявлен р~250 — и в тканях РЯ, и в ЛУ(м+). Множественные белки ($n>3$) обнаружены в 2 из 4 образцов тканей ЛУ(м+) (с эти-

Таблица 1. Выявление экспрессии ОАСБ с помощью МКА-1 методом ИБ в образцах опухолевых тканей у больных РЯ и сравнение с выявлением их в УНТ и тканях доброкачественных опухолей яичника

РЯ, гистологические типы, стадии болезни	Число позитивных случаев (р34, р25—28 кДа)
Аденокарциномы	
серозная	16/17 (94%)*
муцинозная	1/2
эндометриоидная	3/3
другие типы	10/10
Метастазы	14/15 (93%)*
Стадии TNM**	
T I	7/7
T II	2/2
T III	18/20
T IV	1/1
Всего исследовано образцов тканей РЯ	30/32 (94%)*
УНТ яичника	2/6 (33%)*
Ткани доброкачественных опухолей яичника	1/4 (25%)*

Примечание. Здесь и в табл. 2—3: в числителе представлено число положительно реагирующих образцов, в знаменателе — общее количество образцов, * % позитивной реактивности; ** TNM-стадии по международной классификации гинекологов FIGO (1988); *** различия в выявлении белков между опухолевыми тканями и УНТ, доброкачественными опухолями яичника — статистически достоверны ($p<0,05$).



ми же белками была отмечена позитивная реактивность у МКА-1 и Ас-4). Множественные белки ($n>3$) были выявлены также с помощью МКА-3 в 3 из 17 образцов (~18%) в опухолях других локализаций. Таким образом, чувствительность выявления ОАСБ в тканях РЯ с помощью МКА-3 составляет 50%, а специфичность — 82%. Сравнение данных по выявлению ОАСБ в тканях РЯ с помощью Ас-4 и МКА-3 с выявлением ОАСБ в УНТ и тканях доброкачественных опухолей показало, что различия в экспрессии ОАСБ статистически недостоверны ($p>0,05$) — см. табл. 2.

С помощью МКА-1 было исследовано 39 сывороток больных РЯ, позитивная реакция по р25—28, р48—53—55 выявлена в 32 образцах (82%), преимущественно у больных III стадией. Интенсивность реакции находилась в прямой зависимости от стадии болезни. При исследовании с помощью МКА-1 сывороток больных с другой локализацией опухоли позитивная реакция отмечена в 7 (28%) из 25 образцов по р48/р53—55 (+/++) у больных РМЖ и РЖ, по р48—55—65 — у больного РЛ и у одного больного с СЗ — по р50—60. В результате чувствительность выявления ОАСБ составила 82%, а специфичность — 72%.

В ультраосадках (УОС) всех 13 сывороток крови больных РЯ с помощью Ас-4 обнаружены

белки р48—53—55 кД; при этом в сыворотках больных ($n=25$) с другой локализацией опухоли белки р48—53—55 либо не были выявлены, либо отмечена очень слабая реактивность ($n=6$, 28%). С образцами сывороток крови больных I стадией РЯ реактивность Ас-4 была значительно меньше. Таким образом, чувствительность выявления ОАСБ с помощью Ас-4 составила ~100%, а специфичность — 72% (табл. 3).

С помощью МКА-3 было исследовано 13 образцов сывороток крови больных РЯ. Позитивная реактивность отмечена либо по р48—53—55 ($n=10$, 77%), либо по р53—55—65 ($n=3$). Однако умеренная положительная реактивность выявлена также в 9 из 29 образцов (31%) с другой локализацией опухоли: у больных РЖ ($n=2$), РЛ ($n=1$), РМЖ ($n=2$) и СЗ ($n=4$). Исходя из этого чувствительность выявления ОАСБ составила по предварительным данным 77%, а специфичность — 69%. Сравнение данных по выявлению ОАСБ в сыворотках больных РЯ с помощью МКА-1, МКА-3 и Ас-4 по сравнению с выявлением ОАСБ в сыворотках больных с другой локализацией опухоли и ЗД показало, что различия в экспрессии ОАСБ статистически достоверны ($p=0,0001$, $p=0,015$, $p=0,01$ соответственно, $p<0,05$) — см. табл. 3.

Таблица 2. Выявление экспрессии ОАСБ с помощью Ас-4, МКА-3 методом ИБ в образцах опухолевых, условно нормальных тканей и тканей ЛУ у больных РЯ

РЯ, гистологические типы, стадии болезни	Число выявленных позитивных случаев	
	с помощью Ас-4 (р14 кДа)	с помощью МКА-3 (р14, р25—28 кДа)
Аденокарциномы		
Серозная	9/15 (60%)*	2/6 (33%)*
Муцинозная	—	—
Эндометриоидная	0/2	1/1
Другие типы	0/2	3/3
Метастазы	11/12 (92%)*	4/4
Стадии TNM		
Т I	3/6 (50%)*	3/5 (60%)*
Мет. (м-)	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
Т II	0/2	0/1
(м+)	1/1	1/1
Т III	6/11 (55%)*	2/6 (33%)*
(м+)	9/9	3/3
Т IV	—	—
Сочетания белков, выявленные в метастазах:		
р14, р25—28, р53	2/9 (22%)*	1/12 (8%)*
множественные белки	7/9 (78%)**	2/4
(р34—36, р39, р43, р50, р125—135, р160, р250, р>250)		
Всего исследовано образцов тканей РЯ	9/19 (47%)*	6/12 (50%)*
УНТ	0/2 (0%)*	0/7 (0%)*
Доброкачественные опухоли яичников	$\frac{1}{4}$ (25%)*	Нд

Примечание. Здесь и в табл. 3—4: Нд — нет данных. * % позитивной реактивности; **1) отрицательные значения в выявлении множественных белков в 2 образцах метастазов связаны, по нашему мнению, в одном случае с преобладанием в ткани метастаза солидных структур, а в другом — с тем, что ткань была взята после проведения химиотерапевтического лечения; 2) различия в выявлении множественных белков в ЛУ(м+) у больных II—III стадий (7/9, 78%) и ОАСБ в ЛУ(м-) у больных I стадией (0/3, 0%, $p<0,05$) статистически достоверны; *** различия в выявлении белков между опухолевыми тканями и УНТ и доброкачественными опухолями статистически недостоверны ($p>0,05$); **** различия в выявлении белков между опухолевыми тканями и УНТ статистически достоверны ($p<0,05$).

Таблица 3. Выявление экспрессии ОАСБ в сыворотках крови больных РЯ методом ИБ с помощью МКА-1, Ас-4, МКА-3 в зависимости от стадии болезни

Показатель	МКА-1	Ас-4	МКА-3
Стадии TNM*			
Т I	4/5	5/5	3/5**
Т II	1/1	1/1	1/1
Т III	25/31	7/7	7/7
Т IV	2/2	Нд	Нд
Всего исследовано образцов сывороток	32/39 (82%)*	0/13 (~100%)	10/13 (77%)*

Примечание. * % позитивной реактивности; ** еще с 2 образцами была выявлена позитивная реактивность по р53—55—65; *** позитивная реактивность МКА-3 с р48—53—55 ($n=10$), однако МКА-3 было позитивным и совместное использование этих данных с р53—55—65 ($n=3$) может дать ~100% положительной реактивности.

Методом непрямой иммунофлюоресценции на криостатных срезах с помощью МКА-1 выявлена позитивная реактивность с 2 образцами РЯ, а с помощью Ас-4 обнаружена положительная реакция в 3 образцах РЯ (серозная РЯ, $n=2$, и андробластома, $n=1$) по сравнению с 16 образцами тканей с другой локализацией опухоли. МКА-1 положительно реагировало также с ОАСБ опухолей другой локализации — с 6 (27%) из 22 образцов РЖ и соответствующими УНТ (рис. 2).

Учитывая полученные результаты, мы полагаем, что на начало заболевания (I стадия) указывают:

— реакция слабой и умеренной интенсивности Ас-4, обоих МКА (МКА-1 и МКА-3) с белками УОС сывороток больных — р48—53—55—(65) кД;

— отсутствие реакции Ас-4 и МКА-3 с множественными белками (р14, 25—28, 30—34, 53, 12—135, 150, 250, >250 кД) в образцах тканей ЛУ и опухоли (см. табл. 2).

О распространенности процесса (II, III и IV стадии) свидетельствуют:

— интенсивная реакция Ас-4 и МКА-1 с белками сывороток крови больных в районе р48—53—55 кД;

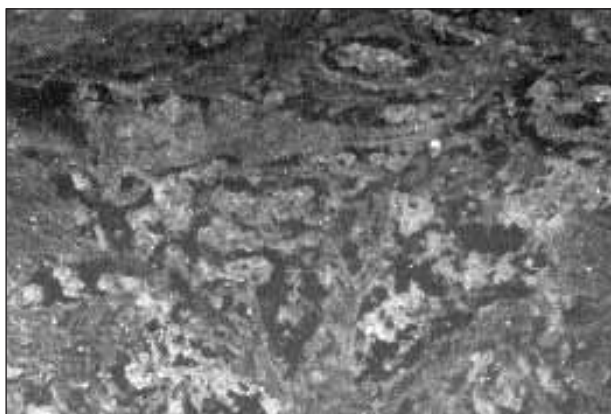


Рис. 2. Выявление ОАСБ на криостатных срезах опухолевых тканей яичника иммуногистохимическим методом с помощью МКА-1 ($\times 90$). Позитивная реактивность МКА-1 с клетками опухоли яичника (андробластома)

— сочетанное выявление интенсивной реакции с белками сывороток крови р48—53—55—(65) кД с помощью МКА-1, МКА-3 и Ас-4;

— выявление позитивной реакции МКА-1, МКА-3, Ас-4 с множественными белками (р14, 25—28, 30—34, 53—55, 120—160, 250, >250 кД) в образцах тканей ЛУ(м+) (см. табл. 3).

При сопоставлении полученных результатов с данными клинического обследования по СА-125 обнаружено, что эти зна-

чения практически слабо отражают степень распространенности процесса. Высокие уровни были отмечены как при I стадии болезни (740, 879, 1095 Ед/мл), так и при последующих (от 340 до 15 342 Ед/мл). Повышенный уровень СА-125 обнаружен также при доброкачественной опухоли яичника.

Обсуждение

Исследования последних лет показали, что при РЯ происходит нарушение регуляции экспрессии многочисленных калликреиновых генов [16, 17]. Тканевые калликреины (hK) кодируют 15 генов, tandemно расположенных на 19-й хромосоме (19q13,4) и имеющих значительную гомологию на уровне как генов, так и белков. Гены обозначают KLK, а кодирующие их белки — hK. Гены кодируют сериновые протеазы. По сравнению с СА-125 hK6 и hK10 считают более специфичными маркерами, так как повышение сывороточных концентраций этих протеаз не обнаружено при доброкачественных опухолях яичника. hK6 выявляют у 68% больных серозным, 33% — эндометриоидным и 9% — муцинозным РЯ. Специфичность одновременного исследования СА-125 и hK6 составляет 90%, при этом чувствительность при РЯ всех стадий — 72%, а при РЯ I—II стадий — 42%. Похожая специфичность (90%) и чувствительность (73%) обнаружены при одновременном исследовании СА-125 и hK10, также при РЯ всех стадий, а при РЯ I—II стадии чувствительность при той же специфичности составляет 51%. Экспрессия hK10 характерна для серозного РЯ поздних стадий [13, 18, 19] (табл. 4).

Сывороточные и тканевые уровни других hK (hK8, hK9, hK11, hK14) при РЯ также повышены. Однако уровни экспрессии этих hK меньше, чем в предыдущем случае, и часто сочетаются с повышенной экспрессией при опухолях с другой локализацией. Тканевая экспрессия hK еще недостаточно изучена и по имеющимся данным не превышает (как на уровне гена, так и на уровне белка) 55—60%. Для многих hK (hK2, hK3, hK5, hK6, hK14) показано образование комплексов с цирку-

Таблица 4. Характеристика чувствительности и специфичности выявления экспрессии известных биомаркеров (А) и сравнение с характеристиками экспрессии опухольассоциированных белков (Б)

Биомаркеры	Чувствительность, %		Специфичность, %
	I—II стадия	III—IV стадия	
А			
CA-125	83		52
CA-125 (при пороговом значении CA-125 35 Ед/мл)	65		97
hK6	90	Нд	52
	95		47
	21—26		
hK6+CA-125	72		90
	42		
hK10	54		90
hK10+CA-125	73	Нд	90
	51		
HE 4 (WFDC2)	Нд	80	96
Мультивариантная модель	83		94
Мультивариантная модель + CA-125	74		97
Тканевая экспрессия калликреинов (hK8, KLK4, KLK5, KLK9)	44—60		Нд
Б			
ОАСБ выявлены в сыворотке крови больных РЯ с помощью:			
МКА-1	82		72
МКА-3	77		69
Ac-4	~100*		76
ОАСБ выявлены в опухолевых тканях больных РЯ с помощью:			
МКА-1			
в опухолевых тканях	94	90	53
в ЛУ(м+)	~100*		
МКА-3			
в опухолевых тканях	55	33	82
в ЛУ(м+)	~100*		
Ac-4			
в опухолевых тканях	38 (для I стадии 50)	55	76
в ЛУ(м+)	92%53		

Примечание. (м+) — метастазы, обнаруженные гистологическим методом в ЛУ; * данные предварительные, учитывая небольшое количество исследованных образцов.

лирующими ингибиторами протеаз, что затрудняет их определение иммунологическими методами. На современном этапе полагают, что единственный опухолевый маркер не может предоставить всю необходимую информацию для диагностики, прогноза и мониторинга РЯ и, следовательно, классический опухолевый маркер РЯ — CA-125 — следует использовать с hK (hK6, hK8, hK10, hK11, hK14), а также с другими кандидатами в маркеры, чтобы расширить возможности ранней диагностики при этой патологии [7, 16, 17, 20, 21].

В настоящее время известны способы диагностики и прогноза у больных РЯ с использованием нескольких белков [3, 11]. Z. Zhang и соавт. (2004) предложили способ молекулярно-биологической диагностики РЯ. Авторами были открыты и рассмотрены в качестве биомаркеров аполипопротеин A1 (apolipoprotein A1), транстиретин (transthyretin — prealbumin) и ингибитор интер- α -трипсина, тяжелая цепь (human inter- α -trypsin inhibitor, heavy chain H4), и при чувствительности 83% модель имела специфичность 94%. Авторы считают, что это статистически более значимо, чем CA-125 при той же чувствительности 83%, которая может дать специфичность только 52%

(причем уровни Ca-125 повышены только в 50% случаев у больных РЯ I—II стадиями). С другой стороны, было показано, что CA-125 при пороговом значении 35 Ед/мл имеет специфичность 97% и, соответственно, чувствительность 65%. При данной фиксированной специфичности использование мультивариантной модели (МВ-модели) и 3 биомаркеров в результате дает 74% чувствительности. Недостатками этого способа, по мнению авторов, являются трудности статистического анализа; кроме того, улучшение чувствительности в определении ранних стадий РЯ с помощью МВ-моделей также повышает ложноположительный результат среди больных с доброкачественными заболеваниями [11]. Авторы отмечают, что предложенный ими способ молекулярно-биологической диагностики РЯ очень сложен и дорог, поэтому не может быть использован для массового скрининга (см. табл. 4).

При сравнении характеристик чувствительности и специфичности выявления известных маркеров с ОАСБ было обнаружено, что чувствительность определения ОАСБ в сыворотке крови больных РЯ с помощью МКА-1 несколько ниже (82%), чем у CA-125 (83%) и у МВ-модели (83%),

а специфичность — выше (72%) по сравнению с СА-125 (52%), но ниже, чем у МВ-модели (97%). Чувствительность выявления ОАСБ с помощью МКА-3 и АС-4 составляет 77 и ~100% соответственно, однако эти данные — предварительные, поскольку образцов РЯ было исследовано мало (13), специфичность у обеих сывороток выше, чем у СА-125, но ниже, чем у МВ-модели и у некоторых hK (hK6, hK10, HE4), а чувствительность выявления последних — ниже, чем в нашей модели (см. табл. 4).

Обнаружение множественных белков в тканях ЛУ(м+) у больных РЯ с помощью Ас-4 является важной особенностью, способствующей, с нашей точки зрения, постановке диагноза и характеризующей распространенность процесса (II—IV стадии по международной классификации гинекологов FIGO, 1988).

Мы полагаем, что выявление ОАСБ с помощью МКА-1 и АС-4 (но не МКА-3, учитывая, что частота выявления множественных белков в ЛУ(м+) с помощью АС-4 — 78%, а у МКА-3 — только 50%) может служить основой создания тест-системы для иммунологической диагностики РЯ и установления стадии распространенности опухолевого процесса. Результаты по обнаружению ОАСБ, полученные с помощью МКА-3,

а также позитивные данные, полученные методом НИФ на срезах тканей РЯ, вероятно, могут служить дополнительным фактором, подтверждающим (при совпадении результатов с МКА-1 и АС 4) выявление ОАСБ при РЯ.

Таким образом, нами получено и охарактеризовано 2 МКА и Ас. С их помощью методом ИБ обнаружено повышение экспрессии ОАСБ в образцах опухолевых тканей, в ЛУ(м+) и сыворотках крови у больных РЯ. Статистическая обработка данных с использованием *t*-критерия Стьюдента выявила достоверные различия в экспрессии биомаркеров в опухолевых тканях (для МКА-1, МКА-3) и сыворотках крови онкологических больных по сравнению с образцами прилежащих тканей, сыворотками крови больных с другой локализацией опухоли и ЗД ($p < 0,05$).

Необходимы дальнейшие исследования с использованием большего количества клинического материала и разработка более точного количественного иммуноферментного анализа с целью измерения содержания ОАСБ при этой патологии и возможного использования полученных данных как для характеристики опухоли, так и для дополнительной иммунологической диагностики, первичной оценки распространенности опухолевого процесса, прогноза и/или мониторинга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жордания К.И. Злокачественные эпителиальные опухоли яичника. *Совр Онкол* 2000;2(2):51—5.
2. Skates S.J., Horick N., Yu Y. et al. Preoperative sensitivity and specificity for early-stage ovarian cancer when combining cancer antigen CA-125II, CA15-3, CA-72-4, and macrophage colony-stimulating factor using mixtures of multivariate normal distributions. *J Clin Oncol* 2004;22(20):4059—66.
3. Wong N.K., Easton R.L., Panico M. et al. Characterization of the oligosaccharides associated with the human ovarian tumor marker CA-125. *J Biol Chem* 2003;278(31):28619—34.
4. Atack D.B., Niskier J.A., Allen H.H. et al. CA-125 surveillance and second-look laparotomy in ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:287—9.
5. Bast R.C., Boyer C.M., Olt G.J. Ovarian cancer. Biological and therapeutic challenges. London; 1991. p. 265—75.
6. Galletta A., Pizzi C., Pettinato G. et al. Differential TAG-72 epitope expression in breast cancer and lymph node metastases: a marker of a more aggressive phenotype. *Oncol Rep* 2002;9(1):135—40.
7. Gonzalez V.A.M., Duro G.F., Fraile B.B. et al. Prognostic value of the glycoprotein TAG-72 in patients with gastric cancer. *Int J Biol Markers* 2001;16(2):121—5.
8. Hellstrom I., Raycraft J., Hayden-Ledbetter M. et al. The HE4(WEDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:3695—700.
9. Wiener J.R., Nakano K., Kruzelock R.P. et al. Decreased Src tyrosine kinase activity inhibits malignant human ovarian cancer tumor growth in a nude model. *Clin Cancer Res* 1999;5(8):2164—70.
10. Hakak Y., Martin G.S. Ubiquitin-dependent degradation of active Src. *Curr Biol* 1999;9(18):1039—42.
11. Zhang Z., Bast R.C., Yu Y. et al. Three biomarkers identified from serum proteomic analysis for detection of early stage ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2004;64(16):5882—90.
12. Боброва Т.С., Чуев Ю.В., Морозов В.А. Иммунологические и биохимические характеристики семейства белков, ассоциированных с некоторыми карциномами человека. *Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2001;(3):25—31.
13. Боброва Т.С. Семейство калликреиновых генов человека: биология и роль в развитии рака яичников и других заболеваний. *Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2006;17(4):3—11.
14. Боброва Т.С., Морозов В.А., Чуев Ю.В., Жордания К.И. Семейство белков выявлено с помощью моноклональных антител 1F3-2D4 (IgG1-класса) в карциномах человека и их метастазах. *Рус журн «СПИД, рак и общественное здоровье»*. 2007;11(1):78—9.
15. Закс Л. Статистическое оценивание. Пер. с нем. В.Н. Варигина. М., Статистика; 1976. с. 129—53.
16. Kapadia C., Ghosh M.C., Grass L., Diamandis E.P. Human kallikrein 13 involvement in extracellular matrix degradation. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323(3):1084—90.
17. Yousef G.M., Diamandis E.P. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function, and association to disease. *Endocr Rev* 2001;22:184—204.
18. Ghosh M.C., Grass L., Soosaipillai A. et al. Human kallikrein 6 degrades extracellular matrix proteins and may enhance the metastatic potential of tumor cells. *Tumor Biol* 2004;25(4):193—9.
19. Luo L., Katsaros D., Scorilas A. et al. The serum concentration of human kallikrein 10 represents a novel biomarker for ovarian cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Res* 2003;63:807—11.
20. Borgono C.A., Grass L., Soosaipillai A. et al. Human kallikrein 14. A new potential biomarker for ovarian and breast cancer. *Cancer Res*. 2003;63:9032—41.
21. Yousef G.M., Polymeris M.-E., Grass L. et al. Human kallikrein 5: a potential novel serum biomarker for breast and ovarian cancer. *Cancer Res* 2003;63:3958—65.