

2 '08

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ
КОРРЕКЦИЯ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ
МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

БИСФОСФОНАТЫ —
МЕСТО В КОМПЛЕКСНОЙ
ТЕРАПИИ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ
РЕДКИХ ФОРМ РАКА
ЭНДОМЕТРИЯ

МЕЗОНЕФРОИДНЫЙ
РАК ЯИЧНИКОВ —
ЦЕЛЬ ДЛЯ НОВЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

АРОМАЗИН®

Билет в новую жизнь

АРОМАЗИН® в адъювантной терапии раннего рака молочной железы после 2-3-х лет лечения тамоксифеном¹ позволяет:

- На 15% увеличить общую выживаемость²
- На 24% повысить безрецидивную выживаемость¹
- На 44% снизить риск развития рака второй молочной железы²
- Минимизировать многие побочные эффекты тамоксифена и сохранить качество жизни пациенток²

АРОМАЗИН® также эффективен в терапии распространенного рака молочной железы при прогрессировании заболевания на фоне антиэстрогенной терапии и различных видов гормональной терапии^{1, 3-7}



Сравнительные

1. Сравнение в адъювантной терапии раннего рака молочной железы (АРОМАЗИН® в комбинации с тамоксифеном и тамоксифен в комбинации с тамоксифеном) в сравнении с тамоксифеном в монотерапии. 2. Сравнение в адъювантной терапии раннего рака молочной железы (АРОМАЗИН® в комбинации с тамоксифеном и тамоксифен в комбинации с тамоксифеном) в сравнении с тамоксифеном в монотерапии. 3. Сравнение в терапии распространенного рака молочной железы (АРОМАЗИН® в комбинации с тамоксифеном и тамоксифен в комбинации с тамоксифеном) в сравнении с тамоксифеном в монотерапии. 4. Сравнение в терапии распространенного рака молочной железы (АРОМАЗИН® в комбинации с тамоксифеном и тамоксифен в комбинации с тамоксифеном) в сравнении с тамоксифеном в монотерапии. 5. Сравнение в терапии распространенного рака молочной железы (АРОМАЗИН® в комбинации с тамоксифеном и тамоксифен в комбинации с тамоксифеном) в сравнении с тамоксифеном в монотерапии. 6. Сравнение в терапии распространенного рака молочной железы (АРОМАЗИН® в комбинации с тамоксифеном и тамоксифен в комбинации с тамоксифеном) в сравнении с тамоксифеном в монотерапии. 7. Сравнение в терапии распространенного рака молочной железы (АРОМАЗИН® в комбинации с тамоксифеном и тамоксифен в комбинации с тамоксифеном) в сравнении с тамоксифеном в монотерапии.

АРОМАЗИН®
таблетки, покрытые оболочкой
ЭКСЕМЕСТАН 25 мг

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

2'08

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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. Баринов (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. Толочков (Москва)

проф. А.Ф. Урманчеева (С.-Петербург)

проф. А.М. Гарин (Москва)

Зарубежные редакторы

Х.Ф. Багирова (Азербайджан)

В.И. Рятсеп (Эстония)

Ю. Таджикибаева (Узбекистан)

М.Ф. Сафроний (Молдова)

Адрес редакции:

Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж
тел./факс: 8 (495) 252-96-19

www.abvgrp.ru

www.netoncology.ru

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

Заведующая редакцией Е.В. Колесникова

Редактор Н.В. Черножукова

Корректор А.Г. Иванова

Дизайн и верстка А.В. Амаспор

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций и охране куль-
турного 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.
№ 2. 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

Актуальная тема

Т.Н. Бухарова, Н.В. Кандаева, О.Н. Панина

Выделения из молочных желез 5

Проблема

М.П. Вавилов, Е.В. Кижасев, М.Н. Кусевич

Пострадиационно-мастэктомический синдром: аспекты доказательной медицины 7

Лечение опухолей молочной железы

Рекомендации по применению бисфосфонатов при лечении больных раком молочной железы и изучение состояния костной ткани у больных (ASCO)

Часть I. Рекомендации по применению бисфосфонатов в лечении рака молочной железы 14

С.Ю. Слетица, И.Г. Комаров, Д.В. Комов, Т.М. Кочоян, А.В. Волобуев

Лапароскопические операции на матке и ее придатках у больных раком молочной железы 23

В.И. Борисов

Современные тенденции в лечении метастатического рака молочной железы 27

Н.Э. Махмудова

Видеоторакоскопическая парастернальная лимфодиссекция

в комплексной диагностике и лечении рака молочной железы 33

Новые технологии

Л.Т. Алимходжаева

Иммунорфологические изменения в опухолях молочной железы

при неoadьювантной химиотерапии в условиях искусственной гипергликемии 35

Е.М. Францияни, Н.В. Солдаткина, Л.А. Орловская, А.В. Дашков

Некоторые показатели свободнорадикальных процессов и антиокислительной системы

ткани опухоли молочной железы и ее перифокальной зоны при различных вариантах течения рака. 38

Фармакотерапия

В.П. Летягин, И.В. Высоцкая, Е.А. Ким

Фитотерапия в лечении диффузной мастопатии 45

Н.И. Рожкова, Е.В. Меских, Л.М. Бурдина, В.П. Сметник, И.И. Бурдина

Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы. 48

ГИНЕКОЛОГИЯ

Актуальная тема

М.Д. Ахмедова, В.В. Баринов, М.А. Шабанов, К.И. Жордания, Л.И. Бокина, В.И. Пескова, И.В. Паниченко

Клиническая характеристика светлоклеточного рака яичников 55

Проблема

К.П. Лактионов, Г.М. Абдуллаева, О.А. Анурова

Клинико-морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза редких форм рака тела матки 60

Лечение опухолей репродуктивной системы

Ж.А. Мартынова, И.В. Поддубная

Возможности комбинации таксол/карбоплатин в терапии больных

раком яичника IIВ—IV стадий (первый многоцентровой российский опыт) 70

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

Topical subject

T.N. Bukharova, N.V. Kandayeva, O.N. Panina

Breast discharges	5
--------------------------------	----------

Problem

M.P. Vavilov, Ye.V. Kizhayev, M.N. Kusevich

Post-radiation post-mastectomy syndrome: aspects of evidence-based medicine	7
--	----------

Treatment of breast cancer

American Society of Clinical Oncology recommendations

of Bisphosphonates administration and bone health issues in women with breast cancer.

Part 1. Recommendations on Bisphosphonates use in the treatment of patients with breast cancer	14
---	-----------

S.Yu. Sletina, I.G. Komarov, D.V. Komov, T.M. Kochoyan, A.V. Volobuyev

Laparoscopic surgery on uterus and its appendages in patients with breast cancer	23
---	-----------

V.I. Borisov

Contemporary trends in the treatment of metastatic breast cancer	27
---	-----------

N.E. Makhmudova

Video-assisted thoracoscopic parasternal lymph node dissection

in the diagnosis and treatment of breast cancer patients	33
---	-----------

New technologies

L.T. Alimkhodzhaeva

Immunomorphologic changes in tumor tissue of patients with breast cancer

induced by neoadjuvant chemotherapy carried out in artificially hyperglycemic state	35
--	-----------

Ye.M. Frantziyantz, N.V. Soldatkina, L.A.Orlovskaya, A.V. Dashkov

Indices of free radical processes and antioxidant system in tumor tissue

and perifocal zone in different clinical variants of breast cancer	38
---	-----------

Pharmacotherapy

V.P. Letyagin, I.V. Vysotskaya, Ye.A. Kim

Phytotherapy in the treatment of the diffuse mastopathy	45
--	-----------

N.I. Rozhkova, Ye.V. Meskikh, L.M. Burdina, V.P. Smetnik, I.I. Burdina

Medical pathogenetic correction of benign breast disorders	48
---	-----------

GYNECOLOGY

Topical subject

M.D. Akhmedova, V.V. Barinov, M.A. Shabanov, K.I. Zhordania, L.I. Bokina, V.I. Peskova, I.V. Panichenko

Clinical characteristics of ovarian clear cell cancer	55
--	-----------

Problem

K.P. Laktionov, G.M. Abdullayeva, O.A. Anurova

Clinical-morphologic and molecular-biologic prognostic factors for rare forms of uterine cancer	60
--	-----------

Treatment of reproductive system tumors

Zh.A.Martinova, I.V. Poddubnaya

Combination of Taxol with Carboplatin in the treatment of patients

with stages IIB-IV ovarian cancer (first multi-center experience in Russia)	70
--	-----------



ВЫДЕЛЕНИЯ ИЗ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Т.Н. Бухарова, Н.В. Кандаева, О.Н. Панина

Медицинская компания ИДК, Самара

NIPPLE DISCHARGE

T.N. Bukharova, N.V. Kandayeva, O.N. Panina

IDK Medical Company, Samara

According to the data available in the literature, as high as 50% of women have benign breast tumors frequently accompanied by nipple discharge. Nipple discharge may be serous, bloody, purulent, and colostric. The most common causes are breast abscess, injury, drugs, prolactinoma, intraductal papilloma, ductal ectasia, intraductal cancer (not more than 10%).

Патологические выделения из молочных желез — один из частых признаков мастопатии. Однако, учитывая, что часто эта проблема может быть обусловлена сочетанием различных факторов, мы предлагаем рассмотреть ее с точки зрения маммолога — онколога и эндокринолога. Патологическим следует считать отделяемое из молочных желез спустя 3 года после последней беременности или у небеременевшей женщины. К патологическим могут быть отнесены серозные и геморрагические выделения из соска [1].

Патологическая секреция обычно выявляется случайно, при сдавлении молочной железы врачом на осмотре либо самой пациенткой. В литературе существует термин — секреторная мастопатия, или сецернирующая молочная железа. При обследовании таких пациенток ни клинически, ни рентгенологически, ни при ультразвуковом исследовании (УЗИ) патологии не выявляется [2].

Существует множество причин, вызывающих выделения из сосков:

- дисгормональные нарушения;
- недостаточность клапанного аппарата протока;
- бактериальная инвазия протокового русла;
- внутрипротоковые папилломы;
- внутрипротоковый рак [3].

Наиболее часто дисгормональные нарушения представлены гиперпролактинемией различного генеза.

По данным литературы, галакторея наблюдается примерно у 70% женщин с гиперпролактинемией. Необходимое условие для развития галактореи — увеличение уровня пролактина на фоне нормального или повышенного уровня эстрогенов

Причины гиперпролактинемии

- Первичная гиперпролактинемия:
 - микропролактинома;
 - макропролактинома.
- Гиперпролактинемия на фоне анатомических дефектов, опухолей и поражений гипофиза.
- Вторичная (симптоматическая): первичный гипотиреоз, синдром Штейна—Левенталья,

печеночная и почечная недостаточность, нервно-рефлекторные и медикаментозные влияния.

Тщательный сбор анамнеза и осмотр позволяют на первом же этапе исключить ряд причин (медикаментозная, травма грудной клетки, опоясывающий лишай).

Поскольку однократное повышение уровня пролактина не может служить основанием для диагноза, мы исследовали пролактин минимум дважды в период с 1-го по 10-й день менструального цикла при отсутствии стрессов и физических нагрузок. Только при стойком повышении уровня пролактина на фоне нормальной функции щитовидной железы проводилось дальнейшее дообследование (осмотр полей зрения, магнитно-резонансная томография гипофиза).

Мы относим к патологическим все выделения, не связанные с лактацией, и считаем, что такие женщины подлежат комплексному обследованию у врачей различных специальностей: маммолога, эндокринолога, гинеколога, онколога.

Материалы и методы

Обследованы 40 женщин в возрасте от 20 до 60 лет с выявленными выделениями из молочных желез.

Проводилось обследование по схеме:

- скрининговый тест на скрытую кровь (с этой целью используются тест-полоски);
- мазок на онкоцитологию;
- бакпосев выделений из молочных желез;
- определение уровня гормонов крови (ТТГ, сТ4, пролактин, эстрадиол, прогестерон);
- УЗИ молочных желез и зон регионарного лимфатического оттока;
- маммография по показаниям;
- дуктография по показаниям;
- УЗИ органов брюшной полости (печень, почки, яичники) по показаниям.

При выявленных гормональных нарушениях проводилось обследование и лечение у эндокринолога.



В ходе обследования нами были получены следующие результаты.

Изменения гормонального профиля выявлены у 17,5% пациенток: у 5% — микроаденома гипофиза (микропролактинома), у 5% — гипотиреоз, сопровождавшийся симптоматической гиперпролактинемией, у 7,5% — функциональная гиперпролактинемия на фоне синдрома поликистозных яичников.

При УЗИ молочных желез чаще выявлялась диффузная мастопатия с преобладанием кистозного компонента.

В 7,5% случаев патологии выявлено не было.

При онкоцитологическом исследовании данных, свидетельствующих об онкопатологии, не получено. В ряде случаев в мазке выявлялись единичные эритроциты, макрофаги, лейкоциты, клетки типа молозиевых телец.

При бактериологическом исследовании выявлена стафилококковая инвазия в 65% случаев, из них обильный рост — в 76%, умеренный рост — в 23%, скудный рост — в 1%.

В данном случае в комплексной терапии пациенток использовались антибиотики (с учетом чувствительности), что значительно улучшало течение заболевания.

Резистентность к пеницилину выявлена в 42,3% случаев, к гентамицину — в 4%, к эритромицину — в 23%, к оксациллину — в 11,6%.

Наиболее часто сохраняется чувствительность к ципрофлоксацину, тетрациклину.

У 95% пациенток с выявленными гормональными изменениями диагностирована диффузная мастопатия, сопровождавшаяся в 50% случаев стафилококковой инвазией.

Таким образом, очевидно, что пациентка с наличием выделений из молочных желез нуждается в комплексном и всестороннем обследовании

Выводы

1. Выделения из молочных желез чаще всего обусловлены сочетанной патологией.
2. Эндокринная патология, лежащая в основе выделений из молочных желез, встречается достаточно часто (в нашем исследовании — в 17,5% случаев) и представлена заболеваниями щитовидной железы (гипотиреоз), гипофиза (пролактиномы) и функциональными нарушениями.
3. Бактериальная инвазия выявлена в 65% случаев, что говорит о необходимости включения антибактериальной терапии в схему лечения.
4. Выборка пациентов не позволяет сделать вывод о связи выявленной патологии с возрастом, количеством родов и длительностью лактации.
5. Обследование и лечение пациенток с этой патологией должно проводиться совместно маммологом и эндокринологом.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Дружков Б.К., Закиров Р.Ф., Красильников Д.М. Кровяные и гнойные выделения из молочных желез. Казань; 2006.
2. Хасанов Р.Ш., Гилязутдинов И.А. Мастопатия. Казань, ЗАО Новое издание; 2006.
3. Гизулятинов З.Ш., Михайлова М.К. Онкогинекология. М., МЕДпресс-информ; 2002.
4. Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш. Опухоли гормонозависимых и гормонопродуцирующих органов. М., МЕДпресс-информ; 2004. с. 115—20.
5. Ильин А.Б., Цвелев Ю.В., Абашин В.Г. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез. С-Пб.; 2005. с. 19—20.
6. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. М.; 2000. с. 80—5.



Уважаемые коллеги!

Подписаться на журнал
«ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ»
 на 2008 г. можно в любом отделении связи.

Подписной индекс
 в каталоге «Почта России» — **12286.**





ПОСТРАДАЦИОННО-МАСТЭКТОМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: АСПЕКТЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

М.П. Вавилов, Е.В. Кижаяев, М.Н. Кусевич

РМАПО, Москва

POST-RADIATION POST-MASTECTOMY SYNDROME: ASPECTS OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

M.P. Vavilov, Ye. V. Kizhayev, M.N. Kusevich

Russian Medical Academy for Post-Graduate Education, Moscow

Analysis of data from 136 patients with verified breast cancer treated with surgery and chemoradiotherapy revealed that radiotherapy adds to overall extent of post mastectomy lymphorrhea, increases the rate of lymphatic edema and renders unfavorable influence on the rate of recovery of disordered motor function of the humeroscapular region. Conclusion which can be drawn from analysis is the appropriateness of the term «post-radiation post-mastectomy syndrome».

В порядке правомочности и уточнения терминологии мы предлагаем именовать осложнение и последствия радикального лучевого и хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ) пострadiaционно-мастэктомиическим синдромом (ПРМЭС) [1]. В этой статье в качестве аргументов самой постановки вопроса были использованы соответствующие материалы, главным образом экспериментального характера, отечественных литературных источников. Однако авторы с самого начала полагают, что необходимость и целесообразность, а также деонтологическая корректность предложенного расширения терминологии РПМЭС потребуют дополнительного анализа новейшей зарубежной литературы по данному вопросу, а самое главное — наличия собственной доказательной базы, основанной на клиническом материале.

В иностранной литературе выделяют следующие осложнения хирургического лечения РМЖ: краевой некроз кожи — 36%, гематомы под краями раны — 4%, серозное скопление под краями раны — 40%, расхождение краев раны — 3%, нагноение раны грудной клетки — 14%, отторжение кожного лоскута — 32%, ранний отек руки — 31%, пневмоторакс — 6% и инфицирование донорского лоскута — 8% [2].

Также сюда причисляют: отек груди [3, 4], болевой синдром [5–7], повышенную чувствительность грудной стенки при пальпации, слабость мышц плечелопаточного региона, нарушения функции руки [8], реберную боль [8].

К последствиям радикального лечения РМЖ, включая облучение, относят: лимфедему верхней конечности [2–4, 8–10], постлучевой фиброз [10], целлюлит [10, 11], псевдосклеродерматозный панникулит [12], мутации, которые индуцированы облучением и обуславливают телеангиэктазии [13], плечевую плексопатию [2,

5, 15], циркуляторную недостаточность верхней конечности [10].

В плане доказательной медицины было установлено [8], что через 1–2 года после секторальной резекции молочных желез с подмышечной лимфодиссекцией и адьювантной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) грудная стенка при пальпации остается статистически достоверно более чувствительной по сравнению с пациентками, которым проводилась только модифицированная мастэктомия ($p < 0,0001$ и $p < 0,0007$ соответственно). Более выраженный отек верхней конечности через 2 года после радикального лечения РМЖ статистически достоверно ($p < 0,02$) ассоциировался с местным рецидивом опухоли [8]. Обнаружено статистически значимое увеличение вязкоэластических свойств и плотности кожи после облучения [15].

По данным the Foundation Curie in Paris [10], у 27% пациенток, подвергшихся лампэктомии в сочетании с облучением, отмечены умеренные радиационные изменения и не выявлено тяжелых радиационных последствий. В группе пациенток, получавших лечение только облучением (в больших дозах), 20% имели минимальные, 33% — умеренные и 1% — тяжелые последствия.

По заключению D.C. Furey и соавт. [10], адьювантная ДЛТ неблагоприятно влияет на послеоперационные осложнения.

Цель работы — привести собственные клинические данные в подтверждение выдвинутой концепции названия ПРМЭС с точки зрения доказательной медицины.

Материалы и методы исследования

Группу наблюдения составили 136 больных РМЖ, которые лечились в стационаре и амбулаторно в клинике РМАПО.

В минимальный перечень методов диагностики, помимо стандартных клинических и лабораторно-инструментальных, входили следующие исследования:

- физикальное, включающее выявление уплотнений или опухоли в молочной железе, изучение состояния кожи, регионарных лимфоузлов и т.п.;
- рентгенологические — маммография, компьютерная томография, в том числе ретроостеральной зоны, рентгенография костей и суставов (при болях);
- ультразвуковые (УЗИ) — молочных желез, зон лимфооттока, органов брюшной полости и малого таза, послеоперационных тканей;
- дуплексное сканирование сосудов верхней апертуры грудной клетки и верхних конечностей (в отдельной подгруппе из 24 больных);
- радионуклидные — остеосцинтиграфия, сканирование щитовидной железы, по показаниям;
- исследование женской половой системы, в частности спектра половых гормонов, влагалищного мазка;
- цито- и гистологическое — анализы на рецепторы стероидных гормонов в опухолевых клетках, цитофлуорометрическое исследование;
- радиоиммунохимические или иммуноферментные — Her-2/neu и др.;
- измерение суточного объема лимфореей через дренаж и др.

Выполнено 72 дуплексных сканирования в режиме цветового доплеровского картирования скорости кровотока на аппаратах Aplio XU (TOSHIBA, Япония) и Acuson Sequoia 512

(США). Для исследования сосудов верхней апертуры грудной стенки использовали датчик 7,5—8 МГц при супраостеральном и надключичном его положении, затем последовательно в подключичной, подмышечной областях, медиальной борозде плеча лоцировали соответствующие артерии и вены. Показатели справа и слева сравнивали, чтобы выявить асимметрии в исходном положении.

Следует отметить, что у 74 пациенток лечение начиналось с ДЛТ, из них 49 больных получали предоперационное химиолучевое лечение. Облучение проводили в нескольких режимах фракционирования дозы, являвшихся изоэффективными по фактору ВДФ (время—доза—фракционирование). Данные режимы были разработаны на кафедре радиологии РМАПО под руководством акад. РАМН А.С. Павлова и внедрены в клинику РМАПО. Предоперационное однократное облучение молочной железы (разовая очаговая доза — РОД — 13 Гр) и подключично-подмышечной зоны (РОД 10 Гр) было выполнено 8 больным. В 47 случаях использовался режим среднего фракционирования дозы: молочная железа — РОД 5,4 Гр, 5 фракций, суммарная очаговая доза — СОД — 27 Гр; подключично-подмышечная зона — РОД 4,5 Гр, 5 фракций, СОД 22,5 Гр. У 36 пациенток лучевому воздействию подвергались молочная железа, надключичная, парастеральная зоны — РОД 2 Гр до СОД 45 Гр и подключично-подмышечная зона до СОД 34—38 Гр.

Послеоперационная ДЛТ в режиме обычного фракционирования проведена 95 (69,9%) больным, у которых были облучены надключичная и парастеральная зоны до СОД 44—46 Гр. У 20 (14,7%) пациенток, не получавших предоперационную ДЛТ, облучались все зоны регионарного лимфооттока до СОД 44—46 Гр

Таблица 1. Характеристика лучевых реакций в ходе радикального лечения РМЖ

Вид лучевой реакции	Число случаев	
	абс.	%
Эритема	53	39
Эпидермит		
сухой	41	30
влажный	11	8
Лейкопения	27	20
Анемия	14	10
Тромбоцитопения	3	2
Пневмонит	14	10
Эзофагит	8	6

Таблица 2. Характеристика осложнений после РМЭ (продолжительность операции 1 ч и более; n = 112)

Вид осложнения	Число случаев	
	абс.	%
Лимфореей >1 л и >21 дня	57	42
Серома	61	45
Некроз краев раны	6	4,4
Гнойное воспаление	22	16
Рожа	4	3
Гематома	5	3,7
Тромбофлебит	23	17

и послеоперационный рубец — до СОД 50—55 Гр. Сеансы облучения проводили на гамма-терапевтических аппаратах «АГАТ-С» и «Рокус-АМ».

Статистическую обработку полученных данных с расчетами средних значений M , стандартной ошибки m , коэффициентов корреляции Пирсона r , дисперсии SD , доверительного коэффициента t и определением достоверности различий p по таблице Стьюдента производили с использованием программы SPSS.

Результаты и обсуждение

Анализ материалов, приведенных в табл. 1, показывает, что у больных РМЖ во время комплексного лечения в небольшом числе случаев возникали легкие (39%) и выраженные (8—30%) реакции со стороны кожи и внутренних органов (6—10%), а также общие лучевые реакции со стороны крови: тромбоцитопения (2%), анемия (10%), лейкопения (20%). Лучевые реакции, по нашим данным, чаще встречались у пациенток с аллергическими заболеваниями и проявлениями (в 83,3% случаев), реже — у остальных больных (в 64,2% случаев).

Во время химиолучевого лечения встречались единичные случаи обострений бронхиальной астмы и атопического дерматита. Это, как правило, требовало соответствующей коррекции в терапии.

В табл. 2 представлена характеристика послеоперационных осложнений радикальной мастэктомии (РМЭ).

Анализируя результаты, представленные в табл. 2, следует отметить, что такие тяжелые осложнения, как обильная лимфоррея и скопления лимфы у краев раны (серомы), встречаются почти у половины больных (42—45%), а нагноение раны и тромбоз флебит — значительно реже (16—17%). Указанные осложнения требуют специального лечения, что отодвигает сроки начала реабилитационных мероприятий в полном объеме.

Проблема послеоперационной лимфорреи, как закономерного и неизбежного осложнения РМЭ, несмотря на практический интерес, который она вызывает у хирургов-маммологов, до сих пор не получила должной научной разработки и систематического изучения.

Хирург-маммолог всегда сталкивается с этим осложнением, но никогда не знает, как длительно будет протекать послеоперационная лимфоррея и в каком объеме. И сегодня ни один хирург-онколог не возьмется с полной уверенностью предсказать течение лимфорреи после РМЭ. Как правило, в этом случае помогают врачебный опыт и интуиция. В доступной литературе мы не нашли статистически достоверных сведений по данному вопросу.

Чтобы выяснить влияние неоадьювантной ДЛТ на величину суммарного объема лимфорреи (СОЛ) у больных РМЖ после РМЭ, было проведено статистическое исследование в группе из 125 женщин. Его результаты приведены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, наименьший СОЛ после РМЭ, составивший в среднем 805 ± 79 мл, наблюдали в 1-й подгруппе больных, в которой неоадьювантная ДЛТ не проводилась; разница по сравнению с другими подгруппами (2, 3 и 4-й) статистически достоверна ($p < 0,01$). Иными словами, предоперационная ДЛТ отрицательно воздействует на течение лимфорреи после операции, а именно: увеличивает СОЛ и сроки заживления раны.

Различные режимы ДЛТ достоверно по-разному увеличивают СОЛ. Наибольшее влияние оказывает облучение крупными фракциями (СОЛ 1098 ± 312 мл), наименьшее — средними (СОЛ 868 ± 83 мл); разница статистически достоверна, коэффициент корреляции $r = 0,19$, при $p < 0,05$.

Таблица 3. Зависимость СОЛ в мл ($M \pm m$) от вида предоперационной ДЛТ у больных РМЖ

Показатель	Без ДЛТ (1)	Фракции		
		средние (2)	классического типа (3)	крупные (4)
СОЛ	805 ± 79	868 ± 83	998 ± 110	1098 ± 312
n	36	44	37	8
t	5,5	9,4	13,9	3,05
p	(1—2) < 0,01	(2—3) < 0,01	(1—3) < 0,01	(3—4) < 0,01

Примечание. Здесь и далее n — число больных.

Таблица 4. Зависимость частоты лимфатических отеков у больных РМЖ от числа проведенных курсов ДЛТ

Показатель	ДЛТ		n
	1 курс (до или после РМЭ)	2 курса (до и после РМЭ)	
Число больных с лимфедемой без лимфедемы	49 24	52 8	101 32
Итого ...	73	60	133

Таблица 5. Влияние ДЛТ на восстановление двигательных нарушений верхней конечности у 126 больных РМЖ ($M \pm SD$)

Признак	Без ДЛТ (1)	Неoadъювантная ДЛТ (2)	Ф р а к ц и и классического типа (3)	с р е д н и е (4)	к р у п н ы е (5)
<i>n</i>	44	82	34	42	6
Сгибание:					
после МЭ	108±24,4	97±23,8	92±20,1	97±24,6	117±32,3
через 3 мес	150±18,6	139±21	139±22,6	138,5±20,1	152±18,2
через 6 мес	160±11,9	152±15,7	153±16	151±15,8	162±11,5
Отведение:					
после МЭ	89±22,8	77±23,1	74±18,2	77±24,5	94±35,8
через 3 мес	132±27,2	116±27	120±26	113±28,1	133±26,4
через 6 мес	148±20,0	133,7±21,3	139±19,1	129±22,2	149±15,9

Примечание. Здесь и далее представлены значения угловых показателей (°).

Появление лимфатических отеков как важного осложнения и серьезного последствия радикального комплексного лечения РМЖ [2—4, 8—10] среди наших больных отмечено у 101 человека (табл. 4).

Зависит ли частота лимфатических отеков от типа ДЛТ? Этот вопрос имеет немаловажное значение для хирургов и радиологов, которые проводят комплексное лечение РМЖ.

Практически всех больных РМЖ в зависимости от числа курсов ДЛТ, которые они получили в ходе лечения, можно разделить на 2 группы. Первая группа — больные, которым проводился только 1 курс ДЛТ: или перед РМЭ (неoadъювантная ДЛТ), или после операции (адъювантная ДЛТ). Вторая группа — пациентки, которым проводили 2 курса ДЛТ (до операции — подключичные, подмышечные поля и молочные железы, после операции — парастернальное и шейно-надключичное поле), как до, так и после РМЭ. Сводные данные о частоте ранних и поздних лимфатических отеков среди 133 больных

РМЖ, получивших комплексное лечение, представлены в табл. 4.

Для сравнения относительных чисел в этой таблице нами был рассчитан по формуле Пирсона критерий согласия χ^2 , который составил 6,88. Дополнительные расчеты абсолютного значения ($\chi^2 - k$) с учетом степени свободы (k) показали, что оно оказалось равным 4,87. Известно, что если это абсолютное значение ($\chi^2 - k$) > 3, то расхождение ожидаемых и теоретических чисел следует считать неслучайным. Табличное значение χ^2 в нашем случае соответствует $p < 0,05$, что означает статистически достоверную разницу между большей частотой постмастэктомических лимфатических отеков у больных РМЖ, получивших 2 курса (неoadъювантной, а затем и адъювантной) ДЛТ, и меньшей частотой таких отеков у больных, которым проводили только 1 курс ДЛТ (до операции или после).

В табл. 5 приведены данные о нарушениях значений угловых показателей основных движений сгибания и отведения, измеренные в градусах (°) после мастэктомии (МЭ) через 3 и 6 мес наблюдения.

Анализ этих результатов показывает, что у больных после МЭ, которым не проводилась предоперационная ДЛТ (см. табл. 5), перед началом восстановительного лечения функция сгибания была снижена на 40%, а отведения — даже несколько больше — на 44,4% — по сравнению с нормальными значениями. Через 3 и 6 мес после лечения объем этих движений верхней конечности восстанавливался почти полностью: сгибание — $160 \pm 11,9^\circ$, отведение — $148 \pm 20^\circ$.

Таблица 6. Статистический анализ влияния неoadъювантной ДЛТ на восстановление функции верхней конечности у больных РМЖ ($n = 126$)

Признак	Без ДЛТ ($M \pm m$), $n=44$	Неoadъювантная ДЛТ ($M \pm m$), $n=82$
Сгибание:		
после МЭ	108±3,68	97±2,55
через 3 мес	$t=2,46; p>0,05$ 150±2,8	139±2,3
через 6 мес	$t=3,03; p<0,01$ 160±1,79 $t=3,2; p<0,01$	152±1,74
Отведение:		
после МЭ	89±3,43	77±2,56
через 3 мес	$t=2,8; p>0,05$ 132±4,07	116±3,0
через 6 мес	$t=3,2; p<0,01$ 148±3,0 $t=3,95; p<0,01$	133,7±2,3



У больных РМЖ, которым перед МЭ проводили курс неоадьювантной ДЛТ, функции верхней конечности были снижены значительно (см. табл. 5) как после МЭ, так и через 3 и 6 мес, чем у пациенток, которые перед операцией не облучались (см. табл. 5).

Следовательно, предоперационная ДЛТ усугубляет послеоперационное ограничение функции верхней конечности (за исключением показателей при облучении крупными фракциями). Что касается режимов неоадьювантной ДЛТ, то они влияют на снижение объема движений верхней конечности в послеоперационном периоде по-разному. В этом отношении менее агрессивно действует облучение крупными фракциями по сравнению со средними и классическим фракционированием (см. табл. 5), хотя разница статистически незначима (вероятно, большее значение имеет продолжительность курса ДЛТ). Следует отметить, что темп восстановления объема движений верхней конечности в послеоперационном периоде у больных, которым была проведена неоадьювантная ДЛТ, замедлен по сравнению с больными, которых перед МЭ не облучали.

В табл. 6 представлена часть данных табл. 5 после корректной статистической обработки с расчетами m и t .

Как видно из табл. 6, разница между показателями функции верхней конечности в сравниваемых группах больных статистически достоверна, за исключением функций сгибания и отведения (сразу после МЭ). Это означает, что облучение больных перед МЭ в дальнейшем (через 3 и 6 мес) неблагоприятно сказывается на ходе реабилитации, что проявляется в замедлении темпа восстановления двигательной функции верхней конечности по сравнению с больными РМЖ, которым неоадьювантная ДЛТ не проводилась (разница статистически достоверна).

Выводы

1. ДЛТ, помимо ее несомненной санитарующей роли в комплексном лечении больных РМЖ, побочно (статистически достоверно) увеличивает суммарный объем постмастэктомической лимфореи, частоту постмастэктомических лимфатических отеков верхней конечности, оказывает неблагоприятное влияние на темп восстановления двигательных нарушений плечелопаточного региона.

2. С позиций доказательной медицины влияние радиационного фактора на осложнения и последствия МЭ и облучения правомочно отражено в названии ПРМЭС у больных РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилов М.П., Кижаев Е.В., Кусевич М.Н. Пострадиационно-мастэктомический синдром (о правомочности уточнения терминологии). Рос мед вести 2005;10(3):67—9.
2. Say C., Donegan W. A biostatistical evaluation of complications from mastectomy. Surg Gynecol Obstet 1974;138:370—6.
3. Brorson H., Svenson H., Norrgren K. et al. Liposuction reduces arm lymphedema without significantly altering the already impaired lymph transport. Lymphology 1998;31:156—72.
4. Foldi E. The treatment of lymphedema. Cancer 1998;83 (Suppl 12):2833—4.
5. Koni S.H. Diagnosis and management of brachial plexus lesions in cancer patients. Oncology 1995;9:756.
6. Rayan G., Vallis K.A., Dawson L.A. et al. A prospective comparison of breast pain in patients participating in randomized trial in breast conserving surgery and tamoxifen with or without radiation therapy. Int Radiat Oncol Biol Phys 2001;51(Suppl 1):242 (abstract).
7. Vecht C.J., Van de Brand H.J., Wäjer O.J. Post-axillary dissection pain in breast cancer due to a lesion of the intercostobrachial nerve. Pain 1989;38:171—6.
8. Gerber L., Lampert M., Wood C. et al. Comparison of pain, motion, and edema after modified radical mastectomy vs. local excision with axillary dissection and irradiation. Breast Cancer Res Treat 1992;21:139—45.
9. Sener S.F., Winchester D.J., Martz C.H. et al. Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. Cancer 2001;92:748—52.
10. Principles and Practice of Radiation Oncology. Third Edition. Eds. C.A. Perez, L.W. Brady. Philadelphia, J.B. Lippincott; 1998. p. 1386—93.
11. Staren E.D., Klepac S., Smith A.P. et al. The dilemma of delayed cellulites after breast conservation therapy. Arch Surg 1996;131:651—4.
12. Carrasco L., Moreno C., Pastor M.A. et al. Postirradiation pseudoclerodermatous panniculitis. Am J Dermatopathol 2001;23:283—7.
13. Iannuzzi C.M., Atencio D.P., Green S. et al. ATM mutations in female breast cancer patients predict for an increase in radiation-induced late effects. Int Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:606—13.
14. Pritchard J., Anand P., Broome J. et al. Double-blind randomized phase II study of hyperbaric oxygen in patient with radiation-induced brachial plexopathy. Radiother Oncol 2001;58:279—86.
15. Gorodetsky R., Lotan G., Pigget K. et al. Late effects of dose fractionation on the mechanical properties of breast skin following postlumpectomy radiotherapy. Int Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:893—900.

AVA Medica⁺

Аппарат для SenoSonix SENOSONIX



Smart ultrasound technology



Сократите пространство

и увеличьте производительность

вместе с аппаратом SenoSonix

ООО «АВА Медика», 195197, Санкт-Петербург,

пр. Металлистов, д.107, а/я 325

тел./факс: (812) 777-02-01 (многоканальный)

E-mail: info@avamedica.ru,

www.avamedica.ru,

www.senorx.ru, www.ultrasonix.ru



МАЛОИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ — СВОЕВРЕМЕННО И БЫСТРО (АВА Медика)

О.В. Васильев

Как известно, большинство новообразований в молочных железах женщины обнаруживают сами. Не случайно всем женщинам, начиная с 20 лет, рекомендуется проводить регулярный самоосмотр молочных желез 1 раз в месяц. К сожалению, в связи с отсутствием продуманной программы раннего выявления рака молочной железы в нашей стране доля пациентов с запущенными формами рака достаточно велика. С одной стороны, это связано с поздним их обращением к специалистам, с другой — частично обусловлено отсутствием онкологической настороженности у врачей, а также недостаточным количеством аппаратуры и методик, способствующих правильной постановке диагноза. Конечно, большинство из впервые выявленных опухолевидных образований в молочной железе не являются злокачественными, но это не отменяет проведения тщательного обследования пациенток.

Основным методом диагностики позволяющим определить тип опухоли в м является биопсия, за которой всеи щая роль в формировании окон нога и тактики лечения. Однако 1 го метода диагностики зависит о факторов, среди которых один и ных — технический. Даже при п ведении биопсии возможны тех нические ошибки, приводящие 1 ложноотрицательным или ложн положительным заключениям (п чение образца ткани не из опух из соседнего с опухолью участк молочной железы, получение дефор ванного или малого по объему опухолевого ткани и т.д.).

Ни для кого не секрет, что м на с каждым годом становится в лее высокотехнологичной. Испо последние достижения в области цинской техники, можно дости ших результатов в диагностике и болеваний молочной железы.

Компания «АВА Медика» п новейшую систему для вакуумн

новообразований молочной железы — SenoSonix. Система разработана при участии североамериканских научно-исследовательских институтов, компаний SenoRx и Ultrasonix. Данный аппарат совмещает в себе функции ультразвуковой диагностической системы экспертного класса Sonix и систему для биопсии тканей молочной железы Encore. Система вакуумной биопсии молочных желез SenoSonix позволяет проводить высокоточную диагностику заболеваний без выполнения открытых хирургических операций и значительно превосходит по диагностической точности широкоиспользуемую тонкоигольную биопсию. Система SenoSonix может также применяться для проведения хирургических операций по удалению таких опухолей, как фиброаденома. Опухоль может быть сокращена в размерах или полностью удалена. Использование ультразвуковых методов диагностики позволяет обнаружить новообразование или заболевание молочной железы даже на ранних

ях. Под контролем ультразвука ач может ввести биопсийную иг / в место предполагаемой опухо / и деликатно взять образец тка / из точно определенного участка. процедура проводится амбулаторно использовании местной анесте / занимает менее 1 ч. Миллионы (ин могут получить помощь бла / системе SenoSonix вместо про / я открытой хирургической и. Использование данной техно / инической практике приближает / ческую точность к идеальной, а / т значительный экономический / Диагностический комплекс / может быть установлен не только / , специализирующихся на лече / заний молочной железы, но и в / о-поликлинических учреждени / их консультациях. В конечном / агоприятно отразится на ранней / е новообразований и снизит за / арства на лечение рака молочной



СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИКИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ



РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ БИСФОСФОНАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ: по материалам Американского общества клинической онкологии (ASCO) Часть I. Рекомендации по применению бисфосфонатов в лечении рака молочной железы

Под редакцией И.В. Высоцкой
Перевод Э.А. Сулейманова

Лечение опухолей молочной железы

Одним из основных направлений деятельности Американского общества клинической онкологии (ASCO) является публикация клинических рекомендаций по лечению. В качестве одного из этапов этого процесса согласительная комиссия на регулярной основе проводит обновления таких рекомендаций. В настоящей публикации освещаются обновления, внесенные в рекомендации по лечению метастатического рака молочной железы (РМЖ) от 2000 г. в контексте трех возможных сценариев развития клинической картины этого заболевания. К таковым относят: поражение костной ткани на основании рентгенологического обследования; метастатическое поражение других органов, но без поражения костной ткани; применение бисфосфонатов в адъювантном режиме.

ASCO рекомендует при выборе тактики лечения использовать индивидуальный подход к каждому пациенту, следование клиническим рекомендациям — добровольное право онколога. Опубликованные рекомендации неприменимы в клинических испытаниях, направленных на тестирование инновационных методов лечения заболевания. В рекомендациях нашли отражение последние достижения в области лечения метастатического поражения костей при РМЖ, кроме того, одной из задач рекомендаций является идентификация наиболее злободневных направлений, требующих проведения исследований.

С 2000 г., когда была опубликована предыдущая версия рекомендаций, произошел ряд событий, потребовавших обновления основных положений лечения костных метастазов. Одним из них послужило одобрение применения внутривенного введения нового препарата группы бисфосфонатов — золедроновой кислоты.

Несмотря на то, что с 2000 г. Комиссией было проанализировано большое количество публикаций, основная их часть освещала результаты лече-

ния в небольших группах. С 2000 г. не планировалось проведение крупных рандомизированных клинических исследований в группах метастатического РМЖ, поэтому сомнительно, что будут получены новые данные по вопросам начала, окончания лечения, а главное — об альтернативных схемах дозирования бисфосфонатов. Хотя в литературе и можно столкнуться с критическими замечаниями по поводу «интенсивности и раннего начала применения бисфосфонатов», практическими данными это не подтверждено. Интересы большинства научных групп США, Канады и Европы сместились в сторону изучения адъювантного лечения, в связи с чем начато или планируется проведение ряда различных клинических испытаний.

Для внесения дополнений в предыдущую версию рекомендаций Комиссия провела анализ литературных публикаций, однако основное внимание было сфокусировано на критической оценке единственного рандомизированного клинического испытания по сравнению эффективности золедроновой кислоты и памидроната. Детализированное сравнение критериев включения, дизайна, статистического планирования и результатов исследования приведено в рекомендациях ASCO по лечению множественной миеломы от 2002 г. Кроме того, одно из дополнений заключалось в том, что длительность внутривенной инфузии памидроната должна составлять не менее 2 ч. Обоснованием такой длительности введения препарата является высокая почечная токсичность, об этом будет сказано в разделе, посвященном безопасности и токсичности бисфосфонатов.

В феврале 2002 г. Федеральное агентство по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами (FDA) расширило показания к применению препарата у больных РМЖ и множественной миеломой (www.fda.gov/cder/cancer).

В двух рандомизированных клинических исследованиях было показано, что применение зо-



ледроновой кислоты безопасно и позволяет достичь одинакового с введением 90 мг памидроната антирезорбтивного эффекта. Этот факт подтверждается маркерами резорбции костной ткани. В первом рандомизированном исследовании II фазы проводилось сравнение эффективности новых препаратов из группы бисфосфонатов с памидронатом. В исследовании участвовали 280 пациентов с литическими метастазами в костях, из них у 108 установлен диагноз множественной миеломы и у 172 — РМЖ. Пациенты были рандомизированы на группы с ежемесячным внутривенным введением золедроновой кислоты в дозе 0,4; 2,0 или 4,0 мг в течение 5 мин или памидроната в дозе 90 мг в течение 2 ч. Продолжительность лечения — 9 мес. Основная цель исследования — определение оптимальной дозы золедроновой кислоты, позволяющей снизить необходимость проведения лучевой терапии (ЛТ) менее чем у 30% женщин, получающих лечение. Все случаи костного поражения учитывались таким же образом, что и в предыдущих исследованиях по применению памидроната. К случаям костного поражения относили: патологические переломы любой локализации, коллапс или компрессию спинного мозга, необходимость проведения ЛТ (по поводу угрожающего патологического перелома или болевого синдрома). Данные о длительности времени наблюдения не были опубликованы. Необходимость проведения ЛТ возникла у 18 и 21% больных с внутривенным введением памидроната и золедроновой кислоты в дозе 2,0 и 4,0 мг, в то время как среди пациентов с введением 0,4 мг золедроновой кислоты лучевое лечение потребовалось 24% больных. Аналогично частота случаев костного поражения была ниже в группе больных с введением 2,0 и 4,0 мг золедроновой кислоты (30%) или памидроната (35%), чем среди пациентов с внутривенным введением 0,4 мг препарата (46%). К сожалению, небольшое число больных не позволило статистически достоверно доказать преимущество золедроновой кислоты над памидронатом.

По итогам вышеупомянутого исследования было проведено более крупное рандомизированное испытание III фазы по сравнению золедроновой кислоты в дозе 4,0 или 8,0 мг с памидронатом в дозе 90 мг: препараты вводили внутривенно каждые 3–4 нед больным множественной миеломой или РМЖ с литическими поражениями костей. Так как у пациентов, которым вводили золедроновую кислоту, чаще отмечалось повышение уровня креатинина, время инфузии препарата увеличили с 5 до 15 мин. Несмотря на такое изменение длительности инфузии золедроновой кислоты, проявления нефротоксичности чаще имели место среди пациентов с внутривенным введением этого пре-

парата в дозе 8 мг, поэтому доза была редуцирована до 4 мг.

При планировании количества больных — участников исследования — исходили из того, что основная цель клинического испытания — выявление равноценности золедроновой кислоты и памидроната. В исследование были включены 1130 пациентов с метастатическими формами РМЖ. Анализ данных проводился каждые 3 мес в течение 13 мес.

Показатели частоты болевого синдрома и общее состояние больных соответствовали предыдущим исследованиям. В отношении болевого синдрома отмечено, что среди 53% больных с интенсивностью боли в соответствии со шкалой оценки 69% пациентов отметили уменьшение выраженности болей. В среднем снижение интенсивности болевого синдрома по пятибалльной шкале составило 0,5 балла. Частота использования обезболивающих средств и соматический статус в соответствии со шкалой ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) оставались «достаточно стабильными» в течение 13 мес.

Во всех исследуемых группах примерно у 50% больных отмечены побочные эффекты, однако с применением лекарственных средств ассоциировано менее 5% этих осложнений. Частота выраженных почечных осложнений составила 1,9% у больных с применением высоких доз (8 мг) золедроновой кислоты, 0,5% — в группе с введением 4 мг золедроновой кислоты и 0,2% — в группе с внутривенным введением памидроната. После внесения изменений в схему внутривенного введения золедроновой кислоты частота развития почечных осложнений снизилась, однако малое число наблюдений не позволило достичь статистической достоверности различий.

Компания Novartis (East Hanover, NJ) предоставила Комиссии дополнительные данные по последующему наблюдению пациентов, участвовавших в исследовании. К 25 мес наблюдения не отмечено различий в частоте случаев костных поражений у больных сравниваемых групп: 46 и 48% — при введении золедроновой кислоты и 49% — при применении памидроната. Медиана жизни также была одинакова и составила приблизительно 25 мес.

Групповой анализ показал, что введение золедроновой кислоты пациентам, получавшим до этого гормональную терапию, уменьшало необходимость проведения облучения в большей степени, чем у больных, которым вводили памидронат (0,33 случая костного поражения в год против 0,58 случая, $p=0,015$). Этот факт требует проспективного подтверждения, прежде чем можно будет решить, важен ли он для выбора алгоритма лечения.

R.J. Cook и P. Major недавно опубликовали данные о том, что костные осложнения, особенно патологические переломы, возможно, не являются независимыми событиями и наблюдаются кластерами. Следовательно, оправданным для проведения статистического анализа такого рода осложнений является многофакторный анализ. Такой способ анализа множественных событий с использованием методологии Андерсена—Гилла выявил большую эффективность золедроновой кислоты по сравнению с памидронатом. Эти данные, опубликованные в виде абстракта, основаны на общем количестве событий и длительности интервалов между ними. Следует отметить уменьшение риска развития костных осложнений на 18% при применении золедроновой кислоты в дозе 4 мг ($p=0,04$).

Другие рекомендации. Роль и эффективность бисфосфонатов в лечении РМЖ изучала группа Cochrane Breast Cancer Review Group, недавно завершившая расширенный литературный обзор опубликованных ранее рандомизированных клинических испытаний. Обработаны результаты 19 таких исследований. В 8 из них с участием 1962 больных с распространенными формами РМЖ и метастазами в кости было показано, что применение бисфосфонатов снижает риск развития костных осложнений на 14%. Введение памидроната в дозе 90 мг в виде внутривенной инфузии снизило частоту развития костных осложнений на 23%, пероральное применение клодроната — на 16% ($p=0,03$). При сравнении с плацебо использование бисфосфонатов сократило частоту костных событий в среднем на 30% (интервал — от 20 до 48%). Исходя из результатов вышеупомянутого исследования был сделан вывод о равнозначной эффективности золедроновой кислоты с внутривенным введением памидроната.

В декабре 2002 г. организация Cancer Care Ontario внесла дополнения в свои рекомендации по использованию бисфосфонатов при РМЖ (www.cancercare.on.ca/ccorgi). В соответствии с рекомендациями этой организации показано применение перорального клодроната или внутривенного введения памидроната. Внутривенную инфузию золедроновой кислоты рассматривали как альтернативу применению памидроната в тех случаях, когда значение имеет «непродолжительность» (15 мин) введения препарата.

Несмотря на то, что выводы, полученные в обзоре, проведенном группой Cochrane Breast Cancer Group, свидетельствуют об идентичной эффективности препаратов клодронат и памидронат по сравнению с плацебо, по мнению группы экспертов, целесообразно внутривенное введение памидроната и золедроновой кислоты. Обосновани-

ем принятия такой рекомендации являются следующие факты:

- клодронат не одобрен для применения в США;
- доказательства об эффективности клодроната могут быть переоценены в связи с использованием такого параметра, как число событий на пациента в год;
- невозможность совместной оценки событий костного поражения.

Обзор протокола по применению памидроната/золедроновой кислоты, проведенный Группой экспертов, подтвердил тот факт, что оценка множественных костных событий являлась одним из семи заранее запланированных анализов вторичной эффективности сравнительного исследования. Анализ множественных событий — статистически более сложный процесс, подверженный влиянию постфактических предположений. Группа экспертов сделала вывод о недостаточности данных о преимущественной эффективности золедроновой кислоты по сравнению с памидронатом. Публикация полной версии многофакторного анализа ожидается.

Итак, применение бисфосфонатов у больных с рентгенологическими признаками метастатического поражения костей можно свести к следующему.

Литические метастазы по данным рентгенографии

Рекомендации 2000 г. Внутривенное введение памидроната в дозе 90 мг в течение 1–2 ч каждые 3–4 нед рекомендовано пациенткам с метастатическими формами РМЖ, у которых при рентгенологическом исследовании выявляют очаги литической деструкции костной ткани и которым проводят гормональное лечение или химиотерапию (ХТ).

Рекомендации 2003 г. Пациенткам с рентгенологическими признаками литической деструкции костной ткани рекомендовано внутривенное введение памидроната в дозе 90 мг в течение более 2 ч или золедроновой кислоты в дозе 4 мг в течение более 15 мин каждые 3–4 нед. При проведении лечения необходимо принимать во внимание общее состояние больной и прогноз заболевания.

При наличии поражений в скелете, выявленных при сканировании костной системы, а также на основании данных компьютерной (КТ) и ядерно-магнитной резонансной томографии (ЯМРТ) необходимо следующее.

Рекомендации 2000 г. Применение бисфосфонатов показано у больных с патологическими данными на основании сканирования костей, отсутствием поражения при рентгенографическом исследовании, признаками костной деструкции по данным КТ и ЯМРТ, и болевым синдромом.



Обоснованием рекомендации, принятой группой экспертов, служат данные об эффективности такого лечения у больных с остеолитическими поражениями, выявленными при рутинном рентгенологическом исследовании.

Рекомендации 2003 г. Применение бисфосфонатов показано у больных с патологическими изменениями на основании сканирования костей, отсутствием поражения при рентгенографическом исследовании и признаками костной деструкции по данным КТ и ЯМРТ. Обоснованием рекомендаций, принятых Группой экспертов, являются данные об эффективности такого лечения у больных с остеолитическими или смешанными (остеолитическими и остеобластическими) поражениями, выявленными при рутинном рентгенологическом исследовании.

В случаях, когда патологические изменения обнаружены при сканировании костей скелета, но не подтверждены результатами рентгенографии, КТ и ЯМРТ, рекомендована следующая тактика.

Рекомендации 2000 г. Применение бисфосфонатов не показано у больных с патологическими изменениями на основании сканирования костей или наличием болевого синдрома, но при отсутствии признаков костной деструкции при рентгенографическом исследовании, КТ и ЯМРТ.

Рекомендации 2003 г. Применение бисфосфонатов не рекомендовано у больных с патологическими изменениями на основании сканирования костей, но при отсутствии признаков костной деструкции при рентгенографическом исследовании, КТ и ЯМРТ.

Безопасность применения и побочные эффекты

Рекомендации 2003 г. У больных с сопутствующей почечной патологией и уровнем креатинина в плазме крови менее 3,0 мг/дл (265 мкмоль/л) нет необходимости в изменении доз препарата, длительности инфузии или интервалов введения памидроната или золедроновой кислоты. Использование бисфосфонатов у пациентов с худшими показателями функции почек изучено в минимальной степени. Необходимо избегать уменьшения времени введения памидроната менее 2 ч и золедроновой кислоты менее 15 мин. Группа экспертов рекомендует проведение мониторинга уровня креатинина в плазме крови до введения каждой дозы памидроната или золедроновой кислоты. Кроме уровня креатинина, необходимо контролировать уровни кальция, электролитов, фосфатов, магния и гемоглобина (гематокрит). В отличие от больных множественной миеломой, в настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие необходимость рутинного измерения альбуминурии у больных РМЖ.

Кратковременное применение бисфосфонатов в соответствии с рекомендуемыми дозами препаратов, временем инфузии и соблюдением интервалов введения ассоциируется с низким риском развития почечной дисфункции. В рандомизированном клиническом испытании по сравнению применения памидроната (в дозе 90 мг в течение 2 ч) с золедроновой кислотой (в дозе 4 мг в течение 15 мин) только у 6—8% больных отмечено ухудшение почечной функции в первые 12 мес терапии бисфосфонатами. В этом исследовании ухудшение функции почек определялось в следующих случаях: 1) повышение уровня креатинина в 2 раза и более или на более чем 0,5 мг/дл у больных с нормальным уровнем креатинина в плазме крови (менее 1,4 г/дл); 2) повышение уровня креатинина в 2 раза и более или на более чем 1,0 мг/дл у больных с патологическим уровнем креатинина в плазме крови (более 1,4 г/дл). У одного из 365 больных, участвовавших в клиническом исследовании, была выявлена почечная токсичность III степени в соответствии с критериями токсичности Национального института рака (Hei Y.J., Seaman J. Personal communication. Novartis Pharmaceuticals; 2003).

Данные о безопасности длительного применения бисфосфонатов скудны. В неконтролируемом исследовании, в котором участвовали 22 пациента, с применением памидроната ($n=18$) или золедроновой кислоты ($n=4$) в течение более чем 2 лет (медиана — 3,6 года), было выявлено значительное повышение уровня креатинина по сравнению с нормой.

Несмотря на то, что уменьшение длительности инфузии относительно удовлетворительно переносится пациентами при кратковременном использовании бисфосфонатов, риск развития почечной токсичности у этих больных выше. Внутривенное введение памидроната в течение менее чем 2 ч (особенно в течение менее 1 ч) при длительном использовании препарата может приводить к проявлениям почечной токсичности, включая альбуминурию с последующим развитием азотемии. Более серьезные почечные осложнения возникают (по данным литературы) при интенсификации дозы и сокращении свободного интервала. Большинство проявлений почечной токсичности наблюдают у больных множественной миеломой, однако среди пациенток РМЖ также нередки осложнения такого рода. При гистологическом исследовании почечной ткани можно обнаружить очаги сегментарного гломерулосклероза или тубулоинтерстициального нефрита.

Относительно недавно описано несколько случаев проявлений почечной токсичности у больных с длительным применением памидроната. Важно отметить, что появление признаков

почечной патологии у таких больных должно заставить врача отложить применение памидроната или золедроновой кислоты вплоть до нормализации функционального состояния почек. С учетом алгоритма использования памидроната или золедроновой кислоты в клинических испытаниях почечная токсичность в большинстве случаев на ранних этапах развития имеет обратимый характер. В дальнейшем, при удовлетворительной переносимости, возможно продолжение лечения памидронатом или золедроновой кислотой. Таким образом, развитие почечных осложнений служит причиной прекращения применения препарата до нормализации почечной функции. Оправданным является: 1) проведение консультации со специалистом-нефрологом; 2) прекращение терапии бисфосфонатами на неопределенное время; 3) продолжение терапии при внимательном мониторинге и удлинении времени инфузии препарата.

Заслуживает внимания группы экспертов и то, что наличие необъяснимой почечной дисфункции должно заставить специалистов прекратить введение памидроната или золедроновой кислоты до устранения ее проявлений. Под термином «необъяснимая почечная недостаточность» следует понимать повышение уровня креатинина на более чем 0,5 мг/дл или абсолютное содержание креатинина в плазме крови более чем 1,4 мг/дл. Необходимо проведение обследования таких больных каждые 3—4 нед, а после нормализации уровня креатинина возможно возобновление терапии памидронатом или золедроновой кислотой с соблюдением осторожности.

Важно отметить, что врачам рекомендуется избегать сокращения длительности инфузии 90 мг памидроната в течение менее чем 2 ч или 4 мг золедроновой кислоты в течение менее чем 15 мин каждые 3—4 нед. Также не следует предпринимать попыток увеличения доз препаратов или сокращения интервалов.

Частота развития побочных эффектов и их прогноз при применении золедроновой кислоты идентичны таковым при введении памидроната. Токсичность памидроната полноценно освещена в клинических испытаниях по оценке эффективности памидроната по сравнению с плацебо и в недавно завершенных исследованиях по сравнению эффективности памидроната и золедроновой кислоты. Частота наиболее выраженных побочных эффектов у больных, получавших памидронат, идентична таковой у пациенток с проведением терапии золедроновой кислотой. Преходящие миалгии, артралгии и гриппоподобные состояния с повышением температуры чаще развиваются в группе с применением памидроната, чем в группе плацебо. Вышеперечисленные проявления обычно наблюдаются после первого и/или

второго введения памидроната и не являются показанием для прекращения терапии. Окулярные побочные эффекты встречаются относительно редко (первые описания относятся к 1994 г.). Среди описанных клинических случаев в 17 был выявлен односторонний склерит и в одном случае — двусторонний. Это осложнение развивалось в период от 6 ч до 2 дней после внутривенного введения памидроната. У 6 больных после возобновления лечения памидронатом наблюдалось повторное проявление склерита.

Для минимизации клинических проявлений побочных эффектов эксперты рекомендуют проведение мониторинга уровня креатинина в плазме крови перед каждым введением памидроната или золедроновой кислоты. Также необходимо регулярно контролировать уровни электролитов, кальция, фосфатов, магния и гемоглобина.

Организация FDA не уточняет длительности интервалов между определением биохимических показателей, однако подчеркивает необходимость контроля уровня креатинина перед каждым введением памидроната или золедроновой кислоты. Группа экспертов признает, что для некоторых лечебных учреждений проведение тестов по оценке функционального состояния почек является затруднительным. Тем не менее мониторинг уровня креатинина в плазме необходим.

Биохимические маркеры

Рекомендации 2000 г. Использование биохимических маркеров для мониторинга применения бисфосфонатов не рекомендуется.

Рекомендации 2003 г. Без изменений.

Биохимические маркеры резорбции костной ткани представляют собой метаболиты, образующиеся в результате распада коллагена I типа. Разработаны методы иммунологического анализа для измерения уровня C- и N-терминальных пептидов в моче и плазме крови. В настоящее время только наличие рентгенологических признаков метастатического поражения костной ткани является надежным прогностическим фактором повышенного риска. Биохимические маркеры могут играть лишь вспомогательную роль в качестве прогностических факторов или параметров, отражающих эффективность лечения.

Ретроспективный анализ данных, полученных при клинических испытаниях сравнительной эффективности препаратов памидроната и золедроновой кислоты, продемонстрировал повышенный уровень NTX в моче, ассоциированный с вероятностью развития костных событий в течение следующих 3 мес (патологические переломы, компрессия спинного мозга), прогрессирования заболевания в виде появления костных метастазов или летального исхода. У больных с уровнем NTX более 100 ммоль/ммоль креа-

ПОМЕГАРА

динатрия памидронат

СНИЖЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ СКЕЛЕТНЫХ СОБЫТИЙ* У БОЛЬНЫХ
МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ



высокая эффективность

памидронат равноэффективен золедроновой кислоте в отношении снижения риска развития скелетных событий* у пациентов с метастатическим раком молочной железы и множественной миеломой¹

благоприятный профиль безопасности²

памидронат рекомендован ASCO 2007³ к применению у пациентов с выраженной почечной недостаточностью

улучшение качества жизни

- снижение интенсивности боли и необходимости применения анальгетиков⁴
- снижение риска переломов и необходимости в хирургическом вмешательстве

* Скелетные события: патологические переломы, компрессионный перелом позвонка, ортопедические операции, лучевая терапия, болезненный синдром.

Литература

1. Rosen S, Damber JE, Kaminski JJ, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or multiple lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J*. 2001;7(3):177-82.
2. Costa M, Gianni L. Safety of Intravenous and Oral Bisphosphonates and Calcium W/O: Toxicity profiles. *The Oncologist*. 2004;9(Suppl):23-27.
3. *Leamondicus*. ASCO 2007.
4. James K, Rossouw D, et al. "Efficacy of Pamidronate in Reducing Skeletal Events in Patients with Advanced Multiple Myeloma". *ASCO Meeting Abstracts*. 2004;22(18):4933.

Патентовано, перед использованием проконсультируйтесь со специалистом по применению препарата.

АстраЗенека 

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в московское представительство компании «АстраЗенека ЮК Лимитед» (Великобритания):
119334 Москва, улица Вавилова, дом 24, корпус 1
тел.: +7 (495) 799 56 96, факс: +7 (495) 799 56 96
www.astrazeneca.com

тина относительный риск развития костных событий составил 3,6, прогрессирования заболевания в виде появления костных метастазов — 3,2, летального исхода — 6,7.

Однако ценность маркеров костной резорбции для проведения лечения не установлена. Неясной остается их роль в начале лечения у пациенток без костного поражения, для оценки вероятной эффективности проводимого лечения, коррекции проводимого лечения бисфосфонатами или для независимого прогнозирования вероятности развития костных переломов.

Продолжительность лечения

Рекомендации 2000 г. Экспертная комиссия полагает, что после начала лечения внутривенное введение бисфосфонатов необходимо продолжать вплоть до появления признаков значительного ухудшения общего состояния больного. Комиссия в своих рекомендациях подчеркивает, что на основании клинического наблюдения следует определять понятие «значительное ухудшение» общего состояния пациентки. Отсутствуют данные о последствиях прекращения применения бисфосфонатов после возникновения костных событий.

Рекомендации 2003 г. Без изменений.

Роль бисфосфонатов в купировании болевого синдрома при метастатическом поражении костей

Рекомендации 2000 г. Экспертная комиссия рекомендует использование существующих стандартов лечения болевого синдрома у онкологических больных — анальгетиков и локальной ЛТ. Применение бисфосфонатов не является заменой вышеперечисленных методов купирования боли. У женщин с болевым синдромом вследствие остеолитического поражения костей рекомендовано внутривенное применение памидроната в конкурентном режиме с системной ХТ и/или гормональной терапией.

Рекомендации 2003 г. При проведении лечения бисфосфонатами экспертная комиссия рекомендует использование стандартной обезболивающей терапии. Стандартное лечение болевого синдрома включает применение анальгетиков, кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, системных радиофармпрепаратов и локальной радиотерапии. Среди других терапевтических методик следует отметить возможную эффективность внутривенного введения памидроната или золедроновой кислоты.

Рекомендации 2000 г. Данные, подтверждающие роль внутривенного применения бисфосфонатов как дополняющего ЛТ у пациенток с болевым синдромом в результате метастатического поражения костей, не лечившихся системно и не получавших лучевое лечение, недостаточно. Не определена роль бисфосфонатов по сравне-

нию с ролью радиотерапии в монорежиме с целью купирования болевого синдрома. У женщин, которым уже проводилась ЛТ и у которых сохраняется постоянный или ремитирующий болевой синдром, применение бисфосфонатов — привлекательный, но недостаточно изученный метод лечения.

Рекомендации 2003 г. Без изменений.

Необходимо отличать ситуации, при которых применение бисфосфонатов позволяет уменьшить интенсивность болевого синдрома, от ситуаций, когда использование бисфосфонатов может предотвратить появление боли в результате метастатического поражения костей. В проспективном исследовании, проведенном Groff, были оценены 200 больных РМЖ или множественной миеломой, получавших на первом этапе 6 внутривенных инфузий памидроната в разовой дозе 60 мг в течение 7 нед, с последующим однократным введением препарата каждые 3 нед. Суммарное количество введений памидроната достигало 24, в конкурентном режиме проводили ХТ или ЛТ. Только 94 больным удалось провести 6 инфузий препарата и 25 пациенткам — все 24 введения памидроната. Медиана дозы морфина, адекватной для обезболивания, составила от 21 до 41 мг в день. Во время проведения исследования дозу препарата либо уменьшали, либо оставляли такой же. Учитывая отсутствие контрольной группы и использование конкурентного лечения, интерпретировать относительную эффективность бисфосфонатов в купировании болевого синдрома сложно.

В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании по сравнению эффективности памидроната и золедроновой кислоты применение анальгетиков было сокращено либо стабилизировалось в обеих исследуемых группах. Медиана времени до развития костных событий составила приблизительно 12 мес в обеих группах, а использование ЛТ было сокращено только в подгруппе больных РМЖ, получавших гормональное лечение.

К сожалению, клинических исследований для сравнения эффективности внутривенного применения бисфосфонатов и ЛТ у больных с болевым синдромом не проводилось. Как и в случае изучения радикального лечения в виде комбинации ХТ и ЛТ, необходимы исследования для оценки эффективности различных вариантов сочетания ЛТ (дистанционная ЛТ и/или радиофармпрепараты), ХТ, гормональной терапии и бисфосфонатов.

Требует специфического решения и вопрос о том, как следует сочетать различные методы для повышения эффективности паллиативного лечения, уменьшения частоты токсических проявлений, сокращения времени терапии (у больных



с неблагоприятным прогнозом). Вспомогательная роль бисфосфонатов нуждается в дальнейшем определении.

В клинических исследованиях по использованию бисфосфонатов в адьювантном режиме с целью профилактики развития костных метастазов получены противоречивые данные. В настоящее время применение бисфосфонатов у боль-

ных с отсутствием метастатического поражения костной ткани при любой стадии распространенности заболевания, вне рамок клинического испытания, несмотря на риск развития метастазов в костях, не рекомендовано.

Рекомендации 2003 г. Без изменений.

Далее для удобства восприятия мы приводим вышеописанные рекомендации в виде таблицы.

Рекомендации по применению бисфосфонатов при лечении больных РМЖ

Показатель	Рекомендации 2000 г.	Рекомендации 2003 г.
Применение бисфосфонатов у больных с рентгенологическими признаками метастазов в костях Литические очаги при рентгенологическом исследовании	Внутривенное введение памидроната в дозе 90 мг в течение 1—2 ч каждые 3—4 нед рекомендовано пациенткам с метастатическими формами РМЖ, у которых при рентгенологическом исследовании выявляют очаги литической деструкции костной ткани и которым проводится гормональное лечение или ХТ	Пациенткам с рентгенологическими признаками литической деструкции костной ткани рекомендовано внутривенное введение памидроната в дозе 90 мг в течение более 2 ч или золедроновой кислоты в дозе 4 мг в течение более 15 мин каждые 3—4 нед. Недостаточно данных о преимуществе одного из препаратов над другим. При проведении лечения необходимо принимать во внимание общее состояние больной и прогноз заболевания
Патологические изменения, выявленные на основании сканирования костей, отсутствие поражения при рентгенографии, признаки костной деструкции по данным КТ и ЯМРТ	Применение бисфосфонатов показано у больных с патологическими изменениями на основании сканирования костей, отсутствием поражения при рентгенографическом исследовании, признаками костной деструкции по данным КТ и ЯМРТ и болевым синдромом. Обоснованием рекомендации, принятой группой экспертов, являются данные об эффективности такого лечения у больных с остеолитическими поражениями, выявленными при рутинном рентгенологическом исследовании. Применение бисфосфонатов не показано у больных с патологическими изменениями на основании сканирования костей или наличием болевого синдрома, но при отсутствии признаков костной деструкции при рентгенографическом исследовании, КТ и ЯМРТ	Применение бисфосфонатов показано у больных с патологическими изменениями на основании сканирования костей, отсутствием поражения при рентгенографическом исследовании и признаками костной деструкции по данным КТ и ЯМРТ. Обоснованием рекомендации, принятой группой экспертов, служат данные об эффективности такого лечения у больных с остеолитическими или смешанными (остеолитическими и остеобластическими) поражениями, выявленными при рутинном рентгенологическом исследовании. Применение бисфосфонатов не рекомендовано у больных с патологическими изменениями на основании сканирования костей, но при отсутствии признаков костной деструкции при рентгенографическом исследовании, КТ и ЯМРТ
Безопасность применения и побочные эффекты		У больных с сопутствующей почечной патологией и уровнем креатинина в плазме крови менее 3,0 мг/дл (265 мкмоль/л) нет необходимости в изменении доз препарата, длительности инфузии или интервалов введения памидроната или золедроновой кислоты. Использование бисфосфонатов у пациентов с худшими показателями функции почек изучено в минимальной степени. Необходимо избегать уменьшения времени введения памидроната менее 2 ч и золедроновой кислоты менее 15 мин. Группа экспертов рекомендует проведение мониторинга уровня креатинина в плазме крови до введения каждой дозы памидроната или золедроновой кислоты. Кроме уровня креатинина, необходимо контролировать уровни кальция, электролитов, фосфатов, магния и гемоглобина (гематокрит). В отличие от больных множественной миеломой, в настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие необходимость рутинного измерения альбуминурии у больных РМЖ

Продолжение таблицы

Показатель	Рекомендации 2000 г.	Рекомендации 2003 г.
Биохимические маркеры	Использование биохимических маркеров для мониторинга применения бисфосфонатов не рекомендуется	Без изменений
Продолжительность лечения	Экспертная комиссия полагает, что после инициации лечения внутривенное введение бисфосфонатов необходимо продолжать вплоть до появления признаков значительного ухудшения общего состояния больной. Комиссия в своих рекомендациях подчеркивает, что на основании клинического наблюдения следует определять понятие «значительное ухудшение» общего состояния пациентки. Отсутствуют данные о последствиях прекращения применения бисфосфонатов после возникновения костных событий	Без изменений
Роль бисфосфонатов в купировании болевого синдрома при метастатическом поражении костей	<p>Экспертная комиссия рекомендует использование существующих стандартов лечения болевого синдрома у онкологических больных — анальгетиков и локальной ЛТ. Применение бисфосфонатов не является заменой вышеперечисленных методов купирования боли. Женщинам с болевым синдромом вследствие остеолитического поражения костей рекомендовано внутривенное применение памидроната в конкурентном режиме с системной ХТ и/или гормональной терапией в связи с доказанным умеренным уменьшением интенсивности болевого синдрома в контролируемых клинических исследованиях</p> <p>Недостаточно данных, подтверждающих роль внутривенного применения бисфосфонатов как дополняющего лучевую терапию у пациенток с болевым синдромом в результате метастатического поражения костей и без применения системной ХТ и/или ЛТ. Роль бисфосфонатов по сравнению с ролью радиотерапии в монорежиме с целью купирования болевого синдрома не определена. У женщин, которым уже проводили ЛТ и у которых сохраняется постоянный или ремитирующий болевой синдром, применение бисфосфонатов — привлекательный, но недостаточно изученный метод лечения</p>	<p>Экспертная комиссия рекомендует использование стандартной болеутоляющей терапии при проведении лечения бисфосфонатами. Стандартное лечение болевого синдрома включает использование анальгетиков, кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, системных радиофармпрепаратов и локальной радиотерапии. Среди других терапевтических опций у больных с болевым синдромом, обусловленным метастатическим поражением костной ткани, следует отметить возможную эффективность внутривенного введения памидроната или золедроновой кислоты с конкурентным применением системной ХТ и/или гормональной терапии в связи с доказанным умеренным уменьшением интенсивности болевого синдрома в контролируемых клинических исследованиях при таком лечении</p> <p>Без изменений</p>
Применение бисфосфонатов у больных без рентгенологических признаков метастатического поражения костной ткани. Внекостные метастазы без признаков метастатического поражения костей	<p>Не рекомендовано использование бисфосфонатов у больных без признаков метастатического поражения костей даже при наличии внекостных метастазов.</p> <p>Внутривенное использование бисфосфонатов в подобных клинических ситуациях должно быть предметом новых клинических исследований</p>	Без изменений

Лечение опухолей молочной железы



ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ НА МАТКЕ И ЕЕ ПРИДАТКАХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.Ю. Слетина, И.Г. Комаров, Д.В. Комов, Т.М. Кочоян, А.В. Волобуев

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

LAPAROSCOPIC SURGERY ON UTERUS AND ITS APPENDAGES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

S. Yu. Sletina, I. G. Komarov, D. V. Komov, T. M. Kochoyan, A. V. Volobuyev

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

One of the components of pathogenetic treatment of patients with breast cancer is castration. The aim of research is to investigate the significance of video assisted laparoscopic surgery on female reproductive organs in the treatment of breast cancer patients. The study is based on analysis of treatment results of 320 breast cancer patients with noncompromised menstruation and presence of steroid hormone receptors in tumor tissue. In comparison to surgical techniques used earlier, video assisted endoscopic surgery allows to decrease the aggressiveness of operation, accelerate the rehabilitation of patients, and lower the length of hospital stay. Radiation castration is not always effective: menstruation recovered in some patients. Besides, radiotherapy can not be recommended for patients with pathologically transformed ovaries. Chemical castration with Zoladex or other analogous drugs is inaccessible for most patients in Russia.

Основной причиной смерти больных раком молочной железы (РМЖ) является отсроченное развитие отдаленных метастазов. Даже при своевременно выполненном, казалось бы, радикальном лечении в дальнейшем возникают метастазы, частота появления которых колеблется при разных стадиях от 10 до 50%, при средней продолжительности жизни после первого рецидива 18–36 мес [1]. В связи с этим и лечение таких больных должно включать наряду с местным воздействием системное, в частности адъювантную гормонотерапию [2, 3].

В генезе злокачественных новообразований молочной железы главную роль играют эстрогены [4], уменьшить продукцию которых можно различными способами. Хирургическая или лучевая кастрация непосредственно на уровне яичников прерывает выработку эстрогенов. Лекарственное выключение гормональной функции яичников на длительный срок препаратами типа золадекс достаточно эффективно, но в настоящее время для жителей России чрезмерно дорого. При лучевой кастрации в ряде случаев у пациенток восстанавливалась менструальная функция [5, 6]. В отличие от облучения, хирургическое удаление яичников исключает восстановление их функции, не дает дополнительную лучевую нагрузку. Отдавая предпочтение хирургическому методу как наиболее быстрому и надежному способу выключения функции яичников, многие авторы указывают на возможность послеоперационных осложнений, вплоть до летальных [3, 7].

По сравнению с ранее применяемыми хирургическими вмешательствами видеоэндоскопическая хирургия позволяет уменьшить травматичность операции, ускорить реабилитацию пациенток, снизить сроки пребывания больных в стационаре [8–10]. Актуальность нового обра-

щения к данной проблеме обусловлена существующей до сих пор неоднозначностью в выборе способа выключения овариальной функции. Вместе с тем еще не до конца изучена сравнительная оценка эффективности различных методов кастрации. Целью настоящего исследования явилось изучение роли видеолапароскопических операций на органах женской репродуктивной системы в лечении РМЖ.

Материалы и методы

Настоящее сравнительное проспективное исследование основано на анализе результатов лечения 360 больных РМЖ. В основную группу вошли 320 пациенток с первично-операбельным, местно-распространенным и диссеминированным РМЖ, которым в рамках комплексного лечения была выполнена лапароскопическая кастрация в период с 1998 по 2007 г.

Показаниями к подавлению гормональной функции яичников в репродуктивном и пременопаузальном возрасте и при наличии рецепторов стероидных гормонов в опухолевой ткани послужили:

- местно-распространенная или диссеминированная форма заболевания;
- первично-операбельные формы при наличии неблагоприятных факторов прогноза, таких как метастазирование в регионарные лимфоузлы (размер опухоли больше 2 см) или раковые эмболы в лимфатических щелях и кровеносных сосудах.

В зависимости от стадии опухоли пациентки основной группы были распределены следующим образом: I — 4,9%; II — 59,5%; III — 20,6%; IV — 14,8%.

Для проведения сравнительного анализа эффективности различных методов подавления гормональной функции яичников из основной груп-

пы были отобраны пациентки со стадией ПВ. Результаты лечения этой группы больных сравнивались с результатами, полученными при анализе ретроспективных данных 2 групп сравнения пациенток с такой же распространенностью РМЖ. Первую группу сравнения составили 30 больных, которым была проведена овариэктомия лапаротомным доступом. Во вторую группу вошли 30 пациенток, которым выполнена лучевая кастрация.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ результатов лапароскопических и традиционных оперативных вмешательств показал, что внедрение новой технологии выполнения оперативных вмешательств не привело к увеличению числа и изменению характера послеоперационных осложнений. Среди больных основной группы и группы сравнения не было выявлено серьезных осложнений. Тем не менее после лапароскопических вмешательств осложнения отмечены у 4 из 60 пациенток и в 7 случаях из 30 наблюдений после традиционных операций. Таким образом, в основной группе послеоперационные осложнения регистрировались почти в 3,5 раза реже, чем в группе сравнения (6,7 и 23,3% соответственно). Разница между 2 показателями статистически достоверна. Сравнительная характеристика осложнений представлена в табл. 1.

Все осложнения были купированы консервативными методами, не потребовали повторных оперативных вмешательств или хирургических манипуляций, а в основной группе не привели к увеличению периода госпитализации и реабилитации. Более низкий показатель послеоперационных осложнений в основной группе можно объяснить малой инвазивностью и прецизионностью лапароскопической технологии, вызывающих меньшую травматизацию тканей и органов во время манипуляций в брюшной полости и полости малого таза, а также достоинствами лапароскопического доступа по сравнению с лапаротомным за счет менее выраженной операционной травмы. Назначение обезболивающих и антибактериальных препаратов

в раннем послеоперационном периоде является косвенным отражением тяжести и травматичности операции. В основной группе медикаментозная терапия потребовалась 8,3% больных, в то время как в группе сравнения — в 100% случаев. Среди пациенток, перенесших лапароскопические операции, отмечалось значительное уменьшение выраженности послеоперационного болевого синдрома. При этом потребность больных в наркотических анальгетиках практически отсутствует (3% в основной группе и 93,3% в группе сравнения). Антибактериальная терапия потребовалась 5% больных в основной группе и 86,7% — в группе сравнения.

При анализе продолжительности лапароскопической овариэктомии среднее время операции составило 37,4 мин, а при овариэктомии лапаротомным доступом — 45,8 мин, что свидетельствует о меньшей, хотя статистически недостоверной, продолжительности лапароскопической овариэктомии за счет экономии времени на этапах лапаротомного доступа и ушивания раны. Необходимо отметить, что накопление опыта, а также совершенствование инструментария приводит к постепенному снижению продолжительности лапароскопических вмешательств. Так, в период освоения технологий средняя продолжительность овариэктомии составляла 48,2 мин, а в последнее время — 19,4 мин.

Пациенткам после лапароскопической овариэктомии накладывают внутрикожные швы, которые не требуют снятия. Начиная со вторых суток больные наблюдались амбулаторно. В последующем перевязки не требовались. Следовательно, сроки послеоперационного пребывания пациенток в стационаре сокращаются в среднем в 2,5 раза. Существенным достоинством лапароскопической операции является косметический эффект, что важно для улучшения качества жизни больных.

Сравнение лучевой и лапароскопической кастрации

Методика. Яичники облучаются из 2 противолежащих передне-задних полей, 4 фракции в разовой очаговой дозе — 4 Гр, суммарная очаговая доза — 16 Гр. В исследовании отмечен возврат менструальной функции после лучевой кастрации у 3 из 30 больных. Все эти пациентки были в возрасте до 40 лет. Таким образом, эффективность лучевой кастрации в нашем исследовании составляет 90%. По данным литературы, эффективность лучевой терапии у женщин моложе 40 лет равна 68%. Лучевая терапия может привести к повреждению окружающих здоровых тканей с развитием характерной картины

Таблица 1. Послеоперационные осложнения в сравниваемых группах больных

Осложнение	Лапароскопическая овариэктомия (n=60)	Овариэктомия лапаротомным доступом (n=30)
Забрюшинная гематома	— (—)	1 (3,3)
Инфильтрат послеоперационного рубца	2 (3,3)	2 (6,7)
Субфебрилитет > 7 дней	1 (1,7)	1 (3,3)
Парез кишечника	1 (1,7)	3 (10)
Всего ...	4 (6,7)	7 (23,3)

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

местной лучевой реакции, частота и тяжесть которой зависят в первую очередь от суммарной поглощенной дозы ионизирующего излучения. В исследовании отмечено, что наиболее частое осложнение лучевой кастрации — энтероколит (10%), что совпадает с данными литературы. При сравнении методов лапароскопического и лучевого подавления гормональной функции яичников у больных РМЖ в репродуктивном возрасте и в менопаузе необходимо отметить ряд отрицательных моментов, которые сопутствуют лучевой кастрации:

- обратимость действия и достаточно короткая продолжительность эффекта (1–1,5 года). В нашем исследовании у 10% пациенток отмечен возврат менструальной функции в среднем через 1,5 года;
- осложнения, связанные с облучением соседних органов (лучевые энтероколиты, циститы, эпидермиты);
- лучевая нагрузка на организм в целом, что не является положительным фактором, особенно на фоне опухолевого процесса и системного воздействия на организм другими методами лечения (химиотерапия);
- облучение не может быть рекомендовано при патологически измененных яичниках, в этих случаях хирургическое вмешательство является методом выбора, позволяя совместить диагностический этап с хирургическим и выполнить радикальную операцию необходимого объема.

Расширение объема лапароскопических операций на органах малого таза у больных РМЖ и с патологией органов женской репродуктивной системы

Из 320 пациенток, которым проведено лапароскопическое выключение гормональной функции яичников, у 89, помимо лапароскопической двусторонней овариэктомии, объем операции на матке и придатках был расширен. Расширение объема оперативного вмешательства обусловлено наличием сопутствующей патологии органов женской репродуктивной системы.

Помимо выключения гормональной функции яичников в рамках комплексного лечения РМЖ, целью операции у больных с подозрением на опухоль яичников было уточнение характера патологического процесса, получение материала для морфологического исследования. Всем пациенткам при по-

дозрении на опухолевидные образования яичников выполняли срочное гистологическое исследование, в результате которого в 4 случаях выявлена аденокарцинома яичников, что послужило основанием к переходу от лапароскопической к радикальной операции лапаротомным доступом.

По объему оперативного вмешательства больные распределились следующим образом: в 21 случае — надвлагалищная ампутация матки с придатками, в 2 — экстирпация матки с придатками, в 5 — лапароскопическая двусторонняя овариэктомия и миомэктомия, у 62 пациенток — двусторонняя лапароскопическая тубовариэктомия, у 4 больных — надвлагалищная ампутация матки с придатками, удаление большого сальника лапаротомным доступом.

Диагноз опухоли яичников подтвержден у 62 (19,4%) из 320 пациенток, злокачественные опухоли обнаружены у 16 из них, что составило 5%. Среди злокачественных опухолей придатков матки в 4 случаях выявлен рак яичников. У 12 пациенток имелись метастазы РМЖ. У 46 больных распознаны доброкачественные опухоли и опухолевидные образования (табл. 2).

Несмотря на тенденцию к снижению показаний к овариэктомии при необходимости подавления гормональной функции яичников, предпочтительнее целесообразно отдавать лапароскопической овариэктомии как наиболее эффективному методу по сравнению с лучевой кастрацией и менее травматичному по сравнению с овариэктомией лапаротомным доступу.

Кроме выключения гормональной функции яичников в рамках комплексного лечения РМЖ, целью операции у пациенток с подозрением на

Таблица 2. Результаты морфологического исследования операционного материала

Гистологическое заключение	Число больных	
	абс.	%
Параовариальная киста	9	2,81
Эндомиоматозная киста	8	2,50
Зрелая тератома	4	1,25
Цистаденома	25	7,81
Миома матки	20	6,25
Аденомиоз или полипоз эндометрия	6	1,88
Метастазы РМЖ в яичники	12	3,75
Рак эндометрия	1	0,31
Рак яичников	4	1,25
Без патологии	231	72,19
Всего ...	320	100



опухоль яичников было уточнение характера патологического процесса и получение материала для морфологического исследования. Диагностика опухолей яичника чрезвычайно важна, так как от правильного и своевременно поставленного диаг-

ноза зависит решение о тактике ведения больной, объеме хирургического вмешательства и оперативном доступе (лапароскопии и лапаротомии). Чрезвычайно важно до операции исключить злокачественный характер объемного образования яичника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Пожарский К.М. и др. Кинетические особенности первичного рака молочной железы и их значение для раннего выявления и лечения. Материалы Международного симпозиума «Актуальные вопросы онкологии». СПб., 14—17 мая, 1996. СПб.; 1996. с. 127—8.
2. Летягин В.П. Лечение первичного рака молочной железы. В кн.: Новое в терапии рака молочной железы. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.; 1998. с. 33—5.
3. Pritchard K.I. The best use of adjuvant endocrine treatment. *Breast* 2003;12(6):497—508.
4. Ravaoli A., Bagli L., Zucchini A. et al. Prognosis and prediction of response in breast cancer: The current role of the main biological markers. *Cell Proliferat* 1998;31(3):113—26.
5. Counsell R., Bain G. Artificial radiation menopause: where are the ovaries. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8(4):250—3.
6. Featherstone C., Harnett A.N. Ultrasound localization of the ovaries for radiation-induced of ovarian ablation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999;11(6):393—7.
7. Dees E.C., Davidson N.E. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4):322—31.
8. Седов В.М., Стрижелецкий В.В. Осложнения в лапароскопической хирургии и их профилактика. СПб., Санкт-Петербургское медицинское издательство; 2002.
9. Федоров И.В., Сигал Е.И., Одинцов В.В. Эндоскопическая хирургия. М.; 2001.
10. Quan M.L., Fey J. Role of laparoscopy in the evaluation of the adnexa in patients with stage IV breast cancer. *Gynecol Oncol* 2004;12(1):327—30.

8 ЛЕТ НАДЕЖДЫ: НОВЫЕ ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АТАС*

- Исследование АТАС — Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (Аримидекс, Тамоксифен, монотерапия или комбинированное лечение)
- Международное рандомизированное контролируемое исследование по оценке эффективности и переносимости адъювантной терапии Аримидексом и Тамоксифеном у пациенток с ранними стадиями РМЖ
- 381 центр в 21 стране
- Количество пациентов — 9366
- Время наблюдения — более 8 лет (100 месяцев)

Новые данные исследования АТАС при медиане времени наблюдения более 8 лет указывают на сохранение преимущества в эффективности Аримидекса по сравнению с Тамоксифеном после завершения терапии. Данные, полученные через 100 месяцев после начала исследования демонстрируют, что при применении Аримидекса даже спустя 4 года после завершения терапии абсолютный риск возникновения всех форм рецидивов продолжает снижаться.¹

В клинически важной подгруппе пациенток с наличием в опухоли рецепторов стероидных гормонов различие в частоте рецидивов увеличилось с 2,8% (5 лет наблюдения) до 4,8% (9 лет наблюдения).¹ Этот результат имеет большое значение, учитывая опубликованные ранее данные о том, что влияние 5-летней терапии Тамоксифеном на частоту рецидивирования сохраняется через 5—9 лет от начала терапии.² Дополнительное статистически значимое снижение частоты рецидивов в группе Аримидекса по сравнению с группой Тамоксифена после окончания лечения указывает на то, что для пациенток, получавших Аримидекс, риск рецидива после окончания лечения на 50% ниже, чем для пациенток, не получавших лечение.¹

Это снижение риска означает, что Аримидекс является первым ингибитором ароматазы, с доказанным выраженным эффектом «последствия», иными словами, польза от применения препарата сохраняется спустя многие годы после завершения активного лечения.

При медиане времени наблюдения более 8 лет (100 месяцев)

Аримидекс по сравнению с Тамоксифеном статистически значимо¹

- снижает риск рецидива на 24% (ОР 0,76 [0,67—0,87]; $p=0,0001$);
- улучшает безрецидивную выживаемость на 15% (ОР 0,85 [0,76—0,94]; $p=0,003$);
- снижает риск отдаленных метастазов на 16% (ОР 0,84 [0,72—0,97]; $p=0,022$);
- снижает риск развития рака контралатеральной молочной железы на 40% (ОР 0,60 [0,42—0,85]; $p=0,004$).

Следует подчеркнуть, что увеличенное более чем вдвое время наблюдения пациентов в ходе исследования АТАС по сравнению с другими исследованиями по изучению ингибиторов ароматазы в терапии операбельного РМЖ дает дополнительную информацию о долгосрочном профиле безопасности Аримидекса и демонстрирует отсутствие отдаленных побочных эффектов.¹

¹ The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group *Lancet Oncol* 2008; 9: 45-53 Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial Published Online December 15, 2007.

² Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687—717.



СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.И. Борисов

Онкологический клинический диспансер №1, Москва

CONTEMPORARY TRENDS IN THE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER

V.I. Borisov

Oncologic clinical dispensary №1, Moscow

Contemporary trends in the treatment of metastatic breast cancer are reviewed in the article: among them is so called targeted therapy. The main distinction of the targeted therapy is the maximum effect on tumor cell, at the same time minimum influence on normal tissues is exerted. The author describes conservative approaches to the treatment of patients with metastatic breast cancer, the most effective schemes of drug therapy and basic prognostic factors affecting the choice of treatment tactics of patients with metastatic breast cancer. Besides, the randomized clinical trials addressing the current trends in the treatment of metastatic breast cancer are evaluated.

За последние два десятилетия в медицинской науке, и в частности в онкологии, отмечены значительные достижения в области молекулярной биологии, расшифровке генов, факторов роста, белков, участвующих в трансдукции сигналов и апоптоза, что в конечном итоге позволило создать новое направление в лечении злокачественных опухолей — так называемую таргетную терапию (от англ. target — мишень).

Не касаясь терминологических споров, следует констатировать, что уже внедренные в клиническую практику, а также синтезируемые новые оригинальные лекарственные средства из этой группы направлены на тончайшие молекулярные механизмы жизнедеятельности опухолевой клетки [1—4].

До сих пор неясен механизм метастазирования при злокачественных опухолях. Известно, что при локальных формах рака молочной железы (РМЖ) T1—2N0M0 у 10—20% больных развиваются метастазы в отдаленные органы и ткани в течение 2—3 лет после радикальной операции. Более того, у 30—40% больных с T2—3N1—2M0 метастазы диагностируют в сроки 5—10 лет и более [5—8].

Исследования последних лет показали, что не все клетки первичной опухоли могут давать метастазы. По данным Н.М. Аничкова, лишь 0,05% опухолевых клеток обладают метастатическим потенциалом, т.е. 1 из 2000 клеток [5].

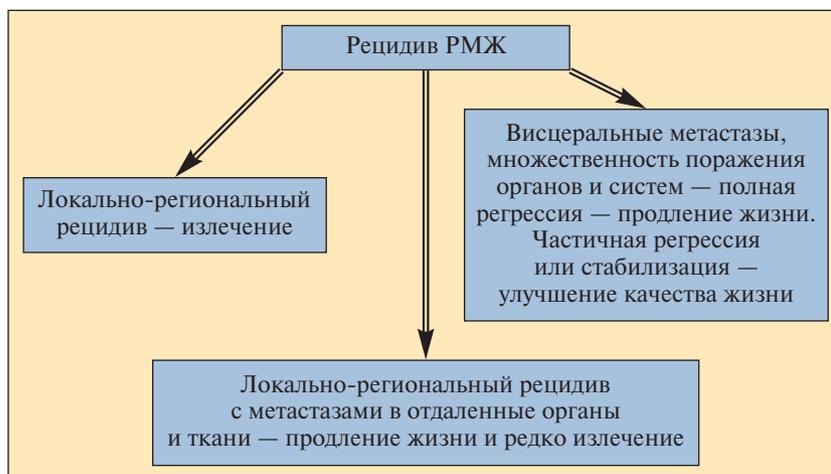
В связи с изложенным остаются сложными и пока не решенными вопросы послеоперационной адъювантной химио-гормонотерапии РМЖ, так как

значительного увеличения процента излеченных больных не достигнуто [6].

Внедрение в клиническую практику новых таргетных препаратов для лечения РМЖ, а в некоторых случаях не всегда их оправданное назначение, может дискредитировать новое перспективное направление в лечении злокачественных опухолей. До сих пор наиболее эффективным методом лечения метастатического РМЖ (МРМЖ) остается лекарственная терапия, включающая цитостатики, гормоны и таргетные препараты.

Современные возможности консервативных методов лечения РМЖ в зависимости от распространенности опухоли представлены на рисунке.

В настоящее время для лечения РМЖ используют большое число различных противоопухолевых препаратов. Наиболее эффективные схемы лекарственной терапии представлены в табл. 1.



Локализация опухоли молочной железы и эффективность лекарственной терапии

Таблица 1. Современные эффективные схемы лекарственной терапии МРМЖ (сводные данные, 2007 г.)

Название схемы	Лечебный эффект, %
CMF	50—90
CAF	
FEC	
Таксаны + антрациклины	
Таксаны + винорельбин	
Таксаны + кселода	
Таксаны + гемзар + эпирубицин (GET)	
Таксаны + герцептин	
Кселода + герцептин	
Навельбин + герцептин	
Карбоплатин + герцептин	
Винорельбин + кселода	
Гормональные препараты (антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, рилизинг-гормоны, прогестины)	

Лечение больных МРМЖ должно быть индивидуализировано с учетом основополагающих факторов прогноза. К ним относят возраст больных, наличие или отсутствие гормональных рецепторов в опухоли, распространенность и локализацию метастазов, обязательное определение экспрессии Her-2/neu и т.д. (табл. 2).

Таким образом, в зависимости от наличия тех или иных факторов прогноза течения заболевания назначают химио- или гормонотерапию.

Общая эффективность гормональных препаратов представлена в табл. 3.

Клиническая эффективность антиэстрогенов тамоксифена, фазлодекса, ингибиторов

и активаторов ароматазы колеблется в пределах 60—70%. Полная и частичная регрессия опухоли встречается значительно реже и составляет 20—30%.

Эпидермальный фактор роста (EGF) — один из онкогенов, экспрессию которых наблюдают при многих злокачественных опухолях. Было показано, что при РМЖ у 20—30% больных имеет место гиперэкспрессия белка Her-2/neu, относящегося к семейству рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Гиперэкспрессия Her-2/neu у больных РМЖ приводит к быстрому развитию рецидива болезни, более частому метастазированию в головной мозг и уменьшению времени общей выживаемости, т.е. к ухудшению отдаленных результатов лечения.

Было синтезировано гуманизованное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с рецептором Her-2/neu [9, 10].

Гиперэкспрессия Her-2/neu является абсолютным показанием к назначению герцептина (трастузумаба) больным РМЖ.

Лечебная эффективность герцептина зависит от степени экспрессии Her-2/neu, наиболее высокая она у пациенток с уровнем экспрессии (+++) при ИГХ (иммуногистохимический метод) или при наличии амплификации гена Her-2, определяемой по методу FISH (флюоресцентная гибридизация *in situ*).

Таблица 2. Факторы прогноза при выборе лечебной тактики у больных МРМЖ

Общая характеристика	Химиотерапия	Гормонотерапия
Симптомы	Выраженные, клинические	Клинические (отсутствуют или слабо выражены)
Локализация метастазов	Внутренние органы	Лимфатические узлы, мягкие ткани и кости
Менструальный статус и возраст	Молодой возраст, менструальная функция сохранена	Пожилой и старческий возраст и глубокая постменопауза
Содержание рецепторов стероидных гормонов	Отсутствуют или очень низкие (ER-, PgR-)	Высокое (ER+, PgR+)
Безрецидивный интервал с момента установления диагноза до клинического проявления метастазов	Короткий (менее 12 мес)	Длительный (более 2 лет)
Предшествующая терапия и ее эффективность	Гормонотерапия 1-й линии (неэффективна)	Гормонотерапия 1-й линии (эффективна) Гормонотерапия 2—3-й линии

Таблица 3. *Объективный эффект гормонотерапии и длительность ремиссии (сводные данные, 2006 г.)*

Препарат	Полная и частичная регрессия, %	Лечебный эффект Контроль заболевания, %	Время до прогрессирования, мес
Тамоксифен	17,0—32,0	45,6—55,0	5,6—8,3
Анастрозол	21,1—34,0	59,1—82,0	8,3—12,3
Летрозол	19,1—30,0	27,0—49,0	9,4
Экземестан	44,2	71,6	10,9
Фазлодекс	33,2—44,3	57,1—67,9	8,2—11,4

Эффективность герцептина в монотерапии и в комбинации с противоопухолевыми препаратами представлена в табл. 4.

Как видно из табл. 4, в монотерапии эффективность герцептина невысока и не превышает 15—35%. Взаимодействие эффективных противоопухолевых препаратов и герцептина позволяет добиться эффекта у 50—60% больных с медианой времени до прогрессирования до 11 мес и общей выживаемостью до 31 мес.

Тем не менее сочетание антрациклинов, обладающих кардиотоксичностью, и герцептина, который вызывает осложнения со стороны сердечной мышцы вплоть до острой сердечной недостаточности, не позволяет рекомендовать эту схему лечения для широкого практического применения.

Заслуживают внимания сообщения о высокой эффективности комбинаций герцептина с таксанами, винорельбином, кселодой, не обладающих кардиотоксичностью.

На ASCO (2006) были представлены результаты лечения МРМЖ с использованием паклитаксела, карбоплатины и герцептина (табл. 5) [16].

В соответствии с данными табл. 5, эффективность предложенной схемы не уступает схемам, включающим антрациклиновые антибиотики, а по медиане до прогрессирования и общей выживаемости даже превосходит их.

В рандомизированном исследовании М. Marty и соавт. [14] у больных МРМЖ 1-й группы проводили терапию доцетакселом — 100 мг/м² в/в, 6 циклов и герцептином — 4 мг/кг (начальная доза), затем 2 мг/кг 1 раз в 7 дней. Во 2-й группе больным была назначена монотерапия доцетакселом в аналогичной дозе. При прогрессировании процесса у пациенток 2-й группы применяли герцептин. Из 92 больных, получавших герцептин и таксотер, общий объективный эффект наблюдали у 62% с общей выживаемостью 31,2 мес. Кроме того, 28 пациенток живут более 3 лет без рецидива болезни. В группе из 94 больных, получавших таксотер, объективный ответ зарегистрирован в 34% случаев, общая выживаемость составила 22,7 мес (разница статистически значима).

Таким образом, применение герцептина и таксотера позволяет добиться эффекта у 62% больных с длительностью жизни до 31,2 мес,

Таблица 4. *Эффективность герцептина при МРМЖ*

Источник, год	Схема лечения	Число больных	Статус Her-2	Лечебный эффект, %	Медиана до прогрессирования, мес	Общая выживаемость, мес
М. Cobleigh и соавт., 1999, II фаза [11]	H	222	2 или 3+	15	9,1	13,0
С. Vogel и соавт., 2002, II фаза [12]	H	114	2 или 3+ FISH+	26 35	3,8	24,4
D. Slamon и соавт., 2001 [13]	АС→P + H	469	2 или 3+	50	7,4	25,1
	АС→P			32	4,6	20,3
М. Marty и соавт., 2005, [14]	D + H	186	3+	61	11,7	31,2
	D			34	6,1	22,7
2004 [15]	T + H	128	3+	47,6	—	21,2
	P + H	308	3+	51,6	—	Не достигнута

Примечание. Здесь и в табл. 5: H — герцептин, P — паклитаксел, A — доксорубин, C — циклофосфан, D — доцетаксел, T — таксотер.

Таблица 5. Эффективность герцептина, паклитаксела и карбоплатина при МРМЖ с гиперэкспрессией Her-2 (ASCO, 2006 г.)

Показатель	ИГХ 2+/3+		ИГХ 3+	
	НСП (n=93)	НР (n=95)	НСП (n=62)	НР (n=63)
Полный или частичный эффект, %	52	36	57	37
Медиана времени до прогрессирования, мес	10,7	7,0	14,0	7,1
Медиана общей выживаемости, мес	36	32	42	26

Примечание. Н — 4 мг/кг → 2 мг/кг капельно 1 раз в 7 дней; С — АУС 6 1 раз в 3 нед; Р — 175 мг/м² 1 раз в 3 нед.

при этом 30,4% из них переживают 3-летний рубеж.

Ранее проведенные клинические исследования указывали на более высокую эффективность комбинации таксанов и герцептина при МРМЖ у больных с гиперэкспрессией Her-2.

В рандомизированном исследовании Н. Burstein и соавт. сравнивалась эффективность 2 комбинаций герцептина с таксанами и винорельбином в 1-й линии у больных с гиперэкспрессией Her-2 (ИГХ 3+ или FISH+). В исследовании были включены 85 больных МРМЖ. В 1-й группе вводился винорельбин в дозе 25 мг/м² еженедельно, во 2-й — паклитаксел 80 мг/м² или доцетаксел — 35 мг/м² 1 раз в 7 дней. Герцептин в обеих группах применяли в стандартном еженедельном режиме. Полная и частичная регрессия составила 66 и 58% соответственно, медиана времени до прогрессирования — 8,5 и 6 мес. На основании полученных данных установлено, что винорельбин не уступает по своей эффективности таксанам в 1-й линии лечения МРМЖ [17].

Заслуживает внимания и другое сообщение о высокой эффективности при метастазах РМЖ герцептина и винорельбина. Авторы использовали навельбин в дозе 30 мг/м² в/в 1 раз в 7 дней и герцептин в стандартном режиме у 69 больных. Частота объективного эффекта составила 61%, контроль заболевания зарегистрирован в 79% случаев. Медиана длительности ремиссии была равна 12 мес. Отсутствие рецидива болезни в течение 1 года выявлено у 39% больных. Следует отметить, что ранее 65,2% больных в пред- или послеоперационном периоде получали антрациклины в комбинации с таксанами или другими цитостатиками. Кроме того, в этой группе в 55,1% случаев были выявлены метастазы в печень и в 29% — в легкие [18].

Следовательно, комбинация винорельбина и герцептина весьма эффективна у больных с множественными висцеральными метастазами, ранее получавших антрациклины и таксаны.

Переносимость была удовлетворительной: в 17% случаев отмечена нейтропения III–IV сте-

пени, в 2% — фебрильная нейтропения. Нейропатия имела место у 4% пациенток. Сердечная патология проявлялась снижением левожелудочкового выброса и исчезла после отмены препарата у 3 больных; только у 1 пациентки наблюдали выраженную дисфункцию сердечной деятельности.

G. Shaller и соавт. [19] 27 пациентам с висцеральными метастазами РМЖ, в том числе в печень (46%), назначали кселоду в дозе 1250 мг/м² 2 раза в день с 1-го по 14-й день и герцептин — 4 мг/кг, затем 2 мг/кг 1 раз в 7 дней. Курсы повторялись каждые 3 нед. Ранее больным было проведено 2 линии химиотерапии таксанами и антрациклинами. Непосредственный лечебный эффект отмечен у 60% пациенток, из них у 20% — полная регрессия опухоли. Медиана времени до прогрессирования составила 7 мес, общая выживаемость — 22,2 мес.

Учитывая высокую эффективность антрациклинов при РМЖ и их кумулятивную кардиотоксичность в плане снижения риска развития кардиотоксичности представляет интерес пегилированный липосомальный доксорубин, который обладает меньшей кардиотоксичностью, чем доксорубин, за счет более медленного высвобождения из липосом. Период полувыведения липосомального доксорубина — 72 ч. При в/в введении доксорубина этот период равен 10 мин. В результате более медленного поступления в общий кровоток и низкой концентрации снижается токсическое воздействие доксорубина на кардиомиоциты [20].

S. Chia и соавт. провели II фазу исследования по изучению эффективности и токсичности липосомального доксорубина келикса и герцептина у 30 пациенток. Келикс вводили в дозе 50 мг/м² в/в 1 раз в 7 дней, курс лечения — 4 нед. Герцептин применялся в стандартном еженедельном режиме. Общая эффективность, полная и частичная регрессия метастазов наблюдались у 52% больных, и в 38% случаев наступила стабилизация процесса. Медиана времени до прогрессирования составила 12 мес. Бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка зарегист-



рировано у 10% больных. Не зарегистрировано ни одного случая развития сердечной недостаточности [21].

Таргетные препараты привлекают все более пристальное внимание исследователей своим необычным, весьма сложным механизмом действия, мало предсказуемой пока эффективностью и небольшой токсичностью. В настоящее время проводят широкие клинические испытания нового ингибитора тирозинкиназ EGFR и Her-2 лапатиниба, который является пероральным обратимым ингибитором тирозинкиназ двух представителей семейства рецепторов EGF (EGFR и Her-2) [22].

Первоначальные исследования лапатиниба в дозе 1500 мг/сут у больных МРМЖ при прогрессировании на фоне герцептинсодержащих режимов позволили добиться эффекта у 9% пациенток [23].

В рандомизированном исследовании III фазы изучали эффективность комбинации лапатиниба с кселодой по сравнению с монотерапией кселодой у 399 больных после прогрессирования на фоне герцептинсодержащих комбинаций. Сочетание лапатиниба и кселоды по сравнению с одной кселодой позволило добиться увеличения времени до прогрессирования — 27,1 и 18,6 мес соответственно. Следует подчеркнуть, что объективный эффект отмечен только в группе больных с гиперэкспрессией Her-2. Пациенты с Her-2-негативными рецепторами на терапию лапатинибом не отвечали [24, 25].

Представляет несомненный интерес исследование [26], в котором действие лапатиниба в комбинации с паклитакселом сравнивали с монотерапией паклитакселом в 1-й линии при неизвестном или негативном Her-2 РМЖ. Лапатиниб применяли в дозе 1500 мг/сут и паклитаксел — 175 мг/м² каждые 3 нед. В исследование были включены 293 и 286 пациенток соответственно. После выполненного тестирования на экспрессию Her-2 выявлено, что у 52 (19%) больных в группе применения сочетания лапатиниб + паклитаксел и у 39 (15%) в группе монотерапии имела место экспрессия Her-2. У пациенток с гиперэкспрессией Her-2 был проведен анализ эффективности. Медиана времени без прогрессирования составила 7,9 и 5,2 мес и медиана общей выживаемости — 24,0 и 19,0 мес соответственно. Таким образом, лечение лапатинибом в комбинации с паклитакселом обладает большей эффективностью по сравнению с применением только паклитаксела.

В злокачественных опухолях отмечают повышенный уровень стимуляторов ангиогенеза, к которым относятся VEGF, bFGF, тимидинфосфоорилаза, ангиогенин и др., и в то же время уровень эн-

догенных ингибиторов ангиогенеза снижен [27]. Гиперэкспрессия VEGF обнаруживается в 55—95% случаев РМЖ и сопровождается сокращением безрецидивной и общей выживаемости [28]. Повышенный уровень VEGF может способствовать развитию резистентности опухоли к химиотерапии РМЖ.

Бевацизумаб (авастин) — химерные человеческие рекомбинантные антитела против VEGF. Разработаны два режима применения авастина: 5 мг/кг в/в каждые 2 нед и 7,5—10 мг/кг в/в каждые 3 нед.

Эффективность авастина в монотерапии была оценена у 75 больных МРМЖ, резистентных к антрациклинам и таксанам. Непосредственный лечебный эффект был достигнут у 7,3% пациенток, время до прогрессирования составило 5,6 мес [29]. В рандомизированном исследовании III фазы изучали комбинацию авастина и кселоды по сравнению с монотерапией кселодой у больных МРМЖ. Авастин вводился в/в в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед, кселода — в дозе 2500 мг/м² дважды в день в течение 14 дней в 3-недельном цикле. В другой группе кселоду назначали в аналогичном режиме. В исследование были включены 462 пациентки. Объективный эффект отмечен у 30,2 и 19,1% соответственно. Медиана времени до прогрессирования составила 4,8 и 4,1 мес, общая выживаемость — 15,1 и 14,5 мес. В итоге удалось улучшить только непосредственный эффект, но не удалось добиться повышения безрецидивной и общей выживаемости [30].

Представляет клинический интерес исследование эффективности комбинации авастина и паклитаксела и паклитаксела у больных МРМЖ в 1-й линии терапии. Лечение были подвергнуты 722 больные. Паклитаксел вводили в дозе 90 мг/м² 1 раз в 7 дней в течение 3 нед, авастин — 10 мг/кг каждые 2 нед. Непосредственный лечебный эффект отмечен у 29,9 и 13,8% пациенток соответственно. При этом медиана времени без прогрессирования была статистически выше в группе больных, получавших паклитаксел и авастин, и составила 11,4 по сравнению с 6,1 мес при монотерапии.

В настоящее время изучают также комбинации с включением авастина, герцептина, доцетаксела, летрозолола, винорельбина, эрлотиниба и других препаратов [31].

Таким образом, сегодня лекарственная терапия МРМЖ не только значительно расширила реальные пути для достижения непосредственного лечебного эффекта и улучшения качества жизни, но и позволила добиться 3- и 5-летней выживаемости у значительной части больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А.М. Молекулярные мишени современной лекарственной терапии опухолей. XI Российский онкологический конгресс. М.; 2007. с. 10—2.
2. Rueckert S., Ruehe I., Kahlert S. et al. Моноклональные антитела в лечении рака молочной железы: трастузумаб. Фармакотерапия 2006;2:14—24.
3. Барышников А.Ю. Взаимоотношение опухоли и иммунной системы организма. *Практ онкол* 2003;3:127—31.
4. Slamon D., Godolphin W., Yones L. et al. Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:797—12.
5. Аничков Н.М. Биологические и клинико-морфологические аспекты учения о метастазировании злокачественных опухолей. *Мед академ журн* 2003;1:3—13.
6. Новик А.В., Моисеенко В.М. Теоретические предпосылки адьювантной терапии злокачественных опухолей. *Практ онкол* 2007;8(3):109—17.
7. Hart Y.R. Metastasis. Oxford of textbook of oncology. 2nd ed. Oxford University Press; 2002. p. 102—13.
8. Летягин В.Я. Опухоли молочной железы. Клиника, диагностика, лечение, прогноз. М.; 2000.
9. Herbst R., Shin D. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumor. *Cancer* 2002;94:1593—611.
10. Борисов В.И. Современные достижения в лечении рака молочной железы. *Маммология* 2006;(1):46—53.
11. Cobleigh M. et al. Health related quality life (HRQL) of patients with Her-2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC) treated with herceptin (trastuzumab) as a single agent. *Proc ASCO* 1999;18:abstr 1613.
12. Vogel C., Cobleigh M., Tripathy D. et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of Her-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719—26.
13. Slamon D., Leytand-Yones B., Shak S. et al. Concurrent administration of anti-Her-2 monoclonal antibody and first-line chemotherapy for Her-2 overexpressing metastatic breast cancer. A phase III, multi-national randomized controlled trial. *N Engl Med* 2001;344:783—92.
14. Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. et al. Randomised phase II trial of the efficacy and sandomised of trastuzumab with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first line treatment: M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23(42):65—74.
15. Treatment Options in Early and Late-Stage Breast Cancer. 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2004; p. 47—9.
16. Tauer K., Schwarzberg L. et al. Randomized phase II trial of two different schedules of carboplatin and paclitaxel trastuzumab as first-line treatment for metastatic cancer. *ASCO* 2006:abstr 10697.
17. Burstein H., Keshaviah A. et al. Trastuzumab and vinorelbine or taxane chemotherapy for Her-2 metastatic breast cancer: The TRAVIOTA study. *ASCO* 2006:abstr 650.
18. Chan A., Petmzelka M., Untch M. et al. Long term survival of vinorelbine and trastuzumab as as first-line therapy for Her-2 positive metastatic breast cancer. *ASCO* 2005:abstr 587.
19. Schaller G., Bangemann Y., Weber A. et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in German multicentre phase II study of pretreated metastatic breast cancer. *ASCO* 2005:abstr 717.
20. Symon Z., Peyser A., Tzemach D. Selective delivery of doxorubicin to patients with breast carcinoma metastases by stealth liposomes. *Cancer* 1999;86:72—8.
21. Chia S., Clemons M., Martin L. et al. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in Her-2 - overexpressing metastatic breast cancer: a multi-center phase II. *Trial J Oncol* 2006;24:2171—7.
22. Жукова Л.Г., Личиницер М.Р. Лапатиниб — ингибитор тирозинкиназ EGFR и Her-2: новые перспективы лечения больных с Her-2-положительным раком молочной железы (по материалам ASCO, 2007). *Фарматека* 2007;18:38—41.
23. Blackwell K., Kaplan E., Franco S. et al. A phase II, open-label, multicenter study of GW572016 in patients with trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(14 Suppl).
24. Sherrill B., Allshouse A., Amonkar M. et al. A quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWIST) analysis comparing lapatinib plus capecitabine compared to capecitabine for metastatic breast cancer. *Proc ASCO* 2007:abstr 1026.
25. Geyer C., Forster Y., Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitabine for Her-2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733—43.
26. Dileo A., Gomez H., Aziz Z. et al. Lapatinib with paclitaxel compared to paclitaxel as a first-line treatment for patients with metastatic breast cancer. A phase III randomized, double-blind study of 580 patients. *Proc ASCO* 2007:abstr 1011.
27. Ferrara N., Gerber H. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669—76.
28. Harmey Y., Bouchier-Hayes D. Vascular endothelial growth factor, a survival factor to tumour cells: implications for anti-angiogenic therapy. *Bioessays* 2002;24:280—3.
29. Rugo H. Bevacizumab in the treatment of breast: rationale and current data. *The Oncologist* 2004;9(Suppl 1):43—9.
30. Miller K., Rugo H. et al. Phase III trial of capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in women with metastatic breast cancer previously treated with antracycline and taxane. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(Suppl 1):537.
31. Funes H. The role of bevacizumab in breast cancer. 18 Intern Congress on Anti Cancer Treatment. Paris;2007. p. 23,123—9.



ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКАЯ ПАРАСТЕРНАЛЬНАЯ ЛИМФОДИССЕКЦИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Э. Махмудова

РОНЦ МЗ Республики Узбекистан, Ташкент

VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC PARASTERNAL LYMPH NODE DISSECTION IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BREAST CANCER PATIENTS

N.E. Makhmudova

Cancer Research Center of Public Health Ministry of Republic Uzbekistan, Tashkent

We reviewed the results of treatment of 25 breast cancer patients with stages T2N1-2M0 and T3N1-2M0 tumors. After radical mastectomy all patients underwent video-assisted thoracoscopic parasternal lymph node dissection. Metastatic disease in the mediastinum was found in 10 (40%) and they were restaged from N2 to N3 disease. Postoperative complications were observed in 3 (12%) patients. There were no lethal cases among patients under study. Following 3 years after operation vertebral and lung metastases developed in 3 patients. The median survival was 23,2±1,4 months. In the control group distant metastases developed in 2 of 28 patients and median survival was 16,2±1,2 months.

В Республике Узбекистан, по данным РОНЦ, в 2006 г. выявлено 1957 новых случаев рака молочной железы (РМЖ). Динамический анализ заболеваемости РМЖ показывает, что если в 1979 г. удельный вес РМЖ составил 5,4%, в 1996 г. — 8,8%, то в 2005 г. этот показатель вырос до 10,4%. В период с 1990 по 2006 г. заболеваемость РМЖ увеличилась почти в 1,6 раза [1].

Несовершенство диагностики, недостаточная онкологическая настороженность врачей общей лечебной сети, а также плохая информированность женского населения не всегда позволяют регистрировать РМЖ в ранней стадии. По отчетным данным РОНЦ за 2006 г., у 62,1% пациенток установлены стадии заболевания T1—T2, а в 37,9% клинических случаев — T3—T4.

Несмотря на то, что молочная железа как наружный, визуальный орган доступна для исследования, существует достаточно много проблем, связанных с диагностикой и определением степени распространенности опухолевого процесса. Как известно, РМЖ метастазирует лимфогенным путем не только в подключичную, подмышечную и подлопаточную области, но и, по данным литературы [1—3], в 55% случаев выявляется поражение парастеральных лимфатических коллекторов. Основная проблема в том, что современные методы исследования, такие как ультразвуковое (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), радиоизотопная лимфосцинтиграфия, чрезгрудинная флебография, не могут с большей степенью достоверности охарактеризовать истинное состояние ретро-стеральных лимфоузлов. Между тем, в соответствии с Международной классификацией TNM (1998), установление истинного состояния парастеральных лимфоузлов необходимо. При нали-

чии метастатического поражения в парастеральной зоне показатель регионарного метастазирования N2 изменяется на N3. Стадирование процесса при РМЖ без исследования состояния парастеральных лимфоузлов считается некорректным.

Еще в 1951 г. J.A. Urban предложил сверхрадикальную мастэктомию с резекцией грудины и хрящевых отделов на уровне II—IV ребер для удаления лимфатического коллектора вместе с внутренним грудным сосудом [3].

В последние годы в связи с развитием видеохирургической техники появилась возможность выполнения радикальных вмешательств при хирургическом лечении РМЖ путем дополнения традиционных операций видеоторакоскопической парастеральной лимфодиссекцией (ВТСПЛ). Преимущество данной операции заключается в уточнении стадирования процесса [2—5].

В отделении онкомаммологии РОНЦ с 2003 по 2006 г. 25 больным РМЖ в стадиях T2N1—2M0 и T3N1—2M0 произведена одномоментная радикальная мастэктомию в сочетании с ВТСПЛ. В исследование вошли больные в возрасте от 26 до 62 лет. Из них стадия T2 установлена в 14, T3 — в 11 клинических случаях. Следует отметить, что данный вид хирургического вмешательства выполняли больным с внутренней и центральной локализацией опухоли. В верхне-внутреннем квадранте опухоль отмечена у 8 пациенток, нижне-внутреннем — у 7 и центральном — у 10 больных. У 14 больных в момент обследования отмечено поражение подмышечных лимфатических узлов.

Диагноз РМЖ гистологически верифицирован у всех пациенток. Контрольную группу составили 28 больных РМЖ в стадиях T2N1—2M0 и T3N1—2M0. Все исследуемые параметры пациенток в основной и контрольной группах были практически

идентичными. Больным основной группы операцию выполняли в 2 этапа. На 1-м этапе — радикальная мастэктомия с удалением подмышечных, подмышечных и подлопаточных лимфоузлов. На 2-м этапе больную поворачивали на бок, легкое на стороне операции временно выключали из акта дыхания с введением в плевральную полость 3 торакопортов: в пятое межреберье по задне-подмышечной линии устанавливали торакопорт для видеокамеры, 2 других порта для манипуляторов размещали в третьем и пятом межреберье по передне-подмышечной линии. При выполнении ВТСПЛ мы заимствовали методики, разработанные Е.И. Сигалом (1996), с изменениями, которые внесли сотрудники РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва [6].

Эндохирургически была рассечена парастеральная плевра по латеральному и медиальному краю с первого по четвертое межреберье параллельно грудным сосудам. Единым блоком резецировали и удаляли внутренние грудные артерию и вену с окружающей жировой клетчаткой, содержащей лимфоколлектор. Удаленный препарат маркировали и отправляли на морфологическое исследование. После этого расправляли легкое и дренировали плевральную полость. Троярное отверстие ушивали. Средняя продолжительность ВТСПЛ составила 50—55 мин. Пациенткам контрольной группы ВТСПЛ не производилась. Обе группы больных в течение года получали по 3 курса адьювантной химиотерапии.

Интраоперационных осложнений в нашем исследовании не зафиксировано. Послеоперационные осложнения отмечены у 3 больных: в 2 случаях — экссудативный плеврит и в 1 — пневмония. Все осложнения ликвидированы с помощью консервативного лечения. Летальности, связанной с проведением ВТСПЛ, не наблюдалось.

Из 25 пациенток, которым была выполнена ВТСПЛ, у 10 (40,0%) больных при гистологическом исследовании выявлено метастатическое поражение. При этом частота поражения в зависимости от стадии не была одинаковой. При стадии Т3 поражение отмечено у 11 (45,4%) исследуемых, при Т2 — у 14 (35,7%). Этот факт и данные литературы [3, 6] свидетельствуют о том, что при возрастании стадии РМЖ увеличивается и частота метастазирования в парастеральные лимфоузлы. Изучение связи между поражениями подмышечных

лимфоузлов и парастеральных лимфоколлекторов показало в 9 (90%) из 10 наших наблюдений наличие прямой корреляции поражений аксиллярных и парастеральных лимфоколлекторов. Только в 1 случае при отсутствии поражения подмышечных лимфоузлов выявлено метастазирование в парастеральную зону.

Анализ зависимости метастазирования в парастеральную зону от локализации первичного очага при РМЖ в нашем исследовании показал отсутствие достоверных различий в частоте поражения парастеральных лимфоузлов при центральной и при внутренней локализации (по 40% соответственно, $p < 0,05$). Возможно, это связано с небольшим числом наших наблюдений и отсутствием наблюдений при наружной локализации первичного очага — в этом случае, по данным литературы, достоверно меньше поражается парастеральная зона. В результате проведенных ВТСПЛ и гистологической верификации поражения парастеральной зоны у 11 пациенток в стадиях Т2 и Т3 показатель поражения регионарных лимфоузлов N2 сменился на N3.

Нами прослежены отдаленные результаты у пациенток основной и контрольной групп.

В основной группе при стадии Т3N2—3M0 после операции отдаленные метастазы выявлены у 3 (12%) больных: у 2 — в легких и у 1 — в позвоночник. Медиана выживаемости составила $22,2 \pm 1,4$ мес. Безметастатический период — $20,2 \pm 1,8$ мес. Локорегионарные метастазы в указанные сроки не наблюдались.

В контрольной группе в течение 2 лет метастазирование имело место у 7 (25%) больных ($p_{1-2} > 0,05$). Из них метастазы в легких выявлены у 3, в печень — у 2, в позвоночник — у 2 больных. Безметастатический период среди этих больных — $14,2 \pm 1,7$ мес ($p_{1-2} > 0,05$). Локорегионарный рецидив с прорастанием и диссеминацией в плевру с экссудативным плевритом отмечен у 4 (14,3%) больных. Безрецидивный период составил $11,2 \pm 1,4$ мес. Медиана выживаемости была равна $14,2 \pm 1,2$ мес.

Таким образом, результаты, полученные при помощи ВТСПЛ, доказывают перспективность и значимость данного метода. ВТСПЛ существенно не влияет на течение послеоперационного периода, позволяет достоверно определить стадию заболевания и обеспечивает надлежащий радикализм при РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муратходжаев Н.К., Маджидов У.В. Динамика онкологических показателей в Узбекистане за последние десятилетия. РПВ. Ташкент; 2005. с. 29.
2. Сигал Е.И., Хамидуллин Р.Г., Дружков Б.К. и др. Материалы I съезда онкологов стран СНГ. М.; 1996.
3. Urban J.A. Cancer 1951;4:1263—85.
4. Нечушкин М.И., Триголосов А.В., Уйманов В.А. и др. Сборник научных трудов «Новое в онкологии». Вып 4. Воронеж; 1999. с. 129—34.
5. Шнитко С.Н., Пландовский В.А., Троянов А.А., Анисимовец А.А. Тезисы доклада международной конференции: Новые возможности и перспективы развития эндоскопической хирургии. СПб.; 1995. с. 83—4.
6. Сигал Е.И., Исмагилов А.Х., Нечушкин М.И. и др. Сборник научных трудов «Новое в онкологии». Вып.4. Воронеж; 1999. с. 136—48.



ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Л.Т. Алимходжаева

РОНЦ МЗ Республики Узбекистан, Ташкент

IMMUNOMORPHOLOGIC CHANGES IN TUMOR TISSUE OF PATIENTS WITH BREAST CANCER
INDUCED BY NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY CARRIED OUT IN ARTIFICIALLY HYPERGLYCEMIC STATE

L.T. Alimkhodzhaeva

Cancer Research Center of Public Health Ministry of Republic Uzbekistan, Tashkent

We reviewed the results of investigation which enrolled 69 patients with locally advanced breast cancer. Patients were divided into two groups. Conventional preoperative multi-agent chemotherapy with Cyclophosphamide, Metotrexate and 5-FU (CMF scheme) was carried out to patients of the first group, whereas AC scheme (Doxorubicin and Cyclophosphan) was implemented in the second group. To all participants chemotherapy was given during hyperglycemic state with serum glucose concentration of 14–15 mmol/l. The main purpose of the study is to evaluate the appropriateness of therapy according to the intensity of medical pathomorphosis and level of immunologic defense.

Лечение рака молочной железы (РМЖ) — актуальная и современная проблема клинической онкологии. Статистические материалы последних лет свидетельствуют о том, что РМЖ продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре онкологических заболеваний женского населения большинства развитых стран мира. Начиная первую линию терапии, следует помнить, что даже в случае ее высокой эффективности возможно прогрессирование заболевания с проведением последующих линий лечения [1–3]. Нередко приходится наблюдать больных, которым сразу после прогрессирования патологии назначают интенсивное противоопухолевое лечение с одновременным проведением химиолучевой и гормонотерапии. Ошибочность данного подхода подтверждается тем, что интенсификация терапии с комбинированным использованием химио- и гормонотерапии или сочетанием нескольких гормональных препаратов не приводит к существенным изменениям в продолжительности лечебного эффекта и выживаемости больных [4, 5]. Также в этом случае врач ставит себя в очень сложное положение из-за того, что имеющийся арсенал терапевтических средств у этой больной в значительной степени будет исчерпан уже в начале лечения, тогда как правильное планирование лечения позволяет избежать этого и последовательно переходить от первой к последующим линиям противоопухолевой терапии [6].

Основная цель нашего исследования — оценка перспективности проводимой терапии в зависимости от выраженности лечебного патоморфоза и уровня иммунологической защиты.

В исследовании приняли участие 69 пациенток с местно-распространенным РМЖ. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от метода проводимого лечения. Первую группу составили 37 больных, получивших традиционную предоперационную полихимиотерапию (ПХТ) по схеме CMF (циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил) в общепринятых терапевтических дозах на фоне кратковременной гипергликемии при концентрации сахара 14–15 ммоль/л. Во 2-й группе 32 пациенткам проведена предоперационная ПХТ по схеме AC (доксорубин + циклофосфан) в терапевтических дозах, также в условиях кратковременной гипергликемии 14–15 ммоль/л.

Подбор больных проводили с учетом стадийности, распространенности, морфологии опухоли и возраста обследуемых пациенток. Распределение по возрасту показало, что в 1-й группе наблюдений основное количество больных пребывали в состоянии пре- и постменопаузы (41–50 лет — 29,7%, 51–60 лет — 24,3%). Аналогичные данные были получены и при сопоставлении с другими группами наблюдений — во 2-й группе в возрасте 41–50 лет находились 28,1%, 51–60 лет — 21,9% пациенток. Более молодой возраст (21–30 и 31–40 лет) в 1-й группе отмечен у 5,4 и 16,2% больных, во 2-й — у 6,2 и 15,6% соответственно.

Наличие опухоли 5 см и более в диаметре, спаянной с кожей и подлежащими тканями, при имеющихся единичных метастазах в периферических лимфоузлах (Т3–4N1M0) выявлено у 21 (56,7%) больной в 1-й группе и 18 (56,2%) — во 2-й

группе. Статистического различия в группах по критериям распространенности опухолевого процесса не получено, что позволяет считать распределение больных вполне репрезентативным в плане оценки эффективности проведенного лечения ($p > 0,05$).

Разработанная нами схема неoadъювантной ПХТ включала в себя применение доксорубицина в суммарной дозе 60 мг и циклофосфана — 1600 мг. Сначала больным внутривенно струйно вводилось 30 мл 40% раствора глюкозы, непосредственно после этого выполняли перфузию химиопрепаратов — доксорубицина в дозе 20 мг и циклофосфана — 400 мг. ПХТ проводили через день в сочетании с предварительным введением церукала, кокарбоксилазы, а у ослабленных больных — 4 мг дексаметазона для снижения непосредственных токсических реакций.

Результаты неoadъювантной ПХТ, независимо от схемы применяемого лечения, оценивали по единому протоколу, включающему изучение следующих показателей.

Лечебный патоморфоз в опухоли определяли в соответствии с классификацией Miller и Payne (1999—2000), согласно рекомендациям (В.Ф. Семглазов и соавт., 2003). Выделяют 5 основных степеней лечебного патоморфоза.

1. Мало заметные изменения в опухолевых клетках, но без уменьшения их числа.
2. Незначительные изменения в опухолевых клетках при уменьшении их количества до 30%.
3. Умеренные повреждения в опухолевых клетках с сокращением их числа до 90%.
4. Выраженные изменения в опухолевых клетках, но с сохранением элементов инвазии.
5. Отсутствие определяемых инвазивных клеток в секционных срезах из места расположения первичной опухоли.

Фенотипические показатели иммунитета. Популяции и субпопуляции лимфоцитов периферической крови выявляли с помощью метода проточной цитофлюорометрии с использованием

моноклональных антител фирмы «Becton Dickinson» на проточном цитофлюорометре FACScan.

Определяли общее число Т-лимфоцитов (CD3) и В-лимфоцитов (CD19, CD22), количество NK-клеток (CD16, CD56), активированные Т-лимфоциты (HLA-DR in CD3), а также субпопуляции Т-лимфоцитов — Т-хелперы/индукторы (CD4), Т-супрессоры/цитотоксические (CD8) и соотношение CD4/CD8.

При анализе выраженности регрессии в зависимости от степени распространения опухоли достоверного различия не обнаружено ни в одной группе наблюдений. Таким образом, использование неoadъювантной ПХТ в предоперационном периоде у больных с местно-распространенным РМЖ сопровождается практически одинаковым противоопухолевым эффектом ($p > 0,05$).

Удаленные опухоли во всех случаях подвергали морфологическому исследованию, позволяющему оценить выраженность лечебного патоморфоза. При этом установлено, что 2-я степень лечебного патоморфоза при использовании схемы CMF была обнаружена у 8 (21,6±6,7%), 3-я — у 22 (59,4±8,1%) и 4-я — у 7 (18,9±6,3%) больных соответственно.

Во 2-й группе наблюдений, где применяли схему AC, 2-я степень лечебного патоморфоза определялась у 2 (6,2±4,3%), 3-я — у 6 (50±5,1%) и 4-я — у 4 (43,7±8,9%) пациенток соответственно, что свидетельствует о заметной тенденции более выраженных морфологических изменений в опухолях при использовании противоопухолевого антибиотика ($p > 0,05$). В то же время достоверного различия в противоопухолевом эффекте в зависимости от распространенности опухолевого процесса не выявлено — $p > 0,05$ (см. таблицу).

Большую роль в мониторинге общего состояния больных и показаний для проведения определенного сеанса ПХТ играло изучение у больных показателей кроветворения. Согласно полу-

Состояние лечебного патоморфоза в удаленных опухолях молочной железы при различных схемах неoadъювантной ПХТ

Схема ПХТ и стадия опухоли	Число больных	Степень лечебного патоморфоза			
		1-я	2-я	3-я	4-я
CMF + ГГ	37	—	8 (21,6±6,7)	22 (59,4±8,1)	7 (18,9±6,5)
T3—4N1M0	21	—	3 (14,3)	13 (61,9)	5 (23,8)
T3—4N2M0	16	—	5 (31,2)	9 (56,2)	2 (12,5)
AC+ГГ	32	—	2 (6,2±4,3)	16 (50±5,1)	14 (43,7±8,9)
T3—4N1M0	18	—	1 (5,5)	9 (50)	8 (44,5)
T3—4N2M0	14	—	1 (7,1)	7 (50)	6 (42,9)



ченным данным, исходное состояние основных показателей крови в сравниваемых группах существенно не различалось. В группе наблюдений, где использовалась схема CMF, средний уровень гемоглобина составил $106,3 \pm 11,2$ г/л, тромбоцитов — $185,9 \pm 18,8$ г/л, эритроцитов — $4,1 \pm 0,3 \times 10^6$, лейкоцитов — $4,8 \pm 0,4 \times 10^3$, лимфоцитов — $24,1 \pm 2,3\%$. Во 2-й группе, соответственно, уровень гемоглобина был равен $109,6 \pm 11,6$ г/л, тромбоцитов — $191,7 \pm 18,7 \times 10^3$, эритроцитов — $4,3 \pm 0,4 \times 10^6$, лейкоцитов — $4,9 \pm 0,4 \times 10^3$, лимфоцитов — $23,8 \pm 2,2\%$, различия недостоверны ($p > 0,05$).

Через неделю после проведения курса ПХТ по схеме CMF уровень гемоглобина снизился в среднем до $85,4 \pm 8,2$ г/л, тромбоцитов — до $152,7 \pm 15,7 \times 10^3$, эритроцитов — до $2,9 \pm 0,4 \times 10^6$, лейкоцитов — до $3,1 \pm 0,4$, лимфоцитов — до $17,7 \pm 1,8\%$.

Во 2-й группе наблюдений курсовая доза доксорубина и циклофосфана вызвала снижение гемоглобина до $87,3 \pm 8,5$ г/л, тромбоцитов — до $169,5 \pm 11,7 \times 10^3$, эритроцитов — до $3,1 \pm 0,3 \times 10^6$, лейкоцитов — до $3,2 \pm 0,4 \times 10^3$, лимфоцитов — до $18,1 \pm 1,9\%$.

Сопоставление этих данных не дает достоверного статистического различия в изменениях показателей кроветворения в зависимости от метода лечения в сравниваемых группах наблюдений ($p > 0,05$).

Значительная объективная информация о состоянии больных получена благодаря изучению состава иммунорегуляторных клеток, степень изменения которого находилась в определенной взаимосвязи с методом проводимого лечения. Согласно полученным данным, в наблюдениях, где использовалась ПХТ по схеме CMF, до лечения уровень CD3 составлял $77,2 \pm 6,4\%$, CD4 — $44,7 \pm 4,6\%$, CD8 — $31,3 \pm 3,2\%$, соотношение CD4/CD8 — в среднем $1,4 \pm 0,21$, CD16 — $14,4 \pm 1,6\%$, CD19 — $7,4 \pm 0,9\%$, HLA-DR in CD3 — $13,6 \pm 1,4\%$. После проведения ПХТ отмечена некоторая тенденция к уменьшению: CD3 — $64,5 \pm 6,1\%$, CD4 — $40,1 \pm 4,2\%$ — при достоверном ($p < 0,05$) увеличении CD8 — $39,5 \pm 4,1\%$, а также уменьшении соотношения CD4/CD8 — $1,1 \pm 0,1$.

Уровень CD16 снизился незначительно — $13,9 \pm 1,4$ при отчетливом ($p < 0,05$) уменьшении показателей CD19 — $6,3 \pm 0,4$ и HLA-DR in CD3 — $10,2 \pm 1,1\%$.

Во 2-й группе наблюдений, где в предоперационном периоде ПХТ проводили по схеме AC, исходное количество иммунорегуляторных клеток существенно не отличалось от тех же показателей в контрольной группе ($p > 0,05$). При этом уровень CD3 составил $79,4 \pm 16,9\%$, CD4 — $46,8 \pm 5,1\%$, CD8 — $32,8 \pm 3,4\%$, CD4/CD8 — $1,4 \pm 0,1$, CD16 — $15,1 \pm 0,19$, CD19 — $6,7 \pm 0,7$, HLA-DR in CD3 — $13,9 \pm 1,4\%$.

Повторное исследование состава иммунорегуляторных клеток после проведения лечения показало незначительное, но стабильное снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3) в среднем до $63,9 \pm 6,2\%$, умеренное снижение содержания Т-хелперов/индукторов (CD4) — $42,3 \pm 4,4$. Также незначительно увеличивалось число маркеров Т-супрессоров (CD8) — $37,8 \pm 4,1$ и снижение соотношения CD4/CD8 — $1,2 \pm 0,1$. Отмечено также некоторое снижение NK-клеток (CD16) и общего количества В-лимфоцитов (CD18). Содержание активированных Т-лимфоцитов в общем составе Т-клеток (HLA-DR in CD3) уменьшалось достаточно отчетливо ($p < 0,05$), что в целом указывало на заметное иммунодепрессивное действие используемых схем лечения.

Выводы

1. Использование кратковременной искусственной гипергликемии в схеме неoadъювантной ПХТ местно-распространенного РМЖ сопровождается выраженным усилением тяжести лечебного патоморфоза в удаленных опухолях независимо от вида лекарственной терапии.
2. Выполнение разработанной схемы лечения существенно не влияет на показатели периферической крови и свидетельствует об адекватности проводимого лечения.
3. Предложенный метод лечения характеризуется отчетливыми изменениями иммунорегуляторных клеток, указывающих на усиление киллерной функции макрофагов и активизации апоптоза.

ЛИТЕРАТУРА

<p>1. Моисеенко В.М., Семглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. СПб., Грифон; 1997. с. 253.</p> <p>2. Моисеенко В.М., Орлова Р.В. Эффективность современной химиотерапии у больных метастатическим раком молочной</p>	<p>железы, резистентным к антрациклиновым антибиотикам. <i>Вопр онкол</i> 1999;(4):445–7.</p> <p>3. Переводчикова Н.И. Новое в терапии рака молочной железы. М.; 1998. с. 91.</p> <p>4. De Vita V., Hellman S., Rosenberg S. <i>Cancer: Principles and Practice of oncology</i>. 5th ed. Philadelphia; 1997.</p>	<p>5. Harris J., Morrow M., Norton L. Malignant tumor of the breast. In: <i>Principles and Practice of oncology</i>. Lippincot-Raven, Philadelphia; 1997. p. 1541–661.</p> <p>6. Henderson C. <i>Hemotherapy for metastatic diseases</i>. Ed. by J. Harris et al. 2nd ed. Lippincot company, Philadelphia; 1991.</p>
---	---	--

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ТКАНИ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕЕ ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ РАКА

Е.М. Франциянц, Н.В. Солдаткина, Л.А. Орловская, А.В. Дашков
ФГУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росздрава

INDICES OF FREE RADICAL PROCESSES AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN TUMOR TISSUE AND PERIFOCAL ZONE IN DIFFERENT CLINICAL VARIANTS OF BREAST CANCER

Ye.M. Frantziyantz, N.V. Soldatkina, L.A. Orlovskaya, A.V. Dashkov
Rostov Research Institute of Oncology of Russian Public Health

The aim of the study is to investigate the activity of free radical processes in tumor tissue and perifocal zone according to the different clinical variants of breast cancer: synchronous, metachronous and solitary. It is established, that in all clinical types of breast cancer the free radical processes in tumor tissue are repressed, activity of superoxide dismutase in the perifocal tissue is increased, the level of vitamins A and E is decreased and the level of common sulfhydryl groups is increased. The ratio of the activity of catalase in tumor tissue to the activity of this enzyme in the perifocal zone is $1,0 \pm 0,2$ for metachronous breast cancer and $0,5 \pm 0,04$ — for solitary variant of the disease. Given the ratio of the activity of catalase in tumor tissue of solitary variant of breast cancer to the activity of this enzyme in the perifocal zone of $1,0 \pm 0,2$, it is possible to predict the possibility of metachronous breast cancer development.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

В настоящее время для прогноза клинического течения рака некоторых локализаций и оценки эффективности лечения используют показатели активности процессов перекисидации липидов клеточных мембран, так как установлена тесная информативная взаимосвязь между этими показателями и метаболической активностью опухоли [1]. Существуют также исследования, показывающие непосредственную связь активности процессов перекисидного окисления липидов и антиоксидантов в ткани опухоли не только с ее метаболической активностью, но и с готовностью опухоли отвечать на цитотоксическое действие противоопухолевых агентов [2—6].

Целью нашего исследования явилось изучение активности свободнорадикальных процессов ткани злокачественных опухолей молочной железы и их перифокальной зоны в зависимости от варианта течения рака: синхронный, метакронный и одиночный.

В исследование включены 226 больных в возрасте от 39 до 47 лет, которым на первом этапе лечения выполняли операцию, т.е. опухоль молочной железы соответствовала I—II стадии (T1—2N0—1M0), гистологически преобладал инфильтрирующий протоковый рак (82%).

В ткани злокачественных узловых опухолей молочной железы: одиночной (100 больных), синхронной (39), второй метакронной (87), а также в ткани перифокальной зоны опухолей исследова-

ли: содержание диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), сульфгидрильных групп, витаминов А и Е, супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, пероксидазы, суммарную пероксидазную активность (СПА).

Установлено, что в ткани одиночной опухоли молочной железы уровень содержания одного из продуктов перекисидного окисления липидов — МДА — снижен по сравнению с интактной тканью на 33,8% (табл. 1), а при синхронной и метакронной опухолях — на 33,5 и 43,1% соответственно (табл. 2, 3). Это сопровождалось снижением содержания в опухоли витаминов-антиоксидантов. Так, уровень витамина А при всех вариантах роста опухоли был снижен в среднем на 65%, витамина Е — на 48,5, 56,7 и 58,8% соответственно. Коэффициент соотношения витаминов Е и А, отражающий способность клеточных мембран к окислению, повышен в ткани одиночной опухоли на 50%, синхронной — на 21,4%, метакронной — на 40,9% (см. табл. 1—3).

Активность антиоксидантных ферментов изменялась не однонаправленно. Так, общая активность СОД в ткани опухоли молочной железы при всех вариантах роста была примерно одинаковой и в среднем в 2,1 раза превосходила показатель в интактной ткани молочной железы. Причем, это было обусловлено возрастанием активности как Cu-Zn-зависимого, так и Mn-зависимого изоферментов, уровни которых были по-

вышены по сравнению с интактной тканью в среднем в 1,4 и 2,4 раза соответственно. СПА и активность каталазы в ткани опухоли, напротив, снижались: при одиночной опухоли — на 22,6 и 65,6% соответственно, при синхронной — на 28,6 и 68,7%, а при метахронной — на 22,6 и 75%. Естественно, коэффициенты отношений активности СОД к СПА и каталазе, отражающие эффективность работы естественного каскада антиокислительных ферментов, были увеличены вне зависимости от варианта роста опухоли, причем приблизительно одинаково — в 1,5 раза (см. табл. 1–3).

Уровень общих сульфгидрильных групп в ткани одиночной и метахронной опухолей был на 25,9 и 48,1% выше, чем в интактной ткани, а при синхронной, напротив, — на 22% ниже (см. табл. 1–3). Причем при одиночной опухоли это происходило за счет повышения на 85,7% содержания небелковых сульфгидрильных групп при неизменном уровне белковых. В ткани синхронной опухоли изменение количества общих сульфгидрильных групп было связано с уменьшением по сравнению с показателями в интактной ткани содержания только белковых сульфгидрильных групп на 25%. Во второй метахронной

опухоли увеличение количества общих сульфгидрильных групп сопровождалось резкими изменениями в содержании их белковых и небелковых компонентов. Так, уровень содержания белковых сульфгидрильных групп был снижен в 1,8 раза, а низкомолекулярных тиолов, напротив, — повышен в 4,1 раза.

В целом можно говорить о том, что в ткани опухоли молочной железы вне зависимости от варианта роста свободнорадикальные процессы были репрессированы. Это подтверждалось снижением содержания МДА, происходящим на фоне нарушения в работе каскада антиокислительных ферментов, повышенной способности мембран ткани опухоли к окислению за счет неравномерного снижения уровня витаминов А и Е, являющихся синергистами. Различия касались только уровня и соотношения сульфгидрильных групп белков и низкомолекулярных тиолов.

Основываясь на принципе тканевой теории злокачественного роста, согласно которой рак — это результат нарушения механизма тканевого контроля пролиферации как надклеточной системы, мы сочли целесообразным изучить состояние свободнорадикальных процессов в перифокаль-

Таблица 1. *Некоторые показатели активности перекисного окисления липидов и антиокислительной системы ткани одиночной опухоли молочной железы и ее перифокальной зоны*

Показатель	Ткань интактная	Ткань опухоли	Ткань перифокальной зоны опухоли
СОД общая (ед /г белка)	8,7±0,6	17,9±1,5 ¹	41,0±3,7 ^{1,2}
Каталаза (ед/г белка)	44,8±5,3	15,4±1,3 ¹	30,8±2,7 ^{1,2}
Каталаза (ед /г белка)	44,8±5,3	15,4±1,3 ¹	14,2±1,2 ¹
Коэффициент СОД/каталаза	0,19±0,01	1,2±0,1 ¹	1,3±0,1 ¹
СПА (ед/г белка)	16,8±1,2	13,0±1,2 ¹	18,0±1,6 ²
Коэффициент СОД/СПА	0,5±0,04	1,4±0,1 ¹	2,3±0,2 ^{1,2}
СОД Cu-Zn-зависимая (ед/г белка)	2,8±0,2	4,0±0,4 ¹	3,2±0,3 ²
СОД Mn-зависимая (ед/г белка)	5,9±0,5	13,9±1,2 ¹	37,8±3,4 ^{1,2}
Витамин Е (ЕД.)	0,97±0,08	0,5±0,04 ¹	0,66±0,05 ^{1,2}
Витамин А (ЕД.)	0,43±0,02	0,15±0,01 ¹	0,28±0,02 ^{1,2}
Коэффициент Е/А	2,2±0,3	3,3±0,3 ¹	2,4±0,2 ²
Общие SH-группы (мкМ/г)	2,7±0,2	3,4±0,3 ¹	4,3±0,4 ^{1,2}
Небелковые SH-группы (мкМ/г)	0,7±0,05	1,3±0,1 ¹	1,9±0,2 ^{1,2}
Белковые SH-группы (мкМ/г)	2,0±0,15	2,1±0,2	2,4±0,3
МДА (нМ/Г)	61,7±5,6	40,8±3,9 ¹	56,4±5,3 ²

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 — достоверно относительно значений: ¹в интактной ткани ($p < 0,01$); ²в опухоли ($p < 0,01$).

Таблица 2. *Некоторые показатели активности перекисного окисления липидов и антиокислительной системы ткани синхронной опухоли молочной железы и ее перифокальной зоны*

Показатель	Ткань интактная	Ткань опухоли	Ткань перифокальной зоны опухоли
СОД общая (ед /г белка)	8,7±0,6	19,2±1,5 ¹	42,2±3,8 ^{1,2}
Каталаза (ед /г белка)	44,8±5,3	14,0±1,2 ¹	28,0±2,3 ^{1,2}
Коэффициент СОД/каталаза	0,19±0,01	1,4±0,1 ¹	1,5±0,1 ¹
СПА (ед/г белка)	16,8±1,2	12,0±1,1 ¹	19,0±1,6 ²
Коэффициент СОД/СПА	0,5±0,04	1,6±0,1 ¹	2,2±0,2 ^{1,2}
СОД Cu-Zn-зависимая (ед/г белка)	2,8±0,2	3,8±0,3 ¹	3,1±0,2 ²
СОД Mn-зависимая (ед/г белка)	5,9±0,5	15,4±1,3 ¹	39,1±3,2 ^{1,2}
Витамин Е (ЕД.)	0,97±0,08	0,42±0,03 ¹	0,66±0,05 ^{1,2}
Витамин А (ЕД.)	0,43±0,02	0,15±0,01 ¹	0,25±0,01 ^{1,2}
Коэффициент Е/А	2,2±0,3	2,8±0,2 ¹	2,6±0,2
Общие SH-группы (мкМ/г)	2,7±0,2	2,1±0,2 ¹	4,3±0,4 ^{1,2}
Небелковые SH-группы (мкМ/г)	0,7±0,05	0,6±0,05	1,9±0,1 ^{1,2}
Белковые SH-группы (мкМ/г)	2,0±0,15	1,5±0,1 ¹	2,4±0,2 ²
МДА (нМ/Г)	61,7±5,6	41,0±3,6 ¹	45,3±4,2 ¹

ной зоне опухоли. Основанием для такого исследования явился и тот факт, что выявить причину нарушения тканевой системы регуляции можно исходя из представления о природе и механизме устойчивости гомеостатических систем при тех условиях и факторах, при которых происходит их нарушение.

Обнаружено, что в перифокальной зоне одиночной и метакронной опухолей содержание МДА достоверно не отличалось от показателя в интактной ткани молочной железы, тогда как в перифокальной зоне синхронной опухоли его уровень был снижен на 26,6% (см. табл. 1—3).

Уровень витаминов-антиоксидантов А и Е в перифокальной зоне опухоли вне зависимости от варианта роста был одинаково снижен в среднем на 39,5 и 32% соответственно относительно интактной ткани молочной железы, однако во всех случаях оставался выше, чем в соответствующей ткани опухоли: одиночной — на 86,7 и 32%, синхронной — на 66,7 и 57,1%, метакронной — на 66,7 и 65% соответственно (см. табл. 1—3).

Общая активность СОД в перифокальной зоне опухоли была одинаковой при всех вариантах роста и превосходила активность фермента в интактной ткани в 4,7 раза, а в ткани опухоли — в 2,1 раза. При этом следует отметить, что активность Cu-Zn-зависимого изофермента была

в пределах значений, характерных для интактной ткани, а указанное повышение общей активности СОД было обусловлено Mn-зависимым изоферментом, активность которого вне зависимости от варианта роста опухоли в перифокальной зоне в 6,5 раза превосходила активность изофермента в интактной ткани и в 2,7 раза — в ткани опухоли. Суммарная пероксидазная активность в перифокальной зоне опухоли независимо от варианта роста достоверно не отличалась от показателей в интактной ткани. Естественно, одинаковыми были и коэффициенты отношения активности СОД к СПА.

Были найдены различия активности каталазы в перифокальной зоне опухоли в зависимости от варианта роста. Так, в перифокальной зоне синхронной опухоли активность фермента была снижена относительно интактной ткани на 37,5%, а при метакронной опухоли — на 76,8%. Коэффициент соотношения активности каталазы в ткани опухоли и активности фермента в перифокальной зоне при метакронной опухоли составляет 1,0±0,2, одиночной — 0,5±0,04.

Показатели активности каталазы в перифокальной зоне одиночной опухоли были неодинаковыми: в 1-й подгруппе (n=405) коэффициент соотношения активности каталазы опухоли и каталазы перифокальной зоны составил 0,5±0,04 (достоверно по сравнению

Таблица 3. *Некоторые показатели активности перекисного окисления липидов и антиокислительной системы ткани метакронной опухоли молочной железы и ее перифокальной зоны*

Показатель	Ткань интактная	Ткань опухоли	Ткань перифокальной зоны опухоли
СОД общая (ед /г белка)	8,7±0,6	17,9±1,41	41,0±3,51,2
Каталаза (ед /г белка)	44,8±5,3	11,2±1,11	10,4±0,91
Коэффициент СОД/каталаза	0,19±0,01	1,6±0,11	1,5±0,11
СПА (ед/г белка)	16,8±1,2	13,0±1,11	18,0±1,5
Коэффициент СОД/СПА	0,5±0,04	1,4±0,11	2,3±0,21,2
СОД Cu-Zn-зависимая (ед/г белка)	2,8±0,2	4,0±0,351	3,1±0,32
СОД Mn-зависимая (ед/г белка)	5,9±0,5	13,9±1,21	37,9±3,61,2
Витамин Е (ЕД.)	0,97±0,08	0,4±0,031	0,66±0,051,2
Витамин А (ЕД.)	0,43±0,02	0,15±0,011	0,25±0,021,2
Коэффициент Е/А	2,2±0,3	3,1±0,21	2,6±0,22
Общие SH-группы (мкМ/г)	2,7±0,2	4,0±0,31	5,4±0,51,2
Небелковые SH-группы (мкМ/г)	0,7±0,05	2,9±0,21	3,3±0,31,2
Белковые SH-группы (мкМ/г)	2,0±0,15	1,1±0,081	2,1±0,22
МДА (нМ/Г)	61,7±5,6	35,1±2,71	56,5±4,82

с группой больных метакронным раком ($p < 0,05$); во 2-й ($n=15$) — $1,0 \pm 0,2$. У больных метакронным раком ($n=20$) этот же показатель равен $1,1 \pm 0,06$. У большинства (92 больных) активность каталазы была такой же, как и при синхронной опухоли (на 31,3% ниже, чем в интактной ткани молочной железы), при этом коэффициент соотношения активности каталазы в ткани опухоли и активности фермента в перифокальной зоне составил $0,5 \pm 0,04$. У 8 больных в перифокальной зоне активность каталазы была такой же, как при метакронной опухоли (на 68,3% ниже, чем в интактной ткани), коэффициент соотношения активности каталазы в ткани опухоли и активности фермента в ткани перифокальной зоны составил $1,0 \pm 0,2$. Уровень соотношения активности каталазы в ткани опухоли и активности фермента в перифокальной зоне не зависел от гистологического типа опухоли. Указанные 8 больных были выделены нами в группу интенсивного наблюдения, в сроки от 2 до 4 лет у 7 из них возникли метакронные опухоли молочной железы.

Уровень общих сульфгидрильных групп в перифокальной зоне одиночной и синхронной опухолей был на 59,3%, а при метакронной опухоли — в 2 раза выше, чем в интактной ткани молочной железы, и в 1,3; 2 и 2,7 раза выше, чем в соответствующих опухолях (см. табл. 1—3).

Причем во всех случаях это происходило за счет увеличения количества сульфгидрильных групп низкомолекулярных тиолов, которое в перифокальной зоне одиночной и синхронной опухолях составило относительно интактной ткани молочной железы 2,7 раза, а при метакронной — 4,7 раза.

Анализируя полученные результаты, хотелось бы остановиться на особенности активности перекисного окисления липидов и антиокислительной системы в ткани опухоли, и прежде всего на активности антиокислительных ферментов. Наши результаты согласуются с данными литературы о повышении СОД в ткани опухоли молочной железы относительно интактной ткани [7]. Хотя имеются исследования, указывающие на снижение активности также и каталазы в ткани опухоли других локализаций. Возможно, механизм изменения активности ферментов следует искать в активации протеолитических ферментов, способствующих изменению работы генов, точечным мутациям [7].

Во всяком случае, диссонанс в работе каскада антиокислительных ферментов приводит к нарушению процессов утилизации ОН- — радикала, ответственного за гетерогенность опухолевой ткани, для которой характерен высокий уровень пролиферации и дифференцировки. Известно, что эти процессы в эпителиальных

клетках молочной железы зависят от ядерных рецепторов ретиноидов и мембранных рецепторов [8]. Ретиноиды, в частности витамин А, контролируют рост и деление клеток рака молочной железы (РМЖ), а недостаточность этого витамина обуславливает и свидетельствует о повышенной пролиферации [9]. При этом уровень содержания витаминов А и Е определяет способность клеток к апоптозу, а их недостаток снижает уровень апоптоза вплоть до его отмены [10, 11]. Известно также влияние СОД на параметры окислительного стресса в механизмах апоптоза, и полученные нами результаты свидетельствуют о нарушении этого процесса вне зависимости от варианта роста опухоли [12, 13].

Интерес представляют результаты изучения свободнорадикальных и антиокислительных процессов в перифокальной зоне опухоли. Их состояние, вероятно, обусловлено развитием в этой зоне воспалительного процесса, который сопровождается пролиферацией [14]. Следовательно, логично ожидать нарушения механизма тканевого контроля пролиферации в ткани опухоли со стороны перифокальной зоны как надклеточной системы.

Выводы

1. В ткани опухоли молочной железы вне зависимости от варианта ее роста свободнорадикальные процессы репрессированы: снижен уровень содержания продуктов перекисного окисления липидов — МДА, нарушена работа каскада антиокислительных ферментов, повышена способность мембран ткани опухоли к окислению за счет неравномерного снижения уровня витаминов А и Е.

2. В перифокальной зоне опухоли независимо от варианта роста увеличена активность СОД, снижен уровень витаминов А и Е, повышен уровень общих сульфгидрильных групп. В перифокальной зоне синхронной опухоли уменьшено содержание МДА.

3. При метасинхронном РМЖ коэффициент соотношения активности каталазы в ткани опухоли и активности фермента в ткани ее перифокальной зоны составил $1,0 \pm 0,2$, а при одиночном раке молочной железы — $0,5 \pm 0,04$. При коэффициенте соотношения активности каталазы в ткани одиночной опухоли и активности фермента в ткани ее перифокальной зоны $1,0 \pm 0,2$ возможно прогнозирование развития метасинхронного РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Князева М.В., Павлова Т.Д., Карташов С.М. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная система — связь с метаболической активностью опухоли и прогнозом течения рака яичников. Экспер онкол 2000;22 (Прилож):280.
2. Касьяненко В.Н. Индивидуальный подход в лечении рака ободочной кишки. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ростов н/Д; 2002.
3. Барабой В.А., Зинченко В.А. Вторичная радиорезистентность опухолевых клеток и пути ее преодоления. Журн АМН Украины 1999;(3):453—69.
4. Короткина Р.Н., Мацкевич Г.Н., Панова Н.В. и др. Исследование ферментов обмена глутатиона в злокачественных новообразованиях легких и вилочковой железы. Рос онкол журн 1999;(2):21—4.
5. Agostinelli E., Calcabrini A., Mandovi B. et al. Differential cytotoxic effect of spermine enzymatic oxidation products on wild and drug-resistant human colon carcinoma cell lines : Abstr. 6th Int. Conf. Anticancer Res., Kallithea, Oct. 21—25, 1998. Anticancer Res 1998;(6c):4826—7.
6. Frommel T.O., Zarling E.J. Chronic inflammation and cancer. Potential role of Bcl-2 gene family members as regulators of cellular antioxidant status. Med Hypotheses 1999;(1):27—30.
7. Bianchi M.S., Bianchi N.O., Bolzan A.D. Superoxide dismutase activity and superoxide dismutase - I gene methylation in normal and tumoral human breast tissues. Cancer Genet Cytogenet 1992;(1):26—9.
8. Offerdinger M., Schneider S.M., Huber H., Grunt T.W. Retinoids control the expression of c-erbB receptors in breast cancer cells. Biochem Biophys Res Commun 1998;(3):907—13.
9. Mira-y-Lopes Rafael et al. Retinol conversion to retinoic acid is impaired in breast cancer cell lines relative to normal cells. J Cell Physiol 2000;(2):302—9.
10. Holmes W.F., Dawson M.I., Soprano D.R., Soprano K.J. Induction of apoptosis in ovarian carcinoma cells by retinoic acid receptors. J Cell Physiol 2000;(1):61—7.
11. Kazue S. et al. Induction of apoptosis by cooperative action of vitamins C and E. Anticancer Res 1998;(6a):4371—6.
12. Саприн А.Н., Калинина Е.В. Окислительный стресс и его роль в механизмах апоптоза и развития патологических процессов. Успехи биологической химии 1999;39: 289—326.
13. Clement M.V., Ramalingam I.K., Hirpara J.L., Pervaiz S. Superoxide anion regulates tumor cell response to apoptosis triggered by anticancer agents. Abstr. Int. Conf. «Life and Death Cell», Fribourg, 17—18 Sept. 1998. Anticancer Res 1998;(6a):4523.
14. Шварцбут П.М. Хроническое воспаление повышает риск развития эпителиальных новообразований, индуцируя предраковое микроокружение: анализ механизмов дисрегуляции. Вопр онкол 2006;52(2):137—44.



Микроволновая радиотермометрия в медицине

Новости, выпуск № 3

Диагностический компьютеризированный 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 (глубинная температура) и инфракрасном (кожная температура) диапазонах. **РТМ-технология** в маммологии (**микроволновая маммография**) рекомендована для скрининга, дифференциальной диагностики при возрастных состояниях молочной железы и оценки эффективности проводимого лечения доброкачественных заболеваний.

Микроволновая маммография включена в программу подготовки специалистов-маммологов

В начале 2008 г. в РМАПО введена новая «Типовая программа дополнительного профессионального образования врачей-маммологов», в которую вошли последние достижения высокотехнологичной медицины.

В курс тематического усовершенствования «Диагностика и лечение заболеваний молочных желез» включен раздел, посвященный тепловым методам диагностики. В нем предусмотрено изучение следующих вопросов: радиотермометрия молочных желез (микроволновая маммография), показания к применению, методика проведения РТМ-обследования, клиническая оценка результатов, принцип действия современных радиотермографов.



Международная ассоциация микроволновой радиотермометрии

В интернете открыт сайт Международной медицинской ассоциации микроволновой радиотермометрии, объединяющей ученых, инженеров и врачей. Задачей ассоциации является внедрение РТМ-технологии в мировую медицинскую практику, в том числе создание единого информационного пространства для специалистов, работающих в этой области. Партнерами ассоциации стали научные, производственные и медицинские организации, занимающиеся разработкой, испытанием и продвижением технологии микроволновой радиотермометрии.

Микроволновая радиотермометрия в медицине
www.radiometry.ru

Приоритет российской науки

В городе Phoenix, США, на конференции Physiology and Pharmacology of Temperature Regulation по проблемам терморегуляции в организме человека обсуждались перспективы развития неинвазивных методов измерения температуры биообъектов.

Представители российской научной школы (Сергей Веснин и Александр Горбач) продемонстрировали метод пассивной микроволновой радиотермометрии, основанный на измерении и анализе собственного электромагнитного излучения внутренних тканей, мощность которого пропорциональна глубинной температуре. В отличие от других показанных на конференции результатов научных исследований и опытных образцов, российская разработка – Радиотермометр диагностический компьютеризированный РТМ-01-РЭС уже сегодня представлена на рынке медицинского оборудования и нашла свое применение в медицинской практике.

РТМ-диагностика молочных желез (микроволновая маммография)

С 12 по 16 ноября 2007 г. в Москве проходила V Всероссийская научно-практическая конференция «Организационные, медицинские и технические аспекты клинической маммологии» совместно со школой по клинической маммологии. РТМ-технология на конференции была представлена докладами С.Г. Веснина: «Микроволновая маммография – состояние и перспективы» и «Скрининг методом микроволновой маммографии».

В материалах конференции представлены следующие работы, посвященные РТМ-диагностике.

«Опыт применения радиотермометрии в диагностике заболеваний щитовидной железы».
Баладин В.Е., Родионова В.А., Никитина Т.В. Самарский областной онкологический диспансер.

«Теоретические основы микроволновой радиотермометрии».

Веснин С.Г. Всероссийский НИИ радиотехники.

«Применение радиотермометрии для оценки пролиферативной активности опухолевых и предопухолевых заболеваний молочных желез».

Липаткин А.Г., Сухомолова Т.И. Санаторно-курортный комплекс «ДиЛуч».

«Радиотермометрия молочных желез».

Рожкова Н.И., Смирнова Н.Л., Назаров А.А. Российский научный центр рентгенорадиологии.

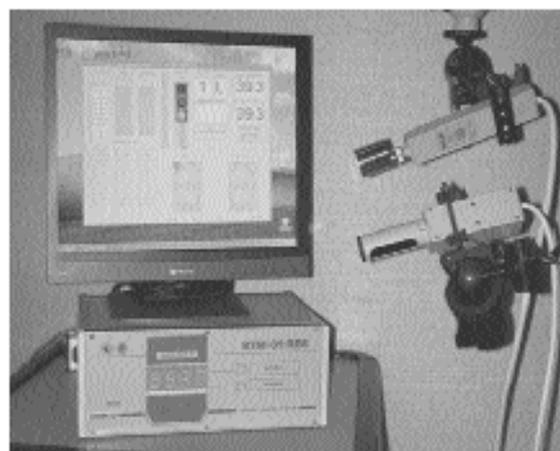
«Место РТМ-исследования в диагностике заболеваний молочных желез».

Шаговицкая О.В., Башкирова Г.А. Ижевский маммологический центр.

«Глубинная радиотермометрия в диагностике воспалительных заболеваний органов малого таза».

Ханжурова А.З., Леонова Г.И., Лашинкин А.А. Бурденко М.В. Кафедра акушерства и гинекологии РГМУ.

Диагностический радиометр РТМ-01-РЭС



Новые документы

- ◆ Сертификат об утверждении типа средств измерений РТМ-01-РЭС RU.C39.010A.30565 от 5 марта 2008 г.
- ◆ Методика поверки РТМ-01-РЭС ДКП.942232.001 от 12 ноября 2007 г.

Экспертная система ES 4.0 в программе «РТМ-диагностика 1.69»

С января 2008 г. диагностический микроволновой радиотермометр РТМ-01-РЭС комплектуется программой «РТМ-диагностика 1.69».

В ее состав входит экспертная система ES 4.0, которая, основываясь на результатах измерения внутренней и кожной температур, формирует «обобщенный показатель тепловой активности», характеризующий выраженность тепловых изменений в молочной железе и риск малигнизации.

Экспертная система сравнивает результаты проведенных исследований с гистологически верифицированными данными, полученными во время клинических испытаний, и делает заключение, насколько показатели обследуемого пациента близки к «группе риска».

Отличительной особенностью данной версии экспертной системы является расчет уровня тепловой активности для квадрантов, границ квадрантов и области арсола. Таким образом, программа не только информирует врача о наличии патологии в молочной железе, но и показывает, какие области, с точки зрения экспертной системы, требуют наиболее пристального внимания.



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

ФИТОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДИФФУЗНОЙ МАСТОПАТИИ

В.П. Летягин, И.В. Высоцкая, Е.А. Ким

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Мастопатия (классическое название — «дисгормональная дисплазия», по классификации ВОЗ) — одно из самых распространенных заболеваний. По данным литературы, заболеваемость мастопатией среди женского населения составляет до 63%, а в группе женщин с гинекологической патологией — до 95%.

К причинам развития дисгормональной дисплазии большинство авторов относят:

- стресс;
- нарушения женской репродуктивной системы;
- гормональный дисбаланс.

Одним из факторов риска считают также наследственность. Так, риск заболеть мастопатией более чем в 11 раз возрастает у женщин, кровные родственники которых страдают патологией молочных желез.

Диагноз «мастопатия» обычно складывается из анамнестических данных, анализа жалоб пациентки, результатов пальпаторного осмотра, подтвержденных ультразвуковым исследованием (УЗИ) и маммографией.

У молодых менструирующих женщин осмотр проводится в I фазе (7—10-й день) менструального цикла. Лабораторные исследования выполняют в это же время.

Клинические проявления фиброзно-кистозной болезни многообразны и зависят от формы, длительности заболевания, предшествующей терапии и т.д. Наиболее часто женщина страдает от болевых ощущений в молочных же-

лезях, иногда сопровождающихся пальпируемыми зонами уплотнений, выделениями из сосков или гиперплазированными аксиллярными лимфоузлами.

Многообразие клинико-морфологических проявлений во многом определяет вариабельность лечебных подходов. Однако следует отметить, что терапевтические мероприятия должны основываться на нескольких принципиально важных положениях.

- Необходимо установление этиологических и патогенетических факторов, гормонально-метаболического статуса пациентки.
- В комплексном лечении особое место нужно отводить решению конфликтных ситуаций.
- Лечение должно быть длительным и непрерывным, заканчивают его в связи с исчезновением субъективных жалоб и нормализацией объективных показателей (данные УЗИ, маммографии).

Одним из самых эффективных способов коррекции изменений при мастопатии, не осложненной гормональными нарушениями, является фитотерапия. Лекарственные травы благотворно влияют не только на процессы, происходящие в молочных железах, но и корректируют патологические изменения других органов и систем, сопутствующих дисгормональной дисплазии.

Ниже мы приводим наиболее широко используемые лекарственные растения с указанием их основных эффектов.

Лекарственные растения, сырье и препараты из них

Торговое название	Фармакологическое действие	Форма выпуска	Номер
Женьшень настойка	Адаптогенное средство растительного происхождения	Настойка (флаконы темного стекла) 50 мл	67/554/134
Лимонника плодов настойка	Адаптогенное, стимулирующее центральную нервную систему	Настойка (флаконы) 50 мл	73/461/16
Элеутерококка экстракт жидкий	Общетонизирующее, адаптогенное	Экстракт жидкий для приема внутрь (флаконы темного стекла) 50 мл	74/331/72
Череды травы брикеты	Диуретическое, противовоспалительное, противоаллергическое, антисептическое	Сырье — брикеты круглые (упаковка ячеиковая контурная) 7 г; сырье — брикеты плиточные (бандероли) 75 г	73/4461/4
Душицы травы брикеты	Диуретическое, спазмолитическое, желчегонное, отхаркивающее, ускоряющее моторику желудочно-кишечного тракта	Сырье — брикеты круглые (упаковка ячеиковая контурная) 8 г; сырье — брикеты плиточные (бандероли) 75 г	74/762/1
Малины плод	Противорвотное, противовоспалительное, анальгетическое, жаропонижающее, гиполлипидемическое	Сырье измельченное (пачки картонные)	71/609/22

Продолжение таблицы

Торговое название	Фармакологическое действие	Форма выпуска	Номер
Зверобоя травы брикет	Противовоспалительное местное, вяжущее, антибактериальное	Сырье — брикеты круглые (упаковка ячеиковая контурная) 8 г; сырье — брикеты плиточные (бандероли) 75 г	74/762/2
Календулы цветков брикет круглый	Желчегонное, антисептическое, противовоспалительное местное, седативное, спазмолитическое	Сырье — брикеты круглые (упаковка ячеиковая контурная) 8 г	89/85/4
Бессмертника песчаного цветки резано-прессованные	Желчегонное, противовоспалительное, холекинетическое, холеретическое	Сырье — брикеты	79/1041/10
Спорынья	Альфа-адреноблокирующее, утеротонизирующее, спазмомиметическое, седативное	Сырье	71/946/37
Ромашки цветков брикеты круглые	Антисептическое, противовоспалительное местное, спазмолитическое	Сырье — брикеты круглые (упаковка ячеиковая контурная) 7 г	84/1394/6
Крушины кора	Слабительное, местно-раздражающее	Сырье измельченное (пакеты бумажные) 50, 75, 100 г	70/730/28
Кукурузы столбики с рыльцами резано-прессованные	Желчегонное, гемостатическое, выводящее мелкие камни почек	Сырье измельченное (пачки бумажные) 100 г	79/1041/8
Шиповника плоды	Регенерацию стимулирующее, витаминное, метаболическое, адаптогенное, общестимулирующее	Сырье (пачки бумажные, картонные) 50, 75, 100 г	71/609/29
Мяты перечной листа брикет круглый	Спазмолитическое, противорвотное, местно-раздражающее, седативное, желчегонное	Сырье — брикеты круглые (упаковка ячеиковая контурная) 0,5; 8 г	84/1394/3
Валерианы корневища с корнями брикет круглый	Седативное, спазмолитическое	Сырье — брикеты круглые (упаковка ячеиковая контурная) 0,5; 7,5 г	74/762/4
Тысячелистника травы брикет круглый	Гемостатическое, противовоспалительное	Сырье — брикеты круглые (упаковка ячеиковая контурная) 0,5; 7 г	84/1394/5
Хвоща полевого травы брикет	Диуретическое	Сырье — брикеты круглые (упаковка ячеиковая контурная) 7 г; сырье — брикеты плиточные (бандероли) 70 г	76/1103/4
Можжевельника плоды	Диуретическое, противомикробное, отхаркивающее, желчегонное, сокогонное, повышающее тонус кишечника	Сырье (пачки картонные) 50, 100 г	71/609/23
Подорожника большого листа брикет	Противовоспалительное, регенерацию стимулирующее, отхаркивающее, сокогонное	Сырье — брикеты круглые (упаковка ячеиковая контурная) 7,5 г; сырье — брикеты плиточные (бандероли) 75 г	76/1103/3
Шалфея листья	Противовоспалительное местное, вяжущее	Сырье (пачки картонные) 50 г	71/145/64
Крапивы листьев брикет	Гемостатическое, гемопоэтическое, вазоконстрикторное, регенерацию стимулирующее, С-, К- витаминное, улучшающее питание волос, гиполипидемическое, желчегонное, противовоспалительное, утеротоническое, спазмомиметическое	Сырье — брикеты круглые (упаковка ячеиковая контурная) 7,5; 8 г; сырье — брикеты плиточные (бандероли) 75 г	76/393/1
Полыни горькой травы брикет круглый	Повышающее аппетит, сокогонное, желчегонное	Сырье — брикеты круглые (упаковка ячеиковая контурная) 8 г	91/194/9
Золототысячника трава	Повышающее аппетит, сокогонное, ускоряющее моторику желудочно-кишечного тракта, слабительное, противогельминтное	Сырье измельченное (пакеты бумажные) 100 г	72/736/1/9
Мастодион	Пролактина секрецию ингибирующее, дофаминиметическое, средство лечения мастопатии, средство лечения предменструального синдрома	Капли оральные. Таблетки	005327

Ф а р м а к о т е р а п и я

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что своевременная коррекция изменений в ткани молочных желез, наблюдаемых при мастопатии,

весьма вероятно позволит избежать увеличения группы риска заболеваемости раком молочной железы.

phytoneering

Раскрывая силу растений

Нежная забота о Вашей груди

Мастодинон®

РАСТИТЕЛЬНЫЙ НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ

- Лечение мастодинии, мастопатии и предменструального синдрома
- Хорошая переносимость
- Простота и удобство в применении



BIONORICA®

The phytoneering company

ООО «Бионорика», Россия

<http://www.bionorica.ru>



ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.И. Рожкова, Е.В. Меских, Л.М. Бурдина, В.П. Сметник, И.И. Бурдина

*ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава; Диагностический центр
«Клиника женского здоровья»; ФГУ НЦГАиП Росмедтехнологий, Москва*

Профилактикой рака молочной железы является лечение доброкачественных заболеваний.

Диффузные доброкачественные заболевания молочных желез (мастопатии) относят к наиболее распространенным у женщин репродуктивного возраста и различают по клиническим, морфологическим и этиологическим признакам.

По классификации ВОЗ мастопатия определяется как фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы. Частота встречаемости этого заболевания колеблется от 50 до 60%.

Симптоматика весьма разнообразна. Прежде всего это боли в молочных железах, чувство распирания, увеличение объема, повышение плотности и неоднородности структур молочных желез, чаще проявляющиеся во II фазе менструального цикла. Эти симптомы могут сочетаться с наличием уплотнений и узловых образований, различного рода выделениями из сосков, раздражительностью, повышенной неадекватной нервной возбудимостью, чувством страха.

Степень выраженности клинических проявлений варьирует от незначительного предменструального напряжения до резко выраженного болевого синдрома, сопровождающегося увеличением объема и плотности желез с формированием узловых пролифератов и кист.

Мастопатии представляют собой группу гетерогенных заболеваний, имеющих сложную клиническую, рентгенологическую и гистологическую картину, что крайне затрудняет не только диагностику, но и терминологическое обозначение диффузных процессов.

Эти обстоятельства нередко приводят к тому, что в широкой клинической практике всевозможные формы мастозов (банальную масталгию, нарушения развития и функции желез, развитую железистую ткань молодых женщин, болезненные проявления, связанные с остеохондрозом, миозитом, плекситом и др.) причисляют к фиброзно-кистозной болезни. Отсутствие представлений об основных этиологических аспектах тех или иных изменений молочных желез, необъективная диагностика приводят к неадекватному терапевтическому ведению больных. По этой причине мастопатии считают не только наиболее распространен-

ными заболеваниями, но и трудно поддающимися лечению.

Согласно современным концепциям молочные железы находятся под многофакторным гормональным влиянием. Основные регулирующие гормоны — гормоны гипофиза, половые стероидные гормоны, гормоны щитовидной, поджелудочной железы, надпочечников и др.

Наиболее часто фиброзно-кистозная болезнь проявляется у больных с нейроэндокринными заболеваниями, особенно гинекологическими. Нарушения менструальной функции: нерегулярный менструальный цикл, дисфункциональные маточные кровотечения, недостаточность лютеиновой фазы, ановуляция — обычно сопровождаются болями в молочных железах и уплотнением их тканей. Это связано с тем, что молочная железа, как и матка, является органом-мишенью для половых стероидных гормонов.

Большую роль в развитии и становлении молочных желез играет пролактин, который совместно с эстрогенами и прогестероном контролирует весь процесс маммогенеза. Значение пролактина в развитии и функционировании молочных желез столь велико, что его нередко называют маммогенным гормоном. Пролактин, участвуя в процессе маммогенеза, обеспечивает рост эпителиальных клеток, совместно с яичниковыми гормонами (эстрогенами и прогестероном) активизирует процессы физиологической пролиферации тканей молочных желез, способствует дифференцировке тканей желез во время беременности. В послеродовом периоде он стимулирует лактацию, активизирует синтез углеводов, протеинов и липидов молока. Вне беременности пролактин совместно с прогестероном потенцирует рост эпителиальных клеток молочных желез. При повышении уровня секреции пролактин увеличивает уровень и активность эстрогеновых рецепторов, способствующих развитию пролиферативных процессов в тканях молочных желез.

Таким образом, основной принцип предупреждения развития заболеваний заключается в применении иммунокорректирующей терапии в комплексе с природными средствами и с направленным антиоксидантным действием, в котором главную роль играют токотриенолы, каротиноиды (ликопен), витамины, стабилизирующие гормо-



нальный профиль и обмен, микроэлементы (селен, йод и др.), участвующие во всех жизненных процессах. Эти средства можно включать в метаболическую диету (функциональную, полноценную, сбалансированную).

При ряде заболеваний целесообразно применение препаратов-конкурентов, характеризующихся эстрогенрецепторным действием (соевые изофлавоноиды, компоненты красного клевера, масло примулы вечерней и пр.), проявляющимся эстрогенной или антиэстрогенной активностью в зависимости от количества рецепторов в тканях молочной железы и гениталий.

Для сохранения психоэмоциональной устойчивости показаны фитопрепараты с седативным или стимулирующим эффектом в зависимости от типа темперамента женщины и особенностей условий ее проживания и производственной деятельности. Их антидепрессивные свойства создают условия психологического комфорта. Рекомендуются и различные виды арттерапии, получающие широкое распространение в настоящее время.

Цели психологической помощи:

- выработка индивидуального подхода к пациенткам на диагностическом, лечебном и реабилитационном этапах;
- создание благоприятного психологического климата;
- предотвращение ятрогений;
- реализация психологической поддержки пациентки на всех этапах работы;
- проведение (при необходимости) реконструктивной психотерапии, направленной на расширение возможностей психологической адаптации.

Как на профилактику заболеваний, так и на процесс восстановительного лечения положительное влияние оказывают такие санаторно-курортные факторы, как климато-ландшафтотерапия, лечение минеральными водами, индифферентными изотермическими ваннами, а также лечебная физкультура (ЛФК) в сочетании с диетотерапией, способствующие улучшению общего состояния больной, купированию метаболического синдрома и лечению сопутствующих заболеваний.

Одним из патогенетических эффективных средств терапии предменструального синдрома и фиброзно-кистозной болезни является препарат **мастодинон**.

Основной компонент препарата — витекс священный (*Agnus castus*) — прутняк. Упоминание о клиническом применении прутняка встречается в IV в. до н.э. у Гиппократов, который успешно использовал его для лечения воспалительных гинекологических заболеваний, маточных кровотечений, аменореи, уменьшения лактации.

Мастодинон способствует снижению уровня пролактина посредством допаминергического действия на лактотрофные клетки гипофиза. В результате устраняется дисбаланс между эстрогенами и прогестероном за счет улучшения функции желтых тел, нормализуется менструальная функция, восстанавливается овуляция. Реализация этих механизмов приводит к устранению предменструальных болей в молочных железах, снижению объема молозивных выделений из сосков и последующему их исчезновению. Препарат позитивно воздействует на эмоциональный компонент предменструального синдрома: снижает чувство волнения, раздражительность, мигрень.

Мастодинон назначают по 30 капель (или 1 таблетке) 2 раза в день в течение 3 мес без перерыва, независимо от менструального цикла. При выраженной галакторее препарат можно принимать до 3 раз в день на протяжении 6 мес.

При выраженных болевых проявлениях лечение должно быть регулярным и более длительным, с периодическим повтором курса приема препарата.

Побочные явления крайне редки, встречаются в случае непереносимости какого-либо ингредиента препарата.

При мастодии без выраженных органических изменений молочных желез устранение болевого синдрома отмечено у 78—80% больных.

У пациенток с умеренно выраженной формой фиброзно-кистозной болезни эффективность препарата составляет 72%. При выраженной форме мастопатии позитивный результат достигается у более 50% больных.

Мастодинон хорошо сочетается с другими препаратами, направленными на снижение пролиферативной активности доброкачественных процессов.

Положительный эффект дает и использование мастодиона для лечения галактореи, не связанной с органическими нарушениями гипофиза, заболеванием щитовидной железы и внутрипротоковыми образованиями. При регулярном и длительном приеме препарата (3 мес и более) уменьшение объема выделений зарегистрировано в 45% случаев, прекращение сецернции — в 20%.

Мастодинон не предназначен для лечения внутрипротоковых образований, клинически проявляющихся в наличии кровянистых, бурых, янтарных, розовых, коричневатых выделений из сосков (самопроизвольных или при надавливании). До назначения лечения необходимо провести цитологический анализ отделяемого из сосков.

На фоне лечения диффузной патологии молочных желез мастодином обычно нормализуется и менструальная функция: восстанавливаются регулярность и объем циклических кровотече-

ний, исчезают боли и напряжение в низу живота.

Терапевтические возможности мастодинона позволяют рекомендовать его и пациенткам после искусственного прерывания беременности. Основанием для такой рекомендации служит тот факт, что физиологическая пролиферация тканей молочных желез, развивающаяся с самых первых этапов беременности, после искусственного ее прерывания подвергается обратному развитию. Однако нередко (при частых абортах или абортах на относительно больших сроках беременности) эти процессы принимают извращенный характер, в результате в молочных железах развиваются различного рода пролиферативные изменения как диффузного, так и узлового характера.

Профилактическое использование мастодинона у женщин, перенесших искусственное прерывание беременности, снижает пролиферативную активность тканей желез и нивелирует возможные негативные последствия. В связи с этим препарат можно рассматривать не только как лечебный препарат, но и в качестве надежного профилактического средства в отношении развития мастопатии.

Комплексное воздействие мастодинона на органы репродуктивной системы устраняет гормональный дисбаланс и нормализует их функционирование. Эти возможности позволяют использовать его в качестве первого средства лечения бесплодия.

Другое лекарственное средство, основанное на использовании прутняка, — **циклодинон** (агнукастон) — в отличие от мастодинона представляет собой монопрепарат из экстракта прутняка (*Agnus Castus*) без добавления других компонентов. В циклодиноне концентрация прутняка выше, чем в мастодиноне.

Препарат способствует нормализации уровня пролактина и приводит к обратному развитию патологических процессов.

Вследствие повышенной концентрации пролактина нередко происходит изменение секреции гонадотропинов, что вызывает нарушение созревания фолликуллов и овуляции. На этом фоне возникает дисбаланс между эстрадиолом и прогестероном, который приводит к нарушениям менструальной функции и развитию мастодии и мастопатии.

Циклодинон оказывает нормализующее действие на уровень половых гормонов, способствует устранению нарушений менструальной функции, связанных с недостаточностью II фазы менструального цикла, устраняет боли в низу живота, купирует предменструальный синдром, мастодию.

Эффективность применения циклодинона для коррекции состояния молочных желез выше, чем таковая у мастодинона.

Прием препарата производится ежедневно на протяжении нескольких месяцев по 40 капель 1 раз в день, без перерыва.

Непереносимость препарата встречается крайне редко.

Болевые ощущения в молочных железах, дискомфорт, диффузное уплотнение тканей, выделения из сосков у многих пациенток вызывают чувство страха, настороженность, бессонницу, которые усиливаются в предменструальный период. Такие явления особенно характерны для женщин, в семьях которых имели место онкологические заболевания молочных желез. Сам факт психологического напряжения индуцирует развитие болевых ощущений. Нередко произведенное обследование молочных желез, не обнаружившее причин для серьезного беспокойства, автоматически снимает не только стресс, но и спровоцированные им негативные ощущения в молочных железах.

Для лечения легких и умеренно выраженных депрессивных расстройств, которые обычно наблюдаются у женщин, страдающих предменструальным синдромом, успешно применяют **гелариум**.

Основой препарата является экстракт зверобоя. Рекомендуемый режим приема гелариума — 1 драже 3 раза в день, курс лечения — не менее 3—6 нед. Длительный прием препарата (свыше 3 мес) возможен только после консультации с врачом.

Показания к применению: чувство страха, депрессивные состояния, возбуждение, нервное беспокойство.

Клиническая эффективность заключается в повышении настроения, нормализации работоспособности, повышении психической и эмоциональной устойчивости, нормализации сна, аппетита. Седативное действие отсутствует.

При использовании препарата в течение не продолжительного времени побочные эффекты встречаются редко, степень их выраженности значительно ниже по сравнению с традиционными антидепрессантами.

У женщин пре- и постменопаузального возраста соматическое состояние нередко ухудшается в связи с появлением вегетососудистых нарушений (приливы, чувство жара, раздражительность, потливость, неадекватная нервная возбудимость, страх). Нередко им сопутствуют урогенитальные расстройства, активное развитие атеросклероза, остеопороза, дряблость кожи, дискомфорт в молочных железах, нарушения сердечно-сосудистой системы и др. В таких ситуациях плохое самочувствие сопровождается неуверенностью в себе, депрессией, снижением работоспособности. Данный симптомокомплекс обозначают как климактерический синдром. Климактерические нарушения начинают проявляться в возрасте 45—50 лет, нередко они достигают большой степени выра-

ИНДИНОЛ®

Индол-3-карбинол



- **Блокирует все пути стимуляции патологической клеточной пролиферации¹**
- **Нормализует метаболизм эстрогенов²**
- **Является безопасным средством негормонального происхождения**

¹ Bradlow HL, Sepkovic DW, Telang NT, Osborne MP. Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1999, 889, 204-213

² Clemons M, Goss P. Estrogen and risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344 (4), 276-283

Телефон горячей линии 8 (495) 721 20 58

**Закрытое акционерное общество
«МираксФарма»**

121059 Москва, ул. Брянская, д. 5
Тел/факс: 8 (495) 721 20 58

www.mirax-pharma.ru
www.indinol.ru

E-mail: ph-m@mirax-pharma.ru

женности, сопровождаются угнетением нервной системы.

В основе развития климактерических расстройств — угнетение функции яичников, нарушение гормонального баланса за счет повышения лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов на фоне резкого снижения продукции эстрогенов.

Следовательно, патогенетическая коррекция должна основываться на подавлении ЛГ с помощью заместительной гормонотерапии эстрогенами или препаратами, обладающими эстрогеноподобными свойствами.

Для этих целей с успехом используется фитотерапевтический препарат **климадинон** (фирма «Бионорика»). Препарат представляет собой эстрогенорецепторный модулятор, оказывающий эстрогеноподобное действие за счет связывания с эстрогеновыми рецепторами яичников, костной системы, центральной нервной системы (ЦНС) и других органов.

Основной компонент климадинона — экстракт корневища цимицифуги, обладающий допаминергическим действием, способностью стимулировать экспрессию эстрогеновых рецепторов в ЦНС, подавлять избыточную секрецию ЛГ.

Климадинон устраняет комплекс вегетативных расстройств, способствует восстановлению костных структур, эпителия влагалища, не имеет механизмов, стимулирующих развитие онкопатологии.

Климадинон несколько уступает по лечебной результативности гормональной терапии в коррекции вегетососудистых расстройств. Вместе с тем высокая эффективность препарата, его хорошая переносимость, отсутствие пролиферативного действия на матку и молочные железы дают полное основание рассматривать и широко использовать его в качестве альтернативного терапевтического средства при климактерических расстройствах. В отличие от заместительной гормонотерапии побочного действия (мастодиния, маточные кровотечения, желудочно-кишечные расстройства, увеличение веса, головные боли и др.) не выявлено.

Принимают препарат по 30 капель 2 раза в день на протяжении 6 мес.

Фемигландин GLA+E — природный комплексный препарат, в состав которого входят масло вечерней примулы (энотеры) холодного прессования (99,2%) и альфа-токоферол (0,8%), содержится в натуральных капсулах, изготовленных по новейшей технологии на основе бурых морских водорослей. Основное действующее вещество — гамма-линоленовая полиненасыщенная жирная кислота, присутствующая в составе масла энотеры. Биологическое действие: мембрано- и ангио-

протекторное, антиатеросклеротическое, регулирующее функции половых желез и надпочечников, нормализующее реологические свойства крови, иммуномоделирующее, противовоспалительное, обезболивающее, рано- и язвозаживляющее, улучшающее метаболизм мозга, седативное, дерматотропное. Основные эффекты: купирует масталгию и проявления предменструального синдрома, позитивно влияет на течение мастопатии. Дозировка: по 2 капсулы 2 раза в день в течение 3 мес.

Фемивелл — препарат, созданный для женщин, содержит изофлавоноиды сои, экстракт красного клевера и витамин Е. Изофлавоноиды, выделенные из сои, представлены целым рядом соединений: даидзин, даидзеин, глицитин, глицитеин, генистрин, генистеин и др., которые обладают гормоноподобным действием, избирательно проявляя как эстрогенную, так и антиэстрогенную активность в зависимости от количества содержащихся в крови женщины собственных эстрогенов. Изофлавоноиды способствуют повышению продолжительности фолликулярной фазы, замедляя достижение прогестерон-пика. Показаны при недоразвитии молочных желез, в мено- и постменопаузе для лечения климактерического синдрома, при дисфункции яичников, для лечения и профилактики остеопороза, при дисгормональных нарушениях, для профилактики онкологических заболеваний молочной железы. Витамин Е как сильный антиоксидант предохраняет клетки от повреждающего действия свободных перекисных радикалов, используется для профилактики онкологических заболеваний. Применяют по 1 таблетке в день в течение 2 мес.

Индинол — антипролиферативный препарат природного происхождения, содержит высокоочищенный индол-3-карбинол, действует патогенетически, блокирует все пути патологической пролиферации: гормонозависимый и гормоннезависимый. Индинолу свойственна выраженная антиэстрогенная активность, он нормализует метаболизм эстрадиола и ингибирует синтез 16- α -гидроксиэстрогена, обладающего канцерогенным свойством. Также препарат ингибирует образование эстрогеновых рецепторов, снижая их число на тканях-мишенях и тем самым подавляя рост эстрогенозависимых и эстрогенонезависимых доброкачественных опухолей женской репродуктивной системы. Назначение: по 2 капсулы (200 мг) 2 раза в день в течение 6 мес.

Мультифакторность патогенеза заболевания не позволяет выработать единого стандарта лечения мастопатии. С учетом этого терапия должна быть патогенетической индивидуализированной в зависимости от возраста женщины, характера менструального цикла (овуляторного или анову-



ляторного), функции яичников, сопутствующих гинекологических заболеваний (эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия, поликистоз яичников), а также от психоэмоционального статуса и гиповитаминоза.

При лечении молодых женщин следует оценивать полноценность функции желтого тела. Гипофункция желтого тела проявляется недостаточностью лютеиновой фазы цикла с нарушением соотношения уровней гормонов в пользу относительной гиперэстрогении во II фазе цикла. Важно учитывать наличие возможной гиперпролактинемии (32,1%), гипофункции щитовидной железы (9—12%).

В связи с этим для лечения мастопатий нередко используют гормональные препараты.

При сочетании гипофункции желтого тела и мастопатии особого внимания заслуживает местное трансдермальное применение гестагена — 1% **геля прожестожель**. Прогестерон, активное вещество препарата, является гормоном желтого тела; при нанесении на кожу не всасывается в кровоток молочной железы; достигает органа-мишени без метаболизма в печени. Абсорбция прогестерона при нахождении на коже составляет 10% дозы. В тканях молочной железы прогестерон уменьшает проницаемость капилляров и интенсивность циклического отека соединительнотканной стромы, предотвращает пролиферацию и митотическую активность эпителия протоков. Одну дозу (2,5 г) геля наносят на кожу каждой молочной железы до полного впитывания 2 раза в сутки (во II фазе цикла, в дни менструации). Курс лечения составляет от 3 до 6 мес.

При мастопатии и функциональной циклической гиперпролактинемии показано лечение агонистами дофамина: **бромокриптин (парлодел)** в непрерывном или циклическом режиме по 1,25—2,5 мг/сут в течение 5—6 циклов, начиная с низких доз. Бромокриптин — производное алкалоида спорыньи — является стимулятором центральных и периферических допаминовых D₂-рецепторов, уменьшает секрецию пролактина, соматотропного гормона, не влияя на нормальные уровни других гормонов гипофиза. Препарат способствует нормализации менструальной функции, уменьшает размеры и количество кист в молочной железе (за счет устранения дисбаланса между прогестероном и эстрогенами).

Каберголин (достинекс) — синтетическое производное эргомина с селективным пролонгированным действием на дофаминовые рецепторы лактотрофов. Механизм действия связан с прямой стимуляцией дофаминовых D₂-рецепторов лактотропных клеток гипофиза. В более высоких дозах, чем требуется для подавления секреции пролактина, вызывает центральный дофаминергический

эффект, обусловленный стимуляцией дофаминовых D₂-рецепторов. Снижение уровня пролактина в плазме отмечается через 3 ч после приема каберголина и сохраняется в течение 7—28 дней у пациентов с гиперпролактинемией. Ингибирующее влияние на секрецию пролактина является дозозависимым как в отношении выраженности, так и длительности терапии. Каберголин обладает строго избирательным действием и, следовательно, не оказывает влияния на базальную секрецию других гормонов гипофиза. Подбор дозы каберголина должен быть индивидуальным. Препарат назначают в дозе 0,5 мг/нед в 1 или 2 приема (по 1/2 таблетки, например, в понедельник и четверг), повышение недельной дозы следует проводить постепенно — на 0,5 мг с интервалом в 1 мес до достижения оптимального терапевтического эффекта. Средняя терапевтическая доза составляет 1 мг/нед, но может колебаться в диапазоне от 0,25 до 2 мг/нед. Из побочных эффектов отмечают снижение артериального давления, головокружение, тошноту, рвоту, головную боль.

При повышении уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и гиперпролактинемии показано лечение **L-тироксином** по 25—50 мг/сут в течение 3—6 мес с регулярным контролем содержания ТТГ.

При мастопатии (масталгии) в сочетании с тяжелым генитальным эндометриозом, сопровождающимся болевым синдромом и/или меноррагиями, рекомендуется применение агонистов гонадотропин-рилизинггормона: **золадекс, бусерелин** и др. Эти препараты конкурентно связываются с рецепторами клеток передней доли гипофиза, вызывая кратковременное повышение уровня половых гормонов в плазме крови. Применение в терапевтических дозах в течение 12—14 дней приводит к полной блокаде гонадотропной функции гипофиза, ингибируя таким образом выделение ЛГ и ФСГ. Курс лечения — 3—6 мес. В результате лечения происходит подавление синтеза половых гормонов, что проявляется снижением концентрации эстрадиола в плазме крови до постклимактерических значений и развитием обратимой менопаузы. Из побочных эффектов возможны появление приливов, повышенной потливости, нарушения сна, деминерализации костей при приеме более 6 мес и др. Для коррекции возникшего эстрогенодефицита целесообразно назначение низких доз препаратов для заместительной гормонотерапии, например ливала — по 1,25 мг/сут.

Известна роль простагландинов в возникновении мастопатии, особенно предменструального отека молочных желез. Под влиянием избытка простагландинов изменяются просвет сосудов, проницаемость сосудистых стенок, нарушается гемодинамика и водно-солевое соотношение в тка-

ни железы. Отмечено, что уровень простагландина E₂ в крови больных с мастопатией в 7—8 раз выше, чем у здоровых женщин. В подобных случаях показаны препараты антипростагландинового действия: **диклофенак 50 мг/сут**, **ибупрофен** и другие нестероидные противовоспалительные средства.

При мастопатии на фоне изменения психоэмоционального статуса после стрессовых ситуаций целесообразно назначение седативных средств и/или **антидепрессантов, витаминов группы В, А, С, Е**, усиливающих терапевтическую активность, ослабляющих побочные эффекты, укрепляющих иммунитет.

Макси-Байкал — сбалансированный поливитаминный и полиэлементный комплекс с органическим йодом, обеспечивающий организм важнейшими витаминами (А, С, D, Е, группы В, фолиевой кислотой), минералами, микроэлементами (селен, цинк, марганец, хром). Действие нутрицевтика обусловлено эффективным сочетанием комплекса витаминов, микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности, улучшения обмена, предупреждения возникновения онкологиче-

ских заболеваний, уменьшения клинических проявлений мастопатии.

В целом эффективность вышеописанной терапии колеблется от 40 до 90%. Тем не менее гарантировать полный успех в течение длительного времени невозможно в связи с возрастными изменениями, вероятностью появления новых болезней и обострения уже имеющихся. Поэтому курс лечения может повторяться с учетом состояния молочных желез.

В данной статье указаны лишь основные позиции различных направлений терапевтического воздействия на состояние молочных желез: фитотерапия, лекарственное, гормональное и гомеопатическое лечение. Представлены наиболее часто используемые и лечебные препараты. Вместе с тем их применение оправдывает себя на практике, если они используются в комплексе и с учетом воздействия на организм факторов питания, особенностей экологического окружения, социальной среды, психоэмоционального состояния, оздоровительного влияния ЛФК и санаторно-курортного лечения.

Вместе против РАКА

Что должна знать каждая женщина

Рак молочной железы

В.П. Летагин
И.В. Высоцкая
Е.М. Погодина

Эта книга написана специально для вас. В ней мы постарались ответить на большинство вопросов, которые возникают у женщины уже при одном словосочетании: «рак молочной железы»

АБВ-пресс, Москва, 2008

И В Издательском доме «АБВ-пресс» вышла из печати книга проф. В.П. Летагина, проф. И.В. Высоцкой, Е.М. 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. **Стоимость — 200 руб. (с пересылкой — 230 руб.).** По вопросам приобретения книги через редакцию обращайтесь по телефону: **+7(495)252-96-19.**



КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СВЕТЛОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

М.Д. Ахмедова, В.В. Баринов, М.А. Шабанов, К.И. Жордания,
Л.И. Бокина, В.И. Пескова, И.В. Паниченко

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

CLINICAL CHARACTERISTICS OF OVARIAN CLEAR CELL CANCER

M.D. Akhmedova, V.V. Barinov, M.A. Shabanov, K.I. Zhordania, L.I. Bokina, V.I. Peskova, I.V. Panichenko
N.N. Blokhin Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The research has enrolled 96 patients with rare ovarian clear cell cancer treated at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center from 1978 to 2000. A necessity to divide patients into two groups has emerged after histopathological slide review. The first group included 71 patients with ovarian clear cell carcinoma (OCCC). Twenty five patients with mixed malignant epithelial ovarian tumor (ММЕОТ) with mandatory presence of clear cell component were included into the second group. Clinical particularities of clear cell ovarian cancer were studied. We performed a comparative study of clinical course of OCCC and ММЕОТ. Our data suggest that clear cell ovarian cancer has a number of typical clinical and biological particularities both in OCCC and ММЕОТ.

Введение

Рак яичников (РЯ) — одно из наиболее распространенных и неблагоприятно протекающих опухолевых заболеваний у женщин, лидирующих по числу смертных случаев среди новообразований женских половых органов. Злокачественные опухоли яичников составляют 35% в структуре онкологической заболеваемости женщин и стабильно занимают 3-е место после рака тела и шейки матки. Смертность от этого заболевания продолжает оставаться на 1-м месте [1, 2]. Среди смешанных злокачественных эпителиальных опухолей яичников (СЗЭОЯ) главенствующая роль принадлежит серозному раку. Одним из гистологических типов эпителиальных опухолей яичников является светлоклеточная аденокарцинома яичников (САЯ). Светлоклеточная аденокарцинома (синонимы: мезонефрома, мезонефроидный, мезонефральный, мезонефрогенный рак) — достаточно редкая опухоль, составляющая, по данным разных авторов, 2—6% всех новообразований яичников и 5—6% всех злокачественных эпителиальных опухолей яичников [3—5], характеризующаяся крайне агрессивным клиническим и биологическим течением. До настоящего времени злокачественные светлоклеточные опухоли яичников остаются одной из самых малоизученных морфологических форм РЯ.

Клиническая характеристика

Средний возраст больных в 1-й группе составил $52,2 \pm 1,2$ года, во 2-й — $54,4 \pm 1,8$ года. При анализе больных САЯ и СЗЭОЯ с учетом возраста выявлено, что наиболее часто эти заболевания встречаются в возрасте от 51 до 60 лет (данные, полученные в 1-й группе, достовер-

ны — $p < 0,005$). В результате проведенного исследования установлено, что онкологический наследственный анамнез более всего отягощен у больных со СЗЭОЯ (32% против 18,3%). У кровных родственников больных 1-й группы чаще всего возникали опухоли желудочно-кишечного тракта (8,4%). Однако у кровных родственников 2-й группы в одинаковом числе наблюдений диагностированы как рак генитального тракта (4,2%), так и рак молочной железы (4,2%).

При анализе распределения больных в зависимости от возраста наступления менархе оказалось, что среди больных с чистыми формами светлоклеточного РЯ преобладали женщины, у которых возраст наступления менархе составил 11—14 лет (66,2%). Во 2-й группе не было выявлено принципиальных отличий в этом аспекте. На момент диагностирования заболевания большинство больных в обеих группах находились в периоде менопаузы: 61,9% пациенток — в 1-й группе и 64% — во 2-й. Нарушения менструальной функции встречались достоверно чаще у больных СЗЭОЯ, чем среди больных САЯ (20 и 2,8% соответственно). При оценке генеративной функции больных САЯ и СЗЭОЯ оказалось, что у больных как 1-й, так и 2-й группы чаще всего наблюдалось 2—4 беременности (42,3 и 52% соответственно). Первичное и вторичное бесплодие с одинаковой частотой отмечали в обеих группах. Первичное бесплодие зафиксировано у 26,8% пациенток с САЯ и у 20% — со СЗЭОЯ, вторичное — у 25,4 и 20% соответственно.

Предполагается, что эндометриоз играет важную роль в патогенезе злокачественных

светлоклеточных новообразований яичников. Эта гипотеза основана на частом (до 54% случаев) выявлении сопутствующего эндометриоза у больных САЯ [4]. В нашем исследовании эндометриоз у пациенток с чистыми САЯ диагностирован так же часто, как и при смешанных опухолях (30,9 и 36% соответственно), что превышает частоту этой патологии при других гистологических типах злокачественных новообразований яичников (табл. 1).

Аналогичная тенденция выявлена нами при анализе частоты обнаружения миомы матки: 16 (22,5%) пациенток в 1-й группе и 13 (52%) — во 2-й. Аденомиоз выявлен у 5 (7,04%) больных

САЯ и у 3 (12%) пациенток с диагнозом СЗЭОЯ. Высокая частота патологии матки при злокачественных светлоклеточных новообразованиях яичников свидетельствует в пользу теории гормонозависимой природы происхождения этого типа опухолей. Заболевания молочной железы наблюдали в группе смешанных опухолей у 9 (36%) пациенток, среди больных чистыми формами САЯ — у 7 (9,9%). Заболевания щитовидной железы диагностировали в 4 раза чаще у больных смешанными опухолями яичников: у 3 (4,2%) пациенток в 1-й группе и у 4 (16%) — во 2-й.

Различные хирургические вмешательства по поводу указанных гинекологических заболеваний до лечения в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН были выполнены 21 (29,6%) пациентке в 1-й группе и 8 (32%) — во 2-й (табл. 2).

Одним из наиболее важных факторов прогноза является стадия заболевания. Согласно данным мировой литературы светлоклеточные опухоли яичников выявляют преимущественно на ранних стадиях болезни — в 59–66% случаев [7–11].

В нашем исследовании у большинства больных злокачественными светлоклеточными новообразованиями яичников из-за позднего обращения в лечебные учреждения были диагностированы III и IV стадии, согласно классификации FIGO: в 69,9% случаев в группе больных САЯ и в 68% — больных СЗЭОЯ (табл. 3).

В табл. 4 отражены данные, полученные при оценке распространенности процесса до проведения лечения. Оказалось, что чаще всего имели место регионарные метастазы.

Так, регионарные метастазы в подвздошные и парааортальные лимфатические узлы обнаружены у 36 (50,7%) больных в 1-й группе и у 15 (60%) — во 2-й.

При анализе оперативного лечения было выявлено, что и в 1-й и во 2-й группах опухолевый процесс чаще распространялся на оба яичника: 40 (56,3%) больных в 1-й группе

Таблица 1. *Распределение больных в зависимости от наличия в анамнезе сопутствующего эндометриоза*

Наличие эндометриоза	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Да	22	30,9	9	36
Нет	49	69,1	16	64
Всего ...	71	100	25	100

Таблица 2. *Распределение больных в зависимости от перенесенных гинекологических операций в анамнезе*

Объем перенесенных операций	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Консервативная миомэктомия	1	1,4	1	4
НАМ + одностороннее удаление придатков матки	0	—	1	4
НАМ с придатками	1	1,4	—	—
Одностороннее удаление придатков матки	6	8,5	—	—
Электрокоагуляция шейки матки	13	18,3	6	24
Не проводилось	50	70,4	17	68
Всего ...	71	100	25	100

Примечание. НАМ — надвлагалищная ампутация матки.

Таблица 3. *Распределение больных в зависимости от стадии заболевания*

Стадия	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
I	16	22,6	5	20
II	5	7,1	3	12
III	39	54,9	10	40
IV	11	15	7	28
Всего ...	71	100	25	100

и 18 (72%) — во 2-й. Опухолевый маркер СА-125 определялся у 44 (61,9%) пациенток группы с САЯ и у 20 (80%) — группы со СЗЭОЯ (табл. 5).

У больных злокачественными светлоклеточными новообразованиями яичников чаще всего наблюдали повышение СА-125 от 200 до 700 МЕ/мл: 43,2% пациенток в 1-й и 50% — во 2-й группе. Максимальный уровень СА-125 в нашем исследовании составил 1150 МЕ/мл.

У больных САЯ односторонний и двусторонний плевриты встречались с одинаковой частотой (4,2 и 4,2% соответственно). Для смешанных форм оказалось характерным наличие одностороннего плеврита (16%), двусторонний плеврит отсутствовал. Асцит был диагностирован у 45 (63,3%) больных 1-й группы: у 4 (8,8%) пациенток — геморрагический и у 41 (91,4%) — серозный. Во 2-й группе асцит отмечен у 20 (80%) пациенток: у 6 (24%) больных — геморрагический и у 14 (76%) — серозный.

При анализе лечения, проведенного в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, установлено, что подавляющему числу больных была выполнена операция с последующей полихимиотерапией (ПХТ): 53 (76,4%) пациенткам в 1-й группе и 21 (84%) — во 2-й. В связи с сомнительной операбельностью больных на первом этапе предоперационная ПХТ от 2 до 4 курсов препаратами платины и без платины проведена 16 (22,5%) больным САЯ и 4 (16%) пациенткам с диагнозом СЗЭОЯ (табл. 6).

У больных САЯ преобладало использование режимов ПХТ, не включающих препараты платины (18,7%), по схеме СМФ, САФ. Во 2-й же группе с одинаковой частотой использовали схемы ПХТ как с препаратами платины, так и без них (50 и 50% соответственно). В табл. 7 отражены эффекты, полученные в результате проведения предоперационной неoadъювантной ПХТ (НПХТ).

Частичный лечебный эффект отмечен у 37,7% больных 1-й группы и у 50% — 2-й, стабилизация процесса — у 37,5% и 50% больных пациенток соответственно. Оперативное лечение на первом этапе в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН было проведено 70 (98,6%) больным САЯ и всем пациенткам с диагнозом СЗЭОЯ.

Больным 1-й группы преимущественно выполняли экстирпацию матки с придатками и удалением большого сальника (35,2%) и НАМ с придатками и удалением большого сальника (36,6%). Во 2-й группе прослежива-

Таблица 4. Распределение больных до лечения в зависимости от наличия метастазов

Наличие метастазов	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Регионарные лимфоузлы	36	50,7	15	60
Отдаленные	9	12,7	4	16
Нет	26	36,6	6	24
Всего ...	71	100	25	100

Таблица 5. Распределение больных в зависимости от уровня опухолевого маркера СА-125

Уровень СА-125, МЕ/мл	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
До 35	6	13,6	—	—
35—100	11	25	4	20
100—200	8	18,2	6	30
Более 200	19	43,2	10	50
Всего ...	44	100	20	100

Таблица 6. Распределение больных в зависимости от методов лечения в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Метод лечения	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Операция	1	1,4	—	—
Операция + ПХТ	53	76,4	21	84
Операция + ПХТ + ЛТ*	1	1,4	—	—
ПХТ	1	1,4	1	4
ПХТ + операция + ПХТ	13	18,2	2	8
ПХТ + операция + ПХТ + ЛТ	2	2,7	1	4
Всего ...	71	100	25	100

*ЛТ — лучевая терапия.

лась та же тенденция. Экстирпации матки с придатками и удалению большого сальника подверглись 36% пациенток, а НАМ с придатками и удалением большого сальника — 44% (табл. 8).

Таблица 7. *Распределение больных в зависимости от эффекта неoadъювантной ПХТ*

Эффект НПХТ	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Полный	1	6,3	—	—
Частичный	6	37,5	2	50
Стабилизация	6	37,5	2	50
Прогрессирование	3	18,7	—	—
Всего ...	16	100	4	100

Таблица 8. *Распределение больных в зависимости от объема хирургического вмешательства в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*

Объем хирургического вмешательства	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
ЭМП. УБС	25	35,2	9	36
ЭМ, РБС. Одностороннее удаление придатков	1	1,4	—	—
ЭМП	5	7,04	1	4
Двустороннее удаление придатков. УБС	2	2,8	1	4
НАМ с придатками. УБС	26	36,6	11	44
Удаление опухоли. Резекция яичника с другой стороны	1	1,4	—	—
Пробная лапаротомия. Биопсия опухоли	1	1,4	1	4
НАМ. Одностороннее удаление придатков. УБС	7	9,9	2	8
Нет данных	2	2,8	—	—
УБС	1	1,4	—	—
Всего ...	71	100	25	100

Примечание. ЭМП — экстирпация матки с придатками, УБС — удаление большого сальника, ЭМ — экстирпация матки, РБС — резекция большого сальника.

Таблица 9. *Распределение больных в зависимости от характера хирургического вмешательства в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*

Характер хирургического вмешательства	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Радикальное	22	30,9	7	28
Оптимальное	22	30,9	5	20
Нерадикальное	26	36,6	13	52
Не проводилось	1	1,4	—	—
Всего ...	71	100	25	100

Хирургическое вмешательство носило радикальный характер у 26 (36,6%) больных САЯ и у 13 (52%) пациенток с диагнозом СЗЭОЯ (табл. 9).

Причиной нерадикального характера оперативного лечения послужило распространение опухолевого процесса, при котором размеры остаточной опухоли превосходили 2 см.

В большинстве случаев опухоль имела кистозно-солидное строение. Такая тенденция наблюдалась в обеих группах: 40 (56,3%) пациенток — в 1-й и 13 (52%) — во 2-й группе. При этом обнаруженные опухоли, как правило, имели разрастания по поверхности капсулы: в 63,4 и в 72% соответственно.

При удалении опухоли разрыв ее капсулы произошел у 39 (54,9%) больных САЯ и у 17 (68%) пациенток со СЗЭОЯ.

Как правило, преобладала остаточная опухоль размером до 2 см: у 30 (42,3%) женщин в 1-й группе и у 11 (44%) — во 2-й.

Послеоперационная ПХТ была проведена 65 (91,5%) больным СРЯ и 24 (96%) пациенткам, у которых была диагностирована СЗЭОЯ. Больным 1-й группы чаще всего (61,9%) проводили послеоперационную ПХТ без использования препаратов платины (САФ, СМФ, 5-фторурацил + циклофосфан). Во 2-й же группе равное количество больных получали ПХТ как с препаратами платины, так и без них (48 и 48% соответственно).

В 1-й группе наблюдали преимущественно частичный эффект (33,8%), во 2-й — с той же частотой отмечалась стабилизация процесса (32%). В группе с САЯ 8,5% пациенток и в группе со СЗЭОЯ 4% больных ПХТ не проводили из-за тяжелых осложнений, возникших в послеоперационном периоде, — тромбоземболии ле-

точной артерии, почечной и полиорганной недостаточности (табл. 10).

Таким образом, злокачественные светлоклеточные новообразования яичников имеют некоторые особенности клинического течения. Это заболевание чаще всего встречается в старших возрастных группах — от 51 до 60 лет. Для светлоклеточных новообразований яичников не характерен семейный наследственный анамнез. В отличие от опухолей других гистотипов, больные злокачественными светлоклеточными новообразованиями имеют в анамнезе большее количество беременностей — от 2 до 4. Однако около 20% пациенток страдали первичным или вторичным бесплодием. Практически в половине наблюдений заболеванию предшествовали воспаление придатков матки, патологические процессы в эндометрии, миома матки, а в 1/3 случаев светлоклеточным новообразованиям сопутствовал эндо-

Таблица 10. Распределение больных в зависимости от эффекта ПХТ

Эффект ПХТ	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Полный	8	11,3	3	12
Частичный	24	33,8	6	24
Стабилизация	16	22,5	8	32
Прогрессирование	14	19,7	6	24
Осложнения	3	4,2	1	4
Не проводилась	6	8,5	1	4
Всего ...	71	100	25	100

метриоз. По нашим данным, опухоль чаще диагностировалась при III стадии заболевания, из-за чего больным, как правило, выполняли нерадикальное хирургическое вмешательство. Опухоль характеризовалась кистозно-солидным строением с разрастаниями по поверхности капсулы. При проведении ПХТ в большинстве случаев отмечены или частичный эффект, или стабилизация процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жордания К.И. Злокачественные новообразования яичников. Энциклопедия клинической онкологии. М.; 2004.
2. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). М.; 2001. с. 95—6.
3. Fine G., Clarke H., Horn R. Mesonephroma of the ovary. Cancer 1973;31:398—410.
4. Kennedy A.W., Biscotti C.V., Hart W.R., Tuason L.J. Histologic correlates of progression-free interval and survival in ovarian clear cell adenocarcinoma. Gynecol Oncol 1993;50(3): 334—8.
5. Pettersson F. Annual report of the results of treatment in gynecological cancer. Stockholm, International Federation of Gynecology and Obstetrics; 1991.
6. Fukunaga M., Nomura K., Ishikawa E., Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. Histopathology 1998;32(2):182.
7. O'Brien M.E., Schofield J.B., Tan S. et al. Clear cell epithelial ovarian carcinoma (mesonephroid) bad prognosis only in early stages. Gynecol Oncol 1993;49:250—4.
8. Parther S., Quinn M.A. Clear cell cancer of the ovary-is it chemosensitive. Dyagn Cytopathol 2005;32(6):336—40.
9. Sugiyama T., Kamura T., Kigawa J. et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. Cancer 2000;88:2584—9.
10. Skirmisdottir I., Seidal T., Karlsson M.G. et al. Clinical and biological characteristics of clear cell carcinomas of the ovary in FIGO stages I-II. Int J Oncol 2005;26:177—83.
11. Yoonessi M., Weldon D., Satchidand S.K. et al. Clear cell ovarian adenocarcinoma. J. Sureg Oncol 1984;27:289—97.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА РЕДКИХ ФОРМ РАКА ТЕЛА МАТКИ

К.П. Лактионов, Г.М. Абдуллаева, О.А. Анурова

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

CLINICAL-MORPHOLOGIC AND MOLECULAR-BIOLOGIC PROGNOSTIC FACTORS FOR RARE FORMS OF UTERINE CANCER

K.P. Laktionov, G.M. Abdullayeva, O.A. Anurova

Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin Cancer Research Institute
of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

This review of literature is devoted to rare forms of uterine cancer. Comparative characteristics of each histological type are given. Clinical-morphologic and molecular-biologic prognostic factors are analyzed in details.

Проблема

Рак тела матки (РТМ) является наиболее распространенной опухолью полового тракта женщин и традиционно рассматривается как опухоль с благоприятным прогнозом, при которой 5-летняя выживаемость превышает 75%. Впервые предположение о неоднородности РТМ было высказано в начале 80-х гг. XX в., когда исследования S.C. Lauchlan [1] и M. Hendrickson и соавт. [2] показали, что у больных с серозным папиллярным вариантом опухоли отмечается крайне злокачественное течение болезни. Позже, на основании анализа накопленных данных, все формы РТМ были подразделены на эндометриодные — наиболее распространенные, характеризующиеся хорошим отдаленным прогнозом с 5-летней выживаемостью, достигающей 90%, и неэндометриодные — редкие варианты РТМ с низкой выживаемостью [3].

Редкие формы РТМ (РФРТМ) — гетерогенная группа злокачественных новообразований, составляющая всего 15—20% в структуре опухолей тела матки, но приводящая к большому числу летальных исходов среди пациенток. В последние годы отмечают рост заболеваемости РТМ, в том числе чаще регистрируют случаи неэндометриодных форм [4]. Средний возраст больных РФРТМ, по данным российских авторов, составляет 63 года [5], т.е. в среднем на 10 лет больше, чем у пациенток с эндометриодными формами РТМ.

Несмотря на проявление РФРТМ в относительно позднем возрасте, в условиях увеличения продолжительности жизни женского населения существует риск роста заболеваемости, а с учетом неблагоприятного прогноза болезни и смертности от РФРТМ. В силу вышеуказанного вопрос о необходимости разработки мероприятий, направленных на профилактику РТМ, его раннее выявление и улучшение лечебной тактики, приобретает особую актуальность.

Хотя усовершенствование методов диагностики, оптимизация объемов оперативного вмешательства и подходов к проведению адъювантной терапии и привели к повышению выживаемости пациенток с РФРТМ, прогноз болезни по-прежнему остается неблагоприятным.

Согласно морфологической классификации эндометриальных карцином (ВОЗ, 2002) выделяют 6 типов РФРТМ: серозный папиллярный рак (СПР), светлоклеточный рак (СКР), муцинозную аденокарциному (МАК), плоскоклеточную карциному (ПКК), смешанную карциному (СК) и недифференцированную карциному. Каждый из этих типов характеризуется определенными патогистологическими признаками.

СПР эндометрия. Первое упоминание о СПР тела матки относится к 1947 г., когда E. Novak [6] описал особую форму папиллярного рака эндометрия.

СПР эндометрия — наиболее распространенный вариант РФРТМ, на долю которого приходится до 70% всех случаев неэндометриодных карцином [5, 7]. В общей структуре опухолей эндометрия частота диагностирования СПР варьирует от 3 до 10%.

В крупном исследовании американских авторов, обследовавших 401 пациентку с РТМ, СПР был выявлен в 42 случаях, что составило 10,5% [8]. P.S. Craighead и соавт. [7] в ретроспективном исследовании, в котором были проанализированы данные Бекеровского онкологического центра (Tom Bekker Oncology Center), установили, что за 10-летний период наблюдения (с 1984 по 1994 г.) было выявлено 103 случая РФРТМ. Доминирующим морфологическим типом, обнаруженным у 61 больной, был СПР.

Клинические проявления имеют ограниченное значение в диагностике СПР ввиду малой спе-



цифичности. Основным симптом, присутствующий у 93% больных, — кровотечение из половых путей. Для пациенток с СПР эндометрия не характерны эндокриннообменные нарушения, такие как ожирение (только в 19% случаев), сахарный диабет (13%), бесплодие (9%) [9, 10]. Также несвойственно наличие гормональных рецепторов в эндометрии, в отличие от высоко- и умеренно дифференцированных форм эндометриоидного рака [11].

СПР эндометрия обладает тенденцией к инвазивному росту, часто в форме обширного (экстенсивного) проникновения в лимфоваскулярное пространство, с ранней диссеминацией вне полости матки, обычно с вовлечением перитонеальных поверхностей, что еще более увеличивает его агрессивность. В исследовании Е.А. Ульрих и Э.Л. Нейштадт [5] отмечено, что глубокая инвазия в миометрий (>10 мм) при СПР выявляется в 5 раз чаще (30%), чем при эндометриоидных опухолях (6%), а также значительно чаще обнаруживаются лимфогенные, гематогенные и имплантационные метастазы (соответственно в 46 и 8% случаев). При СПР доминируют III–IV стадии заболевания по сравнению с эндометриоидными формами, которым свойственно преобладание I–II стадии заболевания [9, 10].

Другой отличительной чертой СПР эндометрия, затрудняющей определение прогноза, является быстрое распространение опухоли вне матки, независимо от глубины инвазии в миометрий [12]. Новообразование одинаково часто метастазирует как с глубоким (50%), так и с поверхностным (47%) внедрением в стенку матки [9, 10]. В литературе имеются противоречивые данные о частоте развития локальных и отдаленных рецидивов [3, 13, 14].

СКР происходит из эпителия мюллеровых протоков [15].

Распространенность СКР, занимающего 2-е место в структуре РФРТМ, колеблется от 1 до 6%, в среднем составляя 4–6% всех случаев РТМ в исследованиях с наибольшим количеством наблюдений [16]. По популяционным данным Санкт-Петербурга, СКР выявляют в 1,6% случаев всех опухолей эндометрия. В работе P.S. Craighead и соавт. [7] доля СКР эндометрия в структуре РФРТМ составила 30% (31 наблюдение из 103 случаев).

СКР эндометрия клинически неотличим от СПР эндометрия. Агрессивное течение СКР эндометрия подтверждено исследованиями многих авторов, при этом выживаемость была очень низкой и составляла 21–60%. Так, V.M. Abeler и соавт. [17] в наибольшей по численности работе (181 случай) отметили низкую 5-летнюю

выживаемость больных СКР эндометрия (43%) и приближающуюся к 90% при опухоли, ограниченной слизистой оболочкой. В работе K.T. Murphy и соавт. [18] также содержатся сведения о неблагоприятном прогнозе у пациенток со светлоклеточной карциномой (СКК). Согласно результатам ретроспективного анализа, основанного на изучении 38 случаев СКР, в течение периода наблюдения, медиана которого составила 36,5 мес, у 42% больных случился рецидив заболевания (медиана времени до развития рецидива — 18,4 мес).

В исследовании V.M. Abeler и соавт. [17] среди рецидивов заболевания — две трети локализовались вне малого таза и преимущественно определялись в верхней части брюшной полости, легких и печени, что совпадает с результатами других авторов.

МАК является крайне редкой формой РТМ, распространенность которой, при использовании строгих морфологических критериев, составляет около 1% всех случаев рака эндометрия [19]. Согласно критериям ВОЗ для диагноза МАК ткань опухоли должна состоять более чем на 90% из муцинозных клеток. Поскольку чистый клеточный вариант этой опухоли крайне редок, то распространенность установлена для опухолей с доминирующими морфологическими признаками МАК и составляет она 5% всех случаев РТМ, а у больных I стадии эндометриального РТМ достигает 10% [20]. По популяционным данным Санкт-Петербурга, на долю МАК приходится лишь 0,3% всех случаев рака эндометрия.

Почти во всех описанных наблюдениях МАК диагностирована I стадия. Возраст пациенток, как правило, соответствует таковому у больных эндометриоидной аденокарциномой (ЭАК). В качестве факторов риска развития МАК рассматривают увеличение уровня прогестина и/или прием тамоксифена. Так, в одном из исследований было показано, что в 11 из 12 случаев рака эндометрия у женщин, которые принимали синтетические прогестины, выявлена МАК [21]. Те же авторы установили, что в 6 из 10 случаев эндометриального рака, развившегося у больных с опухолью молочной железы, по поводу чего они принимали тамоксифен, была обнаружена МАК.

Данная опухоль по своим биологическим свойствам напоминает ЭАК. Так, частота рецидивов после удаления матки существенно не различается между этими двумя вариантами рака эндометрия [20].

ПКК эндометрия встречается крайне редко. До настоящего времени в литературе описано не более 100 случаев этого заболевания [22]. Данный

вариант опухоли эндометрия идентичен ПКК шейки матки и также включает редкий бородавчатый вариант [23].

Установленными и предполагаемыми факторами риска развития ПКК являются: цервикальный стеноз, хроническая пиометра (выявляется в 30% случаев), пролапс матки, сквамозная метаплазия эндометрия, а также облучение в области таза.

Более 2/3 женщин с ПКК находятся в периоде постменопаузы. Заболевание часто диагностируют на III—IV стадиях. Прогноз большинства ПКК очень плохой. Выживаемость больных при I стадии — 70—80%, при III стадии — от 20 до 25% [24].

СК — условно выделенный вариант эндометриальной карциномы, при котором морфологически определяют 2 гистологических подтипа, из которых минорный подтип составляет по крайней мере 10% опухоли.

Наличие даже небольшого компонента агрессивного подтипа (серозная или мелкоклеточная карциномы) может влиять на прогноз и тактику ведения пациентки (назначение адъювантной терапии).

В нескольких исследованиях рассмотрена прогностическая значимость наличия компонента серозной карциномы при СК. В 3 работах изучалось течение СК, которая более чем на 25% состояла из серозной карциномы. Авторы установили, что такой вариант СК сопровождается агрессивным течением, не отличимым от поведения серозной папиллярной карциномы (СПК) [25—27]. При меньшем количестве серозного компонента (от 10 до 25%) СК, по данным авторов небольшого исследования, имеет благоприятный прогноз [28]. В более поздней работе эти результаты не были подтверждены. P. Lim и соавт. [29] показали, что СК с долей серозного компонента более 10% развивается аналогично таковой с менее 10% [29].

Прогностическое значение количества компонента серозной карциномы точно неизвестно. Вместе с тем, принимая во внимание результаты исследования P. Lim и соавт. [29], а также данные о том, что даже небольшая СПК (размерами <0,5 см) может быть ассоциирована с тяжелой стадией заболевания [30], следует полагать, что наличие любого количества компонента серозной карциномы является потенциально неблагоприятным прогностическим признаком.

Недифференцированная карцинома — вариант неэндометриоидного рака, при котором не выявлены какие-либо признаки определенного типа дифференцировки клеток.

Факторы прогноза при РФРТМ

Прогноз при РТМ базируется на анализе клинико-морфологических параметров, включающих возраст, гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, глубину инвазии миометрия, переход опухоли на шейку матки, а также наличие метастазов. Вместе с тем в литературе последних лет особое внимание уделяется поиску и верификации «новых» (молекулярно-генетических) предикторов, которые позволили бы прогнозировать течение заболевания уже на ранних стадиях. Это особенно актуально при РФРТМ ввиду трудностей, связанных с использованием традиционных факторов прогноза у пациенток данной категории.

Одним из хорошо установленных факторов прогноза при РТМ является возраст пациентки [8, 31—33].

В крупномасштабном исследовании С.А. Hamilton и соавт. [4] определена прямая корреляция возраста пациенток с увеличением агрессивности морфологического типа опухоли. Так, в группе больных СПР средний возраст составил 70 лет, а в группе пациенток с низкодифференцированной эндометриоидной карциномой — 66 лет ($p < 0,0001$).

В работе O. Erdem и соавт. [34] продемонстрировано влияние возраста пациенток с эндометриальной карциномой на общую выживаемость. В возрастной группе больных до и после 55 лет общая выживаемость составила 95,8 и 75% соответственно ($p < 0,05$).

T. Susini и соавт. [35] в ходе многофакторного анализа отметили независимое от возраста развитие рецидивов и снижение общей выживаемости в подгруппе больных старше 65 лет со II—IV стадиями ($p = 0,015$).

Таким образом, старший возраст пациенток ассоциирован не только с неблагоприятными морфологическими вариантами РТМ, но и с более низкой выживаемостью.

Существенное влияние на прогноз больных РТМ оказывает стадия заболевания, определенная по результатам хирургического стадирования и гистологического исследования [36, 37]. При хирургическом стадировании учитывают глубину инвазии миометрия, состояние придатков и шейки матки, результаты ревизии брюшной полости и малого таза, биопсии всех подозрительных объемных образований и увеличенных подвздошных, парааортальных и паракавадных лимфатических узлов.

По данным F.D. Cirisano и соавт. [32], повышение стадии заболевания после хирургического стадирования у больных с I клинической стадией отмечено при СПР, СКК и низкодифференцированной эндометриоидной карциноме

в 42, 31 и 17% случаев соответственно ($p < 0,05$). Повышение стадии после хирургического стадирования у пациенток со II клинической стадией наблюдали в 64% случаев СПР и 45% — низкодифференцированной эндометриоидной карциномы ($p < 0,05$).

С.А. Hamilton и соавт. [4] показали, что выживаемость больных с ранними (I—II) стадиями СПР, СКК и низкодифференцированной эндометриоидной карциномы (2595 случаев) составила 74, 82 и 86% соответственно. Аналогичная тенденция наблюдалась в группе больных с тяжелыми (III—IV) стадиями (1585 случаев): 33, 40 и 53% соответственно ($p < 0,0001$ для всех стадий).

Другим фактором, от которого зависит прогноз у пациенток с РТМ, является гистологический тип опухоли. С.А. Hamilton и соавт. [4] отметили корреляцию между гистологическим типом и частотой выявления тяжелой стадии заболевания, которые на момент установления диагноза имели место у 64% больных СПР, 50% больных СКК и 40% пациентов с эндометриоидной карциномой низкой степени дифференцировки ($p < 0,001$). Также авторами установлено ухудшение выживаемости больных СПР IB и IC стадий по сравнению с пациентками с эндометриоидной карциномой низкой степени дифференцировки. Аналогичные результаты получены в работе W.T. Creasman и соавт. [38], в которой исследователи представили данные 523 наблюдений пациенток с I стадией РТМ высокой степени злокачественности. Больные СПР стадии IC имели более низкую выживаемость в отличие от больных СКК и низкодифференцированной эндометриоидной карциномой.

По наблюдениям R.P. Matthews и соавт. [8], 74% пациенток с СПР и СКК при установлении диагноза имеют тяжелую (III—IV) стадию заболевания по сравнению с 42% пациенток с эндометриоидной карциномой.

Интересные данные приводят в своем исследовании D.M. Voruta 2nd и соавт. [39], проанализировавшие течение заболевания у 139 больных РТМ с ранними стадиями заболевания, но высоким риском неблагоприятных исходов. Авторами отмечено, что показатели безрецидивной и общей выживаемости были достоверно хуже у больных СПР (35 и 43% соответственно), чем у пациенток с эндометриоидными вариантами опухоли высокого риска (82 и 89% соответственно).

J.R. Cirisano и соавт. [32] выявили снижение 5-летней выживаемости у больных СПР и СКК по сравнению с пациентками, у которых диагностирована низкодифференцированная эндометриоидная карцинома (56% против 86%, $p = 0,11$).

В исследовании M.A. Khalifa и соавт. [40] степень дифференцировки выделена как важный фактор прогноза эндометриальной карциномы. Общая выживаемость при высокодифференцированной карциноме составляет 94%, умеренно дифференцированной — 67% и низкодифференцированной — 56% ($p < 0,02$).

P. Athanassiadou и соавт. [41] отметили достоверную корреляцию карциномы неэндометриоидного типа со снижением степени дифференцировки ($p = 0,003$) и наличием метастазов в лимфатических узлах ($p < 0,0001$).

Следовательно, гистологический тип опухоли — важный независимый прогностический признак выживаемости больных РФРТМ [32]. Вместе с тем в работе K.M. Alektiar и соавт. [42] не было выявлено различий выживаемости больных в зависимости от гистологического типа опухоли, что, по-видимому, связано с низкой частотой проведения хирургического стадирования в данном исследовании (28%).

Таким образом, анализ общепринятых факторов прогноза РТМ позволяет предполагать агрессивное течение заболевания у пациенток старшего возраста, с тяжелой стадией процесса и неблагоприятным гистологическим типом (РФРТМ). Однако диагностическая значимость некоторых из этих параметров подвергается частой критике вследствие значительной субъективности и плохой воспроизводимости [35]. Это обуславливает необходимость поиска новых факторов прогноза для своевременной идентификации и разработки тактики ведения пациенток из группы высокого риска. К настоящему времени в литературе накоплены данные о разнообразных прогностических факторах, использование которых может быть полезным для определения клинического развития опухоли.

Одним из высокоинформативных методов оценки пролиферативной активности опухоли является лазерная ДНК-проточная цитофлуориметрия. В исследовании M. Pradhan и соавт. [43] проанализирован 391 случай ЭАК I стадии. Авторами установлено, что 95% случаев СПР — недиплоидны, в отличие от ЭАК ($n = 331$), при которой недиплоидные новообразования отмечены лишь в 35% случаев. Все клинические наблюдения СКК — анеуплоидны. Среди неклассифицируемых опухолей 46% были диплоидны, 29% — анеуплоидны, 25% — тетраплоидны.

В проспективном исследовании T. Susini и соавт. [35] показано значительное сокращение безрецидивного периода и связанной с основным заболеванием выживаемости у больных с анеуплоидными опухолями ($p < 0,0001$). Вероятность 10-летней выживаемости в подгруппе больных с анеуплоидными опухолями

составила 53,2% по сравнению с 91,0% в подгруппе пациенток с диплоидными карциномами. В результате многофакторного анализа анеуплоидность определена авторами как независимый прогностический фактор вместе с возрастом и стадией. При сочетании в опухоли анеуплоидности и низкой степени дифференцировки отмечено снижение 10-летней выживаемости до 45% по сравнению с 91,9% пациенток с диплоидной карциномой ($p < 0,0001$). Пациентки с тяжелыми стадиями диплоидной карциномы имели значительно лучший прогноз, чем больные с анеуплоидной опухолью I стадии ($p = 0,04$).

В последние годы отмечен рост числа исследований, посвященных изучению прогностического значения при РТМ экспрессии онкогенов (Her-2/neu), генов-супрессоров опухолевого роста (p53, PTEN), молекул эпителиальной клеточной адгезии (E- и P-кадхеринов, α -, β -, γ -катенинов), цинкзависимых эндопептидаз (MMPs), активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типов (uPA, tPA), рецептора активатора плазминогена урокиназного типа (uPAR) и ингибиторов активатора плазминогена 1-го и 2-го типов (PAI-1, PAI-2), при этом большинство исследований проведено у пациенток с эндометриодной карциномой.

В многочисленных исследованиях выявлена корреляция между гиперэкспрессией p53 и некоторыми неблагоприятными прогностическими факторами: распространенностью опухолевого процесса, степенью злокачественности, неэндометриодным гистологическим типом, метастазами в лимфатических узлах [44–47].

В исследовании S. Kounelis и соавт. [48] гиперэкспрессия p53 отмечена у 16 (76,2%) больных СПР эндометрия и только у 14 (35%) — с эндометриодной карциномой ($p = 0,003$), у 55% пациенток с поздними стадиями (IIIA–IVB) и только у 15% — с ранними (IA–IIB) ($p = 0,006$), а также у больных с низкодифференцированными опухолями по сравнению с пациентками с высоко- и умеренно дифференцированными опухолями ($p = 0,0006$).

В работе R. Halperin и соавт. [11] проведен сравнительный анализ экспрессии p53 у 3 групп пациенток с эндометриальной карциномой. В группе с высоко- и умеренно дифференцированной карциномой экспрессия p53 обнаружена у 14,3% пациенток, в группе с низкодифференцированной — у 57,1%, а в группе с СПР — у 81,8%.

Взаимосвязь гиперэкспрессии p53 и неэндометриодного гистологического типа отмечена в исследовании O. Erdem и соавт. [34]. Кроме того, в исследовании была показана обратная кор-

реляция между экспрессией p53 и степенью дифференцировки опухоли ($p < 0,001$). В то же время не было установлено статистически значимой связи с другими прогностическими параметрами: стадией, глубиной инвазии миометрия, ангиолимфатической инвазией и метастазами в лимфатические узлы.

Схожие результаты получены в работе P. Athanassiadou и соавт. [41]. Исследователи выявили прямую корреляцию между гиперэкспрессией p53 и неэндометриодным гистологическим типом, низкой степенью дифференцировки опухоли ($p = 0,003$), тяжелой стадией заболевания ($p < 0,0001$), метастазами в лимфатических узлах ($p < 0,001$) и неблагоприятным исходом ($p < 0,0001$).

F. Inaba и соавт. [49] зафиксировали высокий риск развития рецидива у больных с высоко- и умеренно дифференцированной эндометриодной карциномой, экспрессией p53 ($p = 0,0234$) и низкую вероятность рецидивирования опухоли при отсутствии экспрессии p53 у больных с низкодифференцированной эндометриодной карциномой ($p = 0,0473$).

Таким образом, гиперэкспрессия p53 ассоциирована с неэндометриодным гистологическим типом, причем в большей степени с СПР, низкой степенью дифференцировки опухоли, тяжелой стадией, высоким риском развития рецидива и неблагоприятным исходом.

Потеря экспрессии PTEN может привести к aberrантному клеточному росту и уклонению от апоптоза, а также к аномальному распространению и перемещению клеток [50]. Так, в работе P. Athanassiadou и соавт. [41] отмечено отсутствие экспрессии PTEN в 17 (77,3%) случаях неэндометриодной карциномы, а также выявлена корреляция с увеличением степени злокачественности опухоли ($p = 0,003$), наличием метастазов в лимфатических узлах ($p < 0,0001$), снижением 5-летней выживаемости до 15,69% по сравнению с 50,86% при экспрессии данного маркера ($p < 0,0001$) [11]. Аналогичные результаты получены в исследовании F. Inaba и соавт. [49]. Авторы установили, что потеря экспрессии PTEN статистически достоверно коррелировала с более тяжелой стадией у пациенток с ЭАК ($p = 0,026$).

Следовательно, потеря экспрессии PTEN связана с неэндометриодным типом опухоли, низкой степенью ее дифференцировки, наличием метастазов в лимфатических узлах, тяжелыми стадиями заболевания и плохим прогнозом.

По данным литературы, изменения E-кадхерин/ β -катенинового комплекса ассоциируются с высокой инвазивностью, повышением степени злокачественности, поздними стадиями и неблагоприятным исходом.



гоприятным прогнозом при многих злокачественных новообразованиях [51—53].

Сравнительная параллель экспрессии E-кадхерина, α -, β -, γ -катенинов с различными клинико-морфологическими факторами и выживаемостью больных проведена в работе Y.T. Kim и соавт. [54]. Авторами отмечена потеря экспрессии одного или более компонентов катенин-кадхеринового комплекса у 57,6% больных (19/33) с эндометриальной карциномой и значительная корреляция экспрессии E-кадхерина с экспрессией катенинов у 42,4% пациенток. Определена статистически значимая корреляция потери экспрессии E-кадхерина с потерей экспрессии катенинов ($p < 0,05$), что также было зафиксировано в исследованиях S. Matsui и соавт. [55] и A. Jawhari и соавт. [56].

Потерю экспрессии E-кадхерина наблюдали у всех (2 случая) пациенток с СПР и только у 9 (29%) из 31 больной эндометриальной карциномой ($p = 0,041$). Определена статистически значимая корреляция потери экспрессии E-кадхерина с метастазами в лимфатических узлах ($p = 0,031$), снижением выживаемости с 61 при экспрессии белка до 34 мес в отсутствие его экспрессии ($p < 0,05$). Аналогичные данные получены в исследованиях L.K. Mell и соавт. [57], дополнительно отметивших корреляцию потери экспрессии E-кадхерина со снижением степени дифференцировки опухоли ($p = 0,15$), и N. Sakuragi и соавт. [58], которые, кроме того, показали, что в группе больных с потерей экспрессии как катенина, так и E-кадхерина выявлена наихудшая выживаемость.

В исследовании J.M. Stefansson и соавт. [52] проведен корреляционный анализ экспрессии E- и P-кадхеринов, β -катенина и p120ctn у больных эндометриальной карциномой как между собой, так и с другими прогностическими факторами. Снижение экспрессии E-кадхерина в значительной степени ассоциировалось с неэндометриальным типом РТМ ($p = 0,002$), повышением степени злокачественности ($p = 0,04$), сосудистой инвазией ($p = 0,04$), глубокой инвазией миометрия ($\geq 50\%$, $p = 0,02$) и III—IV стадиями заболевания ($p = 0,01$), а также с диффузно-инфильтративным ростом ($p = 0,01$) и большей митотической активностью опухоли ($p = 0,03$).

Снижение мембранной экспрессии β -катенина наблюдали в 53% случаев эндометриального рака, причем значительно чаще среди опухолей с сосудистой инвазией ($p < 0,001$), глубокой инвазией миометрия ($p = 0,002$) и при III—IV стадиях ($p = 0,03$). Ядерная экспрессия β -катенина определена у 27% пациенток с эндометриальным типом опухоли, тогда как при неэн-

дометриальном типе данный признак не выявлен ($p = 0,001$).

У 30% ($n = 83$) больных диагностирована высокая степень экспрессии P-кадхерина, причем 54% пациенток имели неэндометриальный тип карциномы ($p = 0,004$). Высокая экспрессия P-кадхерина также ассоциировалась с высокой степенью злокачественности ($p < 0,001$), сосудистой инвазией ($p = 0,01$), глубокой инвазией миометрия ($p < 0,001$), III—IV стадиями ($p = 0,02$) и высокой митотической активностью опухоли ($p = 0,01$). Сочетание низкой экспрессии E-кадхерина и высокой экспрессии P-кадхерина присутствовало в 52 (19%) случаях и было связано с высокой митотической активностью ($p = 0,02$) и глубокой инвазией миометрия ($p = 0,002$).

Снижение экспрессии p120ctn коррелировало с повышением степени злокачественности ($p = 0,01$), высокой митотической активностью ($p = 0,009$) и наличием некроза ($p = 0,02$). Авторами отмечена корреляция всех изученных маркеров клеточной адгезии с выживаемостью больных. При сочетании сниженной экспрессии E-кадхерина и β -катенина, которое наблюдалось у 94 (33%) пациенток, 5-летняя выживаемость составила 62% по сравнению с 89 и 78% без снижения или при снижении только одного из этих маркеров соответственно ($p = 0,006$).

Комбинация низкой экспрессии β -катенина и высокой P-кадхерина имела место в 46 (16%) случаях. В данной подгруппе больных показано значительное снижение показателей 5-летней выживаемости — до 49% по сравнению с таковыми у пациенток с опухолями с нормальной экспрессией β -катенина и P-кадхерина или при отклонении экспрессии одного из них — 88 и 75% соответственно ($p < 0,001$).

В случае сочетания низкой экспрессии E-кадхерина и высокой P-кадхерина 5-летняя выживаемость больных составила 50% по сравнению с 86% при нормальной экспрессии этих маркеров и 77% при отклонении экспрессии одного из них ($p < 0,001$).

Низкий уровень экспрессии p120ctn (индекс окрашивания < 3) ассоциировался со значительным уменьшением выживаемости. Более выраженные различия отмечены при сравнении опухолей с полной потерей экспрессии этого маркера и опухолей, экспрессирующих его (47 и 78% соответственно, $p = 0,0008$) [52].

В работе P.W. Schlosshauer и соавт. [59] определялась экспрессия β -катенина и E-кадхерина. Экспрессия β -катенина имела место у 8 (47%) больных с низкодифференцированной эндометриальной карциномой и не наблюдалась ни у одной из 17 пациенток с СПР ($p = 0,003$). Авторами также выявлена корреля-



ция между потерей экспрессии этого маркера и увеличением стадии, степени злокачественности и наличием метастазов в лимфатических узлах, что позже нашло подтверждение в исследовании P. Athanassiadou и соавт. [41]. Высокий уровень экспрессии E-кадгерина был диагностирован у 7 (41%) пациенток в группе с СПР и только у 1 (6%) из 17 пациенток с эндометриальной карциномой. Согласно полученным данным экспрессия β -катенина и E-кадгерина при низкодифференцированной эндометриальной карциноме обязательно коррелирует с морфологическим типом опухоли.

Таким образом, потеря экспрессии одного или нескольких компонентов E-кадгерин/ β -катенинового комплекса связана с неэндометриальным морфологическим типом рака эндометрия, низкой степенью дифференцировки опухоли, диффузно-инфильтративным ростом, глубокой инвазией миометрия, сосудов, высокой митотической активностью, тяжелыми (II–IV) стадиями и неблагоприятным прогнозом. Сочетание изменений в экспрессии 2 компонентов комплекса ассоциировано с более неблагоприятным прогнозом.

Клиническая роль uPA, uPAR и PAI-1 при эндометриальной карциноме изучалась в работе С. Tesimer и соавт. [60]. По данным авторов, высокая экспрессия PAI-1 ассоциировалась со значительным сокращением безрецидивного периода ($p=0,005$) и общей выживаемости ($p=0,0003$). Как показал многофакторный анализ, ингибитор PAI-1 оказался вторым независимым предиктором выживаемости после стадии заболевания. У пациенток с неблагоприятным гистологическим типом, низкой степенью дифференцировки, поздними стадиями, метастазами в лимфатических узлах, рецидивами и низким уровнем рецепторов прогестерона (РП) определялось достоверно более высокое содержание uPA, чем у других больных. В то же время наличие uPAR в эндометриальной карциноме не ассоциировалось ни с одним клинико-морфологическим фактором прогноза.

В исследовании S. Memarzadeh и соавт. [61] проводилось определение uPAR при эндометриальной карциноме в качестве диагностического и прогностического маркера. Экспрессия белка uPAR достоверно коррелировала со стадией ($p<0,0001$). Так, она выявлена у 40% пациенток с I стадией, 66% — со II стадией, 100% — с III стадией и 85% — с IV стадией. Кроме того, высокий уровень экспрессии uPAR коррелировал со степенью дифференцировки опухоли. Экспрессия uPAR обнаружена у 29% больных с высоко-, 57% — умеренно и более чем у 90% — с низкодифференцированной карциномой,

преимущественно представленной СПР и смешанной злокачественной мезодермальной опухолью ($p<0,0001$). Также показана корреляция экспрессии этого маркера с риском рецидива и неблагоприятным исходом у больных с эндометриальной карциномой ($p=0,034$).

С учетом этого, согласно данным литературы, uPAR — важный прогностический маркер биологически агрессивных форм эндометриального рака.

В работе N. Karahan и соавт. [62] определена экспрессия цинковых металлопротеиназ — протеолитических ферментов, расщепляющих основные компоненты внеклеточного матрикса [63] — MMP-2, MMP-9 у 90,5% пациенток с эндометриальной карциномой. Экспрессия MMP-2, MMP-9 коррелировала с сосудистой и лимфатической инвазией ($p=0,030$, $p=0,001$ и $p=0,003$, $p=0,012$ соответственно).

Онкоген Her-2/neu — представитель семейства рецептора эпидермального фактора роста — кодирует трансмембранный рецептор тирозинкиназы, включенный в клеточный сигнал. Установлено, что гиперэкспрессия Her-2/neu на мембране клетки в основном связана с амплификацией соответствующего гена и коррелирует с резким снижением апоптоза и усилением клеточной пролиферации [64, 65].

В литературе имеются различные сведения о частоте экспрессии Her-2/neu у пациенток с СПР — от 22 [66] до 80% [40, 67].

P.J. Coronado и соавт. [66], обследовав пациенток с эндометриальной карциномой, зафиксировали частую экспрессию Her-2/neu у больных с тяжелыми стадиями, низкой степенью дифференцировки и неэндометриальным типом, но маркер не был определен как независимый прогностический фактор.

В работе R. Halperin и соавт. [11] экспрессия Her-2/neu выявлена у 10 (45,4%) пациенток с СПР, 4 (14,3%) больных высоко- и умеренно дифференцированной карциномой и не обнаружена ни в одном случае (всего 14 наблюдений) низкодифференцированной эндометриальной карциномы.

По наблюдениям В.М. Slomovitz и соавт. [12], экспрессия Her-2/neu присутствовала у 12 (18%) пациенток с СПР и только у 2 (2,8%) из них была выявлена амплификация этого онкогена. Авторами отмечена прямая корреляция экспрессии Her-2/neu с тяжелыми стадиями ($p=0,003$) и снижением общей выживаемости с 48 (при негативном Her-2/neu статусе) до 18 мес при экспрессии Her-2/neu ($p=0,005$).

Важным фактором прогноза при РТМ является уровень рецепторов эстрогенов (РЭ) и РП в опухоли [68–71]. Высокая экспрессия РЭ и РП

наблюдалась у больных с эндометриодной карциномой по сравнению с пациентками с СПР ($p=0,005$ и $0,0005$) [48, 72].

В исследовании К.М. Пожарисского и соавт. [73] показано, что опухоли эндометрия, метастазирующие в регионарные лимфатические узлы, в 38% случаев эстрогеннегативны и в 47% — прогестероннегативны; напротив, опухоли без метастазов не содержали рецепторов стероидных гормонов только в 19% случаев ($p=0,04$, $p=0,007$). У больных с рецидивом опухоли были эстрогенотрицательными в 46% случаев по сравнению с 11,1% при безрецидивном течении заболевания ($p=0,006$). В противоположность этому экспрессия РП не влияла на частоту рецидивов.

Прогностическое значение ядерного антигена Ki-67 при РТМ проанализировано в исследовании R. Halperin и соавт. [11], в котором не отмечено различий экспрессии Ki-67 в трех группах больных: в группе пациенток с высоко- и умеренно дифференцированной эндометриодной карциномой, низкодифференцированной эндометриодной карциномой и СПР.

При обобщении данных мировой литературы по РФРТМ следует подчеркнуть малочисленность исследований по данной проблеме, а также отметить следующие клиничко-морфологические особенности. РФРТМ, в отличие от эндометриодных форм, встречаются главным образом у женщин старшей возрастной группы, для них характерна высокая частота рецидивов и низкая выживаемость. Диагностика и определение стадии при РФРТМ затруднены ввиду раннего метастазиро-

вания опухоли, сложностей проведения хирургического стадирования, а также значительной субъективности и плохой воспроизводимости данных. Это обуславливает необходимость поиска новых факторов прогноза для своевременного выявления и разработки тактики ведения пациенток из группы высокого риска.

В последнее время, преимущественно в зарубежных исследованиях, наблюдается повышенный интерес к использованию молекулярно-биологических параметров эндометриальной карциномы для определения прогноза. Несмотря на широкое изучение и определение большого спектра иммуногистохимических маркеров, проведенные исследования не позволяют сделать однозначный вывод о большинстве рассматриваемых показателей. Наиболее убедительные результаты при РФРТМ получены в отношении корреляции между неэндометриодным гистотипом и уровнями экспрессии p53, PTEN, uPAR, Ki-67, а также РЭ и РП.

Совсем недавно в литературе появились исследования, содержащие оценку нескольких иммуногистохимических маркеров, при этом наиболее прогностически значимые показатели выявлены при изучении патогенетически связанных маркеров, например молекул межклеточной адгезии (E-кадгерин/ β -катениновый комплекс). Подтверждение результатов описанных работ в исследованиях на более широкой популяции больных и последующее их применение в клинической практике позволят улучшить тактику ведения пациенток и, следовательно, прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lauchlan S.C. Tubal (serous) carcinoma of the endometrium. Arch Pathol Lab Med 1981;105:615—8.
2. Hendrickson M., Ross J., Eifel P.J. Adenocarcinoma of the endometrium: analysis of 256 cases with carcinoma limited to the uterine corpus. Gynecol Oncol 1982;13:373—92.
3. Trope C., Kristensen G.B., Abeler V.M. Clear-cell and papillary serous cancer: treatment options. Baillieres. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2001;15(3):433—46.
4. Hamilton C.A., Cheung M.K., Osann K. et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. Brit J Cancer 2006;94:642—6.
5. Ульрих Е.А., Нейштадт Э.Л. Редкие формы рака тела матки. Практ онкол 2004;5(1):68—76.
6. Novak E. Gynecological and Obstetrical Pathology. Philadelphia, Sanders W.B.; 1947. p. 225—4.
7. Craighead P.S., Sait K., Gavin C.S. et al. Management of aggressive histologic variants of endometrial carcinoma at the Tom Baker Cancer Centre between 1984 and 1994. Gynecol Oncol 2000;77:248—53.
8. Matthews R.P., Hutchinson-Colas J., Maiman M. et al. Papillary serous and clear cell type lead to poor prognosis of endometrial carcinoma in black women. Gynecol Oncol 1997;65:206—12.
9. Ульрих Е.А., Нейштадт Э.Л., Зельдович Д.Р., Урманчеева А.Ф. Комплексное лечение больных серозно-папиллярным раком. Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня основания ЦНИРРИ МЗ РФ. СПб.; 2003. с. 233—4.
10. Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А., Нейштадт Э.Л. и др. Серозно-папиллярный рак эндометрия (клиничко-морфологические особенности. Вопр онкол 2002;48(6):679—83.
11. Halperin R., Zebavi S., Habler L. et al. Comparative immunohistochemical study of endometrioid and serous papillary carcinoma of endometrium. Eur J Gynecol Oncol 2001;22(2):122—6.
12. Slomovitz B.M., Burke T.W., Eifel P.J. et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. Gynecol Oncol 2003;91(3):463—9.
13. Hendrickson M., Ross J., Eifel P. et al. Uterine papillary carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 1982;6(2):93—108.
14. Gallion H.H., Van Nagell J.R., Koborn E.I. et al. Stage I papillary carcinoma of endometrium. Cancer 1989;63:2224—8.
15. Scully R.E., Barlow J.F. Mesonephroma of ovary. Tumor of Mullerian nature related to the

- endometrioid carcinoma. *Cancer* 1967;20:1405—17.
16. Silverberg S., Kurman R. Tumours of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. Washington. Armed Forces Institute of Pathology; 1992. p. 240—88.
17. Abeler V.M., Vergote I.B., Kjorstad K.E. et al. Clear-cell carcinoma of the endometrium. Prognostic and metastatic pattern. *Cancer* 1996;78:1740—7.
18. Murphy K.T., Rotmensch J., Yamada S.D. et al. Outcome and patterns of failure in pathologic stages I-IV clear-cell carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(5):1272—6.
19. Clement P.B., Young R.H. Non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus: a review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol* 2004;11:117—42.
20. Ross J.C., Eifel P.J., Cox R.S. et al. Primary mucinous adenocarcinoma of the endometrium. A clinicopathologic and histochemical study. *Am J Surg Pathol* 1983;7:715—29.
21. Dallenbach-Hellweg G., Hahn U. Mucinous and clear cell adenocarcinomas of the endometrium in patients receiving antiestrogens (tamoxifen) and gestagens. *Int J Gynecol Patol* 1995;14:7—15.
22. Rodolakis A., Papaspyrou I., Sotiropoulou M. et al. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium. A report of 3 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22:143—6.
23. Shidara Y., Karube A., Watanabe M. et al. A case report: verrucous carcinoma of the endometrium - the difficulty of diagnosis and a review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2000;26:189—92.
24. Kataoka A., Nishida T., Sugiyama T. et al. Squamous cell carcinoma of the endometrium with human papillomavirus type 31 and without tumor suppressor gene p53 mutation. *Gynecol Oncol* 1997;65:180—4.
25. Sherman M.E., Bitterman P., Rosenbein N.B. et al. Uterine papillary carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol* 1992;16(6):600—10.
26. Carcangiu M.L., Cambers J.T. Uterine papillary serous carcinoma. A study on 108 cases with emphasis on the prognostic significance of associated endometrioid carcinoma, absence of invasion, and concomitant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992;47:298—305.
27. Goff B.A., Kato D., Schmidt R.A. et al. Uterine papillary serous carcinoma: Patterns of metastatic spread. *Gynecol Oncol* 1994;55:264—8.
28. Williams K.E., Waters E.D., Woolas R.P. et al. Mixed serous-endometrioid carcinoma of the uterus. Pathologic and cytopathologic analysis of high-risk endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:7—18.
29. Lim P., Al Kushi A., Gilks B. et al. Early stage uterine papillary serous carcinoma of the endometrium. *Cancer* 2001;91:752—7.
30. Wheeler D.T., Bell K.A., Kurman R.J. et al. Minimal uterine serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2000;24:797—806.
31. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., Медицина; 1989. с. 275—340.
32. Cirisano F.D., Robboy S.J., Dodge R.K. et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:55—65.
33. Харитоновна Т.В. Рак тела матки. *Совр онкол* 2000;2(2):4—10.
34. Erdem O., Erdem M., Dursun A. et al. Angiogenesis, p53, and bcl-2 expression as prognostic indicators in endometrial cancer: comparison with traditional clinicopathologic variables. *Int J Gynecol Patol* 2003;22:254—60.
35. Susini T., Amunni G., Molino C. et al. Ten-years results of prospective study on the prognostic role of ploidy in endometrial carcinoma. *Cancer* 2007;109(5):882—90.
36. Chan J.K., Lozzi V., Youssef M. et al. Significance of comprehensive surgical staging in noninvasive papillary serous carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2003;90:181—5.
37. Huh W.K., Powell M., Leath III C.A. et al. Uterine papillary serous carcinoma: comparisons of outcomes in surgical stage I patients with and without adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;91:470—5.
38. Creasman W.T., Kohler M.F., Odicino F. et al. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2004;95:593—6.
39. Boruta D.M. 2nd, Gehrig P.A., Groben P.A. et al. Uterine serous and grade 3 endometrioid carcinomas: is there a survival difference? *Cancer* 2004;101:2214—21.
40. Khalifa M.A., Mannel R.S., Haraway S.D. et al. Expression of EGFR, Her-2/neu, P53 and PCNA in endometrioid, serous papillary and clear cell endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol* 1994;53:84—92.
41. Athanassiadou P., Athanassiades P., Grapsa D. et al. The prognostic value of PTEN, p53 and β -catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunocytochemical study. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(3):697—704.
42. Alektiar V.M., McKee A., Lin O. et al. Is there a difference in outcome between stage I—II endometrial cancer of papillary serous/clear cell and endometrioid FIGO Grade 3 cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:79—85.
43. Pradhan M., Abeler V.M., Danielsen H.E. et al. Image cytometry DNA ploidy correlates with histological subtypes in endometrial carcinomas. *Mod Pathol* 2006;19(9):1227—35.
44. Alkuchi A., Lim P., Coldman A. et al. Interpretation of p53 immunoreactivity in endometrial carcinoma: establishing a clinically relevant cut-off level. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23(2): 129—37.
45. Osmanagaoglu M.A., Kadioglu S., Osmanagaoglu S. et al. The relationship between mutant p53 gene, DNA contents and conventional clinicopathological prognostic variables in cases with endometrial carcinoma. *Eur J Gynecol Oncol* 2005;26(1):64—70.
46. Geisler J.P., Geisler H.E., Wiemann M.C. et al. P53 expression as a prognostic indicator of 5-year survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999;74(3):468—71.
47. Oreskovic S., Babic D., Kalafatic D. et al. A significance of immunohistochemical determination of steroid receptors, cell proliferation factor Ki-67 and protein p53 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;93(1):34—40.
48. Kounelis S., Kapranos N., Kouri E. et al. Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature. *Mod Pathol* 2000;13(4):379—88.
49. Inaba F., Kawamata H., Teramoto T. et al. PTEN and p53 abnormalities are indicative and predicative factors for endometrial carcinoma. *Oncol Rep* 2005;13(1):17—24.
50. Wu H., Goel V., Haluska F.G. PTEN signaling pathways in melanoma. *Oncogene* 2003;22(20):3113—22.
51. Wijnhoven B.P., Dinjens W.N., Pignatelli M. E-cadherin-catenin cell-cell adhesion complex and human cancer. *Brit J Surg* 2000;87(8):992—1005.
52. Stefansson I.M., Salvensen H.B., Akslen L.A. Prognostic impact of alterations in P-cadherin expression and related cell adhesion markers in endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2004;22: 1242—52.
53. Bremnes R.M., Vève R., Hirsch F.R. et al. The E-cadherin cell-cell adhesion complex and cancer invasion, metastasis, and prognosis. *Lung Cancer* 2002;36(2):115—24.
54. Kim Y.T., Choi E.K., Kim J.W. et al. Expression of E-cadherin and α -, β -, γ -catenin proteins in endometrial carcinoma. *Yonsei Med J* 2002;43:701—11.
55. Matsui S., Shiozaki H., Inoue M.



et al. Immunohistochemical evaluation of alpha-catenin expression in human gastric cancer. *Virchows Arch* 1994;424(4):375—81.

56. Jawhari A., Jordan S., Poole S. et al. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin-catenin complex in gastric carcinoma: relationship with patient survival. *Gastroenterology* 1997;112(1):46—54.

57. Mell L.K., Meyer J.J., Tretiakova M. et al. Prognostic significance of E-cadherin protein expression in pathological stage I—III endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:5546—53.

58. Sakuragi N., Nishiya M., Ikeda K. et al. Decreased E-cadherin expression in endometrial carcinoma is associated with tumor dedifferentiation and deep myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 1994;53:183—9.

59. Schlosshauer P.W., Ellenson L.N., Soslow R.A. Beta-catenin and E-cadherin expression patterns in high-grade endometrial carcinoma are associated with histological subtype. *Mod Pathol* 2002;15(10):1032—7.

60. Tecimer C., Doering D.L., Coldsmith L.J. et al. Clinical relevance of urokinase-type plasminogen activator, its receptor, and its inhibitor type 1 in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80(1):48—55.

61. Memarzadeh S., Kozak K.R., Chang L. et al. Urokinase plasminogen activator receptor. Prognostic biomarker for endometrial cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(16):10647—52.

62. Karahan N., Guney M., Baspinar S. et al. Expression of gelatinase (MMP-2 and MMP-9) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in endometrial carcinoma. *Eur J Gynecol Oncol* 2007;28(3):184—8.

63. Lynch C.C., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases in tumor-host cell communication. *Differentiation* 2002;70(9-10):561—73.

64. Klapper L.N., Waterman H., Sela M. Tumor-inhibitory antibodies to Her-2/ErbB2 may act by recruiting c-Clb and enhancing ubiquitination of Her-2. *Cancer Res* 2000;60(13):3384—8.

65. Yu D., Hung M.C. Overexpression of ErbB2 in cancer and ErbB2-targeting strategies. *Oncogene* 2000;19:6115—21.

66. Coronado P.J., Vidart J.A., Lopez-aseño J.A. et al. P53 overexpression predicts endometrial carcinoma recurrence better than HER-2/neu overexpression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;98(1):103—8.

67. Santin A.D., Bellone S., Gokden M. et al. Overexpression of Her-2/neu in uterine serous papillary cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:1271—9.

68. Geisinger K.R., Homesley H.D., Morgan T.M. Endometrial adenocarcinoma: a multiparameter clinicopathologic analysis including the DNA profile and sex hormone receptors. *Cancer* 1986;58(7):1518—25.

69. Martin J.D., Hahnel R., McCartney A.J. The effect of estrogen receptor status on survival in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1993;147(3):322—4.

70. Nyholm H., Christensen I.J., Nielsen A.L. Den prognostics betydning of progesteron receptoring hold ved endometrial cancer. *Ugeskr Laeger* 1997;159(5):601—4.

71. Palmer D.C., Muir I.M., Alexander A.I. The prognostic importance of steroid receptors in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1998;72(3):388—93.

72. Васильева Е.В., Белианин В.Л. Серозная аденокарцинома: критерии морфологического диагноза и иммуногистохимия. *Арх пат* 2005;67(2):25—7.

73. Пожариский К.М., Самсонова Е.А., Тен В.П. и др. Иммуногистохимический профиль эндометриальной аденокарциномы тела матки: ER, PR, Her-2, Ki-67 и их прогностическое значение. *Арх пат* 2005;(2):13—7.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

1. Статьи, направляемые в журнал «Опухоли женской репродуктивной системы», должны быть представлены на дискете или CD-носителях (электронная версия) с распечаткой на бумаге (в 2-х экз., через 2 интервала, шрифт — Times New Roman, 14 пунктов).

К статьям должны быть приложены резюме на русском и желательно на английском языках объемом не более 1/3 машинописной страницы.

2. В выходных данных следует указать: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, название учреждения, город.

Необходимо также приложить рекомендацию руководителя учреждения.

В конце статьи обязательно следует дать контактные телефоны, адрес электронной почты и Ф.И.О. авторов для связи.

3. Объем лекции и обзора не должен превышать 10—12 стр., оригинальной статьи — 8 стр. машинописного текста. Список литературы соответственно не должен превышать 20 и 40 источников.

4. Если статья сопровождается рисунками и таблицами, ссылки на них в тексте обязательны.

5. Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями.

На рисунке указываются: «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными бук-

вами русского алфавита — «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, расшифровываются в подрисуночной подписи. Электронный вариант рисунков должен быть выполнен в формате TIFF, 300dpi. Векторные иллюстрации — в формате EPS Adobe Illustrator 7.0—10.0.

Рисунки в программе Word не принимаются.

6. Все таблицы должны быть пронумерованы и иметь заголовки. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

7. Список литературы приводится в порядке цитирования. Для каждого источника необходимо указать: Ф.И.О. авторов (если авторов не более четырех, то перечислить все их фамилии. Если более четырех — следует указать фамилии и инициалы трех первых авторов, а вместо перечисления остальных ставится «и др.» или «et al.»). Также следует дать название книги или статьи, название журнала, год, том и номер выпуска (для книги — место издания, название издательства, год), страницы.

8. Буквенные сокращения в тексте статьи допускаются только после полной расшифровки понятия.

9. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНАЦИИ ТАКСОЛ/КАРБОПЛАТИН В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКА IIВ—IV СТАДИЙ (ПЕРВЫЙ МНОГОЦЕНТРОВОЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ)

Ж.А. Мартынова, И.В. Поддубная
Кафедра онкологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

COMBINATION OF TAXOL WITH CARBOPLATIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH STAGES IIВ-IV OVARIAN CANCER (FIRST MULTI-CENTER EXPERIENCE IN RUSSIA)

Zh.A. Martinova, I.V. Poddubnaya

Department of Oncology, Russian Medical Academy for Post-Graduate Education, Moscow

Taking into account the fact that the treatment of advanced ovarian cancer includes cytoreductive surgery and chemotherapy, it is important to take advantage of contemporary highly effective agents. In 2003 the Regional program for optimization of ovarian cancer treatment in Cancer centers of Russia was initiated: 100 patients from 22 Cancer dispensaries received combination chemotherapy with Taxol at the dose of 175 mg/m² as 3 hours intravenous infusion, then Carboplatin at the dose to obtain AUC=5,0 (TCb scheme). As a result of this multi-center study, the effectiveness of TCb scheme as first line chemotherapy was confirmed. The scheme can be successfully implemented in Cancer Centers.

Рак яичника (РЯ) является основной причиной смерти женщин от онкогинекологических заболеваний в России. В 2005 г. в Российской Федерации (РФ) выявлено 12 338 больных РЯ, из них 38,6% — в III стадии заболевания и 23,9% — в IV. Всего в нашей стране в 2005 г. находилось под наблюдением 75 195 больных РЯ, летальность на первом году после постановки диагноза составила 28,7% [1]. От РЯ в России погибает 49—56% всех онкогинекологических больных [2]. В 2005 г. в РФ от РЯ умерли 7434 больных (5,7% всех злокачественных новообразований) [1]. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире более 100 тыс. женщин умирает от РЯ [1]. В США и странах Западной Европы стандартом первой линии терапии больных распространенным РЯ (РРЯ) признан режим ТСб: паклитаксел (таксол) 175 мг/м² + карбоплатин AUC=7 (6—8 циклов). Российский опыт использования этого современного метода лечения РЯ невелик. Это обусловлено отсутствием унифицированных программ терапии

и адекватного лекарственного обеспечения онкологических учреждений. С 2002 г. в России по инициативе ведущих специалистов-онкологов начали создавать и внедрять региональные программы по лечению опухолей основных локализаций. В 2003 г. стартовала Региональная программа по оптимизации лечения распространенного РЯ в онкологических учреждениях России, целью которой являлись применение адекватного лечения РЯ в онкологических учреждениях практического здравоохранения, повышение эффективности противоопухолевой терапии больных РЯ IIВ—IV стадий, улучшение качества их жизни и обобщение российского опыта.

Материалы и методы

В рамках Региональной программы по оптимизации лечения РРЯ 100 больных в 22 онкологических диспансерах России с 2004 по 2007 г. получили комбинацию ТСб в качестве противоопухолевой терапии 1-й линии или с адъювантной целью. Показаниями к использованию схемы были: морфологически подтвержденный диагноз; IIВ—IV стадии РЯ (стадирование осуществлялось на основании классификации FIGO); отсутствие ранее проводившейся лекарственной или лучевой терапии по поводу РЯ; возраст старше 18 лет; общее состояние по шкале ECOG—ВОЗ — не более 2; сохранная функция костного мозга, печени, почек. Методика терапии: после стандартной премедикации вводился таксол в дозе 175 мг/м² в виде 3-часовой внутривенной инфузии, затем — карбоплатин в дозе, необходимой для достижения AUC=5,0. Учитывая проведение химиотерапии (ХТ) в региональных онкологических учреждениях (нередко в амбулаторных условиях), сложность обеспечения препаратами поддерживающей терапии, схему лекарственного лечения модифициро-

Таблица 1. Распределение больных РЯ по стадиям заболевания

Стадия (FIGO)	Число больных	
	абс.	%
II	16	16
IIВ	14	14
IIС	2	2
III	63	63
IV	21	21
Всего...	100	100

вали за счет уменьшения дозы карбоплатина — AUC=5,0. Интервал между курсами — 21 день. Средний возраст женщин составил 51 год (28—80 лет). Из 100 первичных больных РРЯ у 84 отмечены III—IV стадии болезни (табл. 1).

У большинства больных — 78 (78%) — была серозная цистаденокарцинома яичника, другие гистологические варианты встречались с меньшей частотой: у 7 (7%) женщин — муцинозная, у 3 (3%) — эндометриоидная, у 7 (7%) — смешанная, у 5 (5%) — недифференцированная цистаденокарцинома.

Согласно требованиям Региональной программы на первом этапе лечения всем больным была выполнена циторедуктивная операция в различном объеме. Оптимальная циторедукция (отсутствие после хирургического вмешательства визуальных признаков остаточной опухоли в брюшной полости, малом тазу и забрюшинном пространстве) была произведена 16 (16%) больным, субоптимальная (наличие остаточной опухоли до 1,5—2 см в наибольшем измерении) — 53 (53%) и неоптимальная (наличие остаточной опухоли > 2 см) — 31 (31%) пациентке. При появлении признаков прогрессирования после 2 курсов лечения пациенток переводили на терапию второй линии по усмотрению врача регионального онкологического учреждения.

Результаты

Пациентки без остаточной опухоли после оптимальной циторедуктивной операции (16 случаев) получили ХТ с адьювантной целью, поэтому нами оценена у них только длительность безрецидивного периода. Результаты индукционной ХТ рассмотрены у 84 больных с учетом эффективного воздействия на все проявления болезни (плеврит, асцит, опухолевое поражение брюшины, метастазы в печени, в забрюшинные лимфатические узлы), включая остаточную опухоль в малом тазу и брюшной полости. Объективный эффект в группе больных с остаточной опухолью отмечен у 70 (83%) пациенток: полная регрессия опухоли — у 53 (63%) женщин, частичная — у 17 (20%) больных. Стабилизацию процесса наблюдали у 9 (11%) женщин. Причиной прекращения лечения явилось раннее (после второго курса ХТ) прогресси-

вание заболевания только у 5 (6%) больных (табл. 2).

Результаты противоопухолевой терапии отчетливо коррелировали с распространенностью процесса (табл. 3). Так, при II стадии ОЭ составила 100% (11 женщин), причем в 91% случаев зафиксирована ПР. Ни у одной больной не было стабилизации или прогрессирования процесса к окончанию терапии. При III стадии ОЭ лечения была равна 83%; у 30 (58%) пациенток была ПР, у 13 (25%) — ЧР. При IV стадии также показан значительный (76%) объективный эффект терапии: ПР достигнута у 13 (62%) женщин, ЧР — у 3 (14%) пациенток. Стабилизация, прогрессирование заболевания отмечены только на III и IV стадиях болезни, при этом стабилизация зафиксирована практически с одинаковой частотой при III (13%) и IV (10%) стадиях, а прогрессирование чаще наступало при IV стадии (14% по сравнению с 4% при III стадии). Различия между показателями статистически достоверны. Вычисление и сравнение достоверности различий средних величин проводилось с помощью пакета статистических программ. Достоверными считались различия с вероятностью не менее 95% ($p < 0,05$).

Таблица 2. Эффективность противоопухолевой терапии РЯ

Число больных с остаточной опухолью	ОЭ	ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессирование
84(100)	70 (83)	53 (63)	17 (20)	9 (11)	5 (6)

Примечание. Здесь и далее представлено число больных (в скобках — в процентах); ОЭ — общая эффективность; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

Таблица 3. Результаты лечения в зависимости от стадии заболевания

Стадия (FIGO)	Число больных	ОЭ	ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессирование
II	11 (100)	11 (100)	10 (91)	1 (9)	—	—
III	52 (100)	43 (83)	30 (58)	13 (25)	7 (13)	2 (4)
IV	21 (100)	16 (76)	13 (62)	3 (14)	2 (10)	3 (14)
Всего ...	84 (100)	70 (83)	53 (63)	17 (20)	9 (11)	5 (6)

Примечание. Здесь и в табл. 4 $p < 0,05$.

Таблица 4. Эффективность схемы в зависимости от размера остаточной опухоли

Размер остаточной опухоли, см	Число больных	ОЭ	ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессирование
< 1,5—2	53 (100)	49 (92)	38 (71)	11 (21)	3 (6)	1 (2)
> 2	31 (100)	22 (71)	16 (52)	6 (19)	5 (16)	4 (13)
Всего ...	84 (100)	71 (85)	54 (64)	17 (20)	8 (10)	5 (6)

Таблица 5. Распределение больных в зависимости от проведенных курсов ХТ

Число курсов	Число больных	Общее число проведенных курсов (%)
Индукционная терапия		
2	5 (6)	10 (2)
6	43 (51)	258 (48)
7	19 (23)	133 (25)
8	17 (20)	136 (25)
Всего ...	84 (100)	537 (100)
Адьювантная терапия		+
6	16 (100)	96 (100)
Итого	100 (100)	633 (100)

Таблица 6. Анализ эффективности в зависимости от числа проведенных курсов

Число курсов	Число больных	ОЭ	ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессирование
2	84 (100)	41 (49)	17 (20)	24 (29)	38 (45)	5 (6)
4	79 (100)	53 (67)	34 (43)	19 (24)	26 (33)	—
6	79 (100)	70 (89)	53 (67)	17 (22)	9 (11)	—

Таблица 7. Результаты лечения при наличии плеврита и метастазов в печени

Локализация	Число больных	ОЭ	ПР	ЧР	Стабилизация	Прогрессирование
Метастазы в печени	9(100%)	4(44%)	2(22%)	2(22%)	5(56%)	—
Плеврит:						
односторонний	19 (100)	12 (63)	9 (47)	3 (16)	5 (26)	2 (11)
двусторонний	16 (100)	12 (75)	9 (56)	3 (19)	3 (19)	1 (6)
	3 (100)	—	—	—	2 (67)	1 (33)

Анализ зависимости результатов лечения от размеров оставшейся после циторедуктивной операции опухоли показал: чем меньше остаточная опухоль у больных РЯ, тем выше эффект последующей терапии (табл. 4). Так, ОЭ при остаточной опухоли до 2 см составила 92% по сравнению с 71% у больных с остаточной опухолью > 2 см (до 10 см), при этом ПР достигнута у 71% больных с меньшим размером опухоли по сравнению с 52% при опухоли > 2 см. В обоих случаях ЧР была примерно равной: 21% — при опухоли до 2 см и 19% — при больших размерах. Прогрессирование при опухоли до 2 см выявлено только у 2% больных по сравнению с 13% при опухоли > 2 см.

Проведен анализ 633 курсов ХТ: индукционная терапия осуществлена у 84 больных (537 курсов), адьювантная — у 16 (96 курсов).

Индукционная терапия проведена в объеме не менее 6 курсов у 43 (51%) больных, адьювантная — в количестве 6 курсов у 16 (100%) больных (табл. 5).

Анализ результатов лечения в зависимости от числа проведенных курсов ХТ показал, что с увеличением их количества возрастает эффективность схемы ТСб. Так, общая эффективность после 2-го курса ХТ составила 49%, после 4-го — 67%, после 6-го — 89%. После 2-го курса ПР наблюдали только у 20% больных, после 4-го — у 43%, после 6-го — у 67% (табл. 6).

При метастазах в печени ОЭ отмечена у 4 (44%) пациенток, ПР и ЧР достигнуты равнозначно — у 2 (22%) больных, прогрессирования не было. При наличии одностороннего плеврита ОЭ была равна 75%, при этом отмечена высокая частота ПР — 56%, прогрессирование выявлено только у 1 (6%) больной (табл. 7). Полученные данные свидетельствуют о возможности достижения хороших результатов при отдаленных метастазах.

Отмены лечения или снижения дозы из-за токсичности не было.

Обсуждение

В результате проведенного анализа выявлена высокая эффективность схемы ТСб в индукционном режиме, которая отчетливо коррелировала со стадией заболевания, размерами остаточной опухоли и количеством курсов проведенной ХТ. При проведении адьювантной терапии зафиксировано сохранение ремиссии у всех 16 пациенток: за период наблюдения 30 мес рецидива болезни не наблюдалось.

Заключение

Таким образом, результаты многоцентрового исследования подтверждают возможность проведения эффективной схемы таксол/карбоплатин в качестве первой линии ХТ РРЯ в онкологических учреждениях практического здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г.

Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2007;18(2 Прил 1):10—101.

2. Поддубная И.В. Проект Региональ-

ной программы лечения первичных больных раком яичников Пб—с—IV стадий. Современ онкол 2003;5(1):10—1.