

**80,
3**

ЖЕНСКОЙ

РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

**СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА
ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ
И ЭСТЕТИКИ МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

**ХРОНИЧЕСКИЙ
БОЛЕВОЙ СИНДРОМ:
СОВРЕМЕННАЯ
ОБЕЗБОЛИВАЮЩАЯ
ТЕРАПИЯ**

**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ
МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ**

**УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА
ЛЕЙОМИОСАРКОМЫ МАТКИ**

**САРКОМА ВУЛЬВЫ —
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД
НА ПРОБЛЕМУ**



Новости, которые дарят НАДЕЖДУ!

**В терапии операбельного
гормоноположительного
рака молочной железы
у женщин в постменопаузе**

▶ **Аримидекс®**
анастрозол **100 месяцев** наблюдения
статистически значимое снижение риска¹

- рецидива на 24% ($p=0.0001$)
- отдаленных метастазов на 16% ($p=0.022$)
- контралатерального РМЖ на 40% ($p=0.004$)

▶ **Тамоксифен** перевод на **Аримидекс®**
анастрозол

статистически значимое снижение
риска смерти на 47% ($p=0.045$)²

1. Kaufmann M, et al., J Clin Oncol 2006 24 (18S): Abs.547, 14s; Proceedings ASCO 2006.
2. The ATAC Trialists' Group Lancet Oncol 2008; 9: 45_53

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь
в Представительство компании «АстраЗенека ЮК Лимитед» (Великобритания) в Москве
119334 Москва, ул. Вавилова, д. 24, корп. 1. Тел.: (495) 799 5699; факс: (495) 799 5698
www.astrazeneca.ru

ARI2028, дата одобрения 12.02.08

АстраЗенека
ОНКОЛОГИЯ
прогресс науки - в клиническую практику

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 доктор. мед. наук А.Д. Зикиряходжаев

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

проф. В.И. Борисов (Москва)

проф. Л.М. Бурдина (Москва)

канд. мед. наук Я.В. Вишневская (Москва)

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)

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. Тюлядин (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. Баринев (Москва)

доктор мед. наук Л.Ф. Гуляева (Новосибирск)

проф. В.П. Козаченко (Москва)

проф., доктор мед. наук Л.А. Коломиец (Томск)

доктор мед. наук С.Э. Красильников (Новосибирск)

проф. Л.И. Крикунова (Обнинск)

проф. М.А. Курцер (Москва)

проф. К.П. Лактионов (Москва)

проф. Т.А. Максименко (Барнаул)

проф. С.Я. Максимов (С.-Петербург)

проф. Е.Г. Новикова (Москва)

проф. В.А. Титова (Москва)

проф. Б.О. Толокнов (Москва)

проф. А.Ф. Урманчеева (С.-Петербург)

проф. А.М. Гарин (Москва)

проф. А.Н. Грицай (Москва)

Зарубежные редакторы

Х.Ф. Багирова (Азербайджан)

В.И. Рятсеп (Эстония)

Ю. Таджикибаева (Узбекистан)

М.Ф. Сафроний (Молдова)

Адрес редакции:

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

НИИ канцерогенеза, 3-й этаж,

офис «АБВ-пресс»

тел./факс: (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvgrp.ru

Статьи направлять по адресу:

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

проф. Летагину В.П.

e-mail: arirr@mail.ru

Заведующая редакцией Е.В. Колесникова

Редактор Н.В. Черножукова

Корректор Т.С. Овчинникова

Дизайн и верстка А.В. Амаспур

Служба подписки и распространения С.А. Горбунова

abv@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе

по надзору за соблюдением законодательства

в сфере массовых коммуникаций

и охране культурного наследия

9 июня 2005 г. ПИ № ФС 77 — 21305

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Опухоли женской репродуктивной системы» обязательна
ISSN 1994—4098. Опухоли женской репродуктивной системы. 2008. № 3. 1—80.

© ООО «АБВ-пресс», 2008

Подписной индекс в каталогах:

«Почта России» — 12286

«Пресса России» — 42166

Отпечатано в типографии ЗАО «Д-графикс»

Тираж: 2000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

МАММОЛОГИЯ

Актуальная тема

З.В. Павлова, К.П. Лактионов, М.Е. Исакова, А.М. Павлова, С.В. Погодин

Современные принципы лечения хронического болевого синдрома у больных раком молочной железы	4
--	---

Н.И. Рожкова

Современная медицина для здоровья и эстетики молочной железы	10
--	----

Проблема

Г.В. Мартынова, И.В. Высоцкая, В.П. Лetyгин, В.Д. Ермилова, Е.А. Ким

Особенности клинической картины и биологических характеристик редких форм рака молочной железы.	14
---	----

Лекция

Л.Е. Комарова

Роль и место скрининговой маммографии в диагностике рака <i>in situ</i>	20
---	----

Диагностика опухолей молочной железы

А.Б. Абдураимов, С.К. Терновой

Новые возможности лучевой диагностики рака молочной железы	24
--	----

С.Г. Веснин, М.А. Каплан, Р.С. Авакян

Современная микроволновая радиотермометрия молочных желез	28
---	----

Лечение опухолей молочной железы

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 II. Бисфосфонаты в адъювантном лечении рака молочной железы	36
---	----

Новые технологии

Д.А. Енгай, И.В. Поддубная, Н.Н. Тупицын, Е.Б. Мечетнер

Клинико-иммунологическое значение экспрессии MDR1/Pgp 170 при раке молочной железы	41
--	----

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

В.Ф. Семиглазов, А.А. Малодушева, В.Г. Иванов, П.В. Криворотыко

Адъювантная эндокринотерапия больных раком молочной железы в постменопаузе	44
--	----

Э.Т. Зулкарнаева, Р.Х. Хакимова, Е.И. Лапан, И.Л. Благодетелев

Индол-3-карбинол в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы	50
--	----

Н.Ю. Добровольская, Э.К. Возный, Ю.М. Бычков

Возможности адъювантной эндокринной терапии рака молочной железы (часть I)	54
--	----

Т.Н. Коломойцева, О.А. Орлов, Г.А. Козлова

Опыт использования препарата из экстракта цимицифуги (Климадинон®) в комплексной реабилитации больных раком шейки матки	57
--	----

ГИНЕКОЛОГИЯ

Актуальная тема

Л.К. Мнацаканян, В.В. Кузнецов, М.А. Чекалова, Т.И. Захарова

Ультразвуковая диагностика лейомиосарком матки	62
--	----

Проблема

Ю.Г. Паянц, К.И. Жордания, В.Ю. Сельчук, Ю.А. Барсуков,
В.С. Ананьев, Б.П. Копнин, Т.П. Казубская, О.А. Анурова, П.З. Куталия

Целесообразность проведения симультантных гинекологических операций при раке толстой кишки	67
---	----

Лечение опухолей репродуктивной системы

Е.В. Коржевская, В.В. Кузнецов

Современные патогенетические подходы к диагностике и лечению сарком вульвы	71
--	----

Е.А. Мустафина, В.В. Баранов, М.А. Шабанов, Л.И. Бокина, В.П. Козаченко, В.И. Пескова

Пятилетняя выживаемость больных раком тела матки II стадии в зависимости от морфологических признаков опухоли	75
--	----

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

Actual topics

Z.V. Pavlova, K.P. Laktionov, M.Ye. Isakova, A.M. Pavlova, S.V. Pogodin

Contemporary principles of treatment of chronic pain syndrome in patients with breast cancer	4
<i>N.I. Rozhkova</i>	

Health and esthetic issues of mammary glands in contemporary medicine	10
---	----

Problems

G.V. Martinova, I.V. Visotskaya, V.P. Letyagin, V.D. Yermilova, Ye.A. Kim

Characteristics of clinical picture and biologic features of rare breast cancer forms	14
--	----

Lecture

L.Ye. Komarova

Screening mammography in the diagnosis of cancer <i>in situ</i>	20
---	----

Diagnosis of breast tumors

A.B. Abduraimov, S.K. Ternovoy

New possibilities of radiologic diagnostics of breast cancer	24
--	----

S.G. Vesnin, M.A. Klapan, R.S. Avasyan

Contemporary microwave radiothermometry of mammary glands	28
---	----

Treatment for breast cancer

American society of clinical oncology update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer Part II. Bisphosphonates in the adjuvant therapy of breast cancer	36
--	----

New technologies

D.A. Yengay, I.V. Poddubnaya, N.N. Tupitsin, Ye.B. Mechetner

Clinical and immunologic importance of MDR1/Pgp170 expression in patients with breast cancer	41
---	----

PHARMACOTHERAPY

V.F. Semiglazov, A.A. Malodusheva, V.G. Ivanov, P.V. Krivorotko

Adjuvant endocrinotherapy of postmenopausal patients with breast cancer	44
---	----

E.T. Zulkarnayeva, R.H. Hakimova, Ye.A. Lapan, I.L. Blagodetelev

Indol-3-carbinol in the treatment of benign breast disorders	50
--	----

N.Yu. Dobrovolskaya, E.K. Vozniy, Yu.M. Bichkov

Adjuvant endocrinotherapy of breast cancer (part I)	54
---	----

T.N. Kolomoitseva, O.A. Orlov, G.A. Kozlova

Experience of Tsimitsifuti extract (Klimadinone®) use in the framework of complex rehabilitation of patients with cervical carcinoma	57
---	----

GYNECOLOGY

Actual topics

L.K. Mnatsakanyan, V.V. Kuznetsov, M.A. Chekalova, T.I. Zakharova

Ultrasound diagnosis of uterine leiomyosarcoma	62
--	----

Problems

Yu.G. Panidi, K.I. Zhordania, V.Yu. Selchuk, Yu.A. Barsukov, V

S. Ananyev, B.P. Kopnin, T.P. Kazubskaya, O.A. Anurova, P.Z. Kutaliya

Advisability of performing simultaneous gynecologic surgical procedures for colon cancer	67
--	----

Treatment for tumors of reproductive organs

Ye.V. Korzhevskaya, V.V. Kuznetsov

Contemporary pathogenetic approaches to diagnosis and treatment for sarcomas of vulva	71
---	----

Ye.A. Mustafina, V.V. Barinov, M.A. Shabanov, L.I. Bokina, V.P. Kozachenko, V.I. Peskova

5-year survival of patients with stage II uterine cancer depending on morphologic features of tumor	75
--	----



СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

З.В. Павлова, К.П. Лактионов, М.Е. Исакова, А.М. Павлова, С.В. Погодин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической патологии во всех индустриальных странах, включая Россию [1]. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в Северной Америке (99,4 на 100 тыс. населения), Новой Зеландии (71,69), России (38,53), наименьшая — в Китае (11,77) [2]. Ежегодно в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), регистрируется около 1 млн заболеваний РМЖ [3]. К 2010 г. прогнозируется увеличение числа заболевших до 1,5 млн женщин [4]. В 2004 г. на учете состояло 408,4 тыс. больных РМЖ [5]. Сегодня под наблюдением находятся 500 тыс. женщин, страдающих РМЖ. Статистика смертности от этого заболевания составляет 24 тыс. женщин в год [4].

Проблема лечения боли у онкологических больных, особенно в стадии генерализации опухолевого процесса, является наиболее важной в системе здравоохранения не только в нашей стране, но и во многих других странах мира. В настоящее время существует тщательно разработанная статистика заболеваемости и смертности от рака, но практически отсутствуют эпидемиологические исследования частоты, локализации, характера, интенсивности боли при различных формах и стадиях заболевания. Известно лишь, что во всем мире на 10 млн заболевших раком 50% страдают от боли. Считается, что 25% онкологических больных (каждый четвертый) умирают без действенной помощи. Около 40% больных с промежуточной стадией заболевания и 60—80% с генерализацией опухолевого процесса испытывают боль — от умеренной до сильной [6].

При выраженном болевом синдроме (БС) боль утрачивает свою физиологическую защитную функцию и становится бессмысленным, отягощающим жизнь фактором, таким образом перерастая в сложную медицинскую проблему. Последние сроки жизни больные в стадии генерализации опухолевого процесса проводят в состоянии крайнего дискомфорта. В связи с этим лечение боли приобретает исключительно важное значение, даже если это только паллиативная мера по отношению к основному заболеванию.

БС при РМЖ отмечается у 31,6% больных, а при генерализации опухолевого процесса — уже в 53% случаев. Наиболее частая причина боли при

РМЖ обусловлена метастатическим поражением костей скелета (44%), внутренних органов (34%), местным распространением процесса (22%) [7].

Метастазы РМЖ обычно локализуются по центральной оси тела, чем дальше от нее, тем метастазы встречаются реже. Эта закономерность обусловлена гематогенным распространением метастазов, обычно через сосудистые системы в позвоночнике, малом тазу, артериальные эмболы. Основным клиническим проявлением является «дергающая» боль, усиливающаяся при движении, тепловом воздействии, надавливании на очаг повреждения. Характерны ночные боли, нередко отмечается повышение температуры тела. В результате деструкции кости происходят патологические переломы, повреждения нервов, нервных сплетений, сдавление тел позвонков. Развивается гиперкальциемия, которая резко снижает порог болевой чувствительности, что значительно усиливает восприятие боли [8]. Наиболее часто костные метастазы локализуются в шейном отделе позвоночника (C_1 — C_{II}) и (C_{VII} — Th_1). Боль иррадирует в заднюю часть черепа, усиливаясь при движении, наклоне головы (при C_1 — C_{II}), или в оба плеча (при C_{VII} — Th_1), при этом носит глубокий постоянный характер.

Если борьба с болью осуществляется успешно, пациент получает возможность вести нормальный образ жизни и даже работать.

Несмотря на большой интерес к профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний, лечению хронической боли не уделяется должного внимания.

Наиболее важными причинами неадекватного лечения боли являются следующие.

1. Отсутствие соответствующего обучения студентов-медиков, врачей-онкологов, участковых терапевтов лечению хронической боли.
2. Недостаточность информации о лечении БС.
3. Отсутствие объективных критериев контроля боли и эффективности лечения.
4. Недостаточное использование оценочных шкал боли: шкала словесных оценок (СОШ), дающая простое описание интенсивности боли, визуальная аналоговая шкала (ВАШ), представляющая собой линию длиной 10 см, по которой больной сам определяет интенсивность боли в процентах,



и, наконец, 5-балльная цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ), где 0 баллов — нет боли, 1 — легкая боль, 2 — дискомфорт, 3 — раздражающая боль, 4 — страшная боль, 5 — боль мучительная.

5. Биохимические методы применяют только в научных целях (катехоламины — адреналин, норадреналин, дофамин; В-эндорфины, энкефалины, динарфины, стероидные гормоны и др.).

6. Недостаточное понимание механизмов развития боли и др.

Из-за отсутствия соответствующего обучения врачей преувеличивается опасность развития у больных лекарственной (наркотической) зависимости (физиологической и психологической). В результате назначаются заведомо заниженные дозы наркотических анальгетиков. Большинство врачей все еще отдает должное парентеральному введению наркотических анальгетиков для лечения умеренной боли, которая могла бы быть купирована ненаркотическими анальгетиками или их комбинацией с другими лекарственными препаратами. В то же время больные, страдающие от сильной боли, наркотические анальгетики не получают или получают их недостаточно.

Существующая система законодательства по назначению наркотических анальгетиков и системы контроля ограничивают достаточность необходимых лекарственных препаратов для обезболивания. В сложившейся ситуации ВОЗ разработана программа борьбы с хроническим БС (ХБС) и основные ее правила (1987).

Комитетом экспертов ВОЗ (1996) по обезболиванию инкурабельных онкологических больных определена системная фармакотерапия ХБС как основной метод лечения, учитывая его эффективность, неинвазивность, удобство для длительного самостоятельного применения. В его основе — трехступенчатая (последовательная) схема использования неопиоидных и опиоидных препаратов (табл. 1).

1) Предпочтение отдается назначению препаратов внутрь при отсутствии дисфагии, тошноты, рвоты. Это позволяет больным самим регулировать обезбоживание и сохранять определенную независимость в отношении обслуживания. К тому же прием препаратов внутрь столь же эффективен,

как и при парентеральном введении, но доза должна быть в 2—3 раза больше, чем парентеральная.

2) Важно разумное определение интервалов введения лекарственных препаратов. Лишь в том случае, когда интервал между приемами лекарственных препаратов составляет $\frac{2}{3}$ периода их фармакологического действия, в плазме крови создается необходимая концентрация и достигается желаемый обезболивающий эффект.

3) Введение лекарственных препаратов по жесткой, почасовой схеме, а не по требованию больного. Каждая последующая доза препарата дается до того, как появится боль.

4) Поэтапное лечение боли с использованием трехступенчатой схемы ВОЗ (1996):

а) назначение лекарственных средств по нарастающей силе действия;

б) отказ от использования препаратов одной ступени, например, кодеина и трамала, трамала и просидола, диклофенака и кетопрофена. Лучше назначать кодеин в комбинации с парацетамолом, трамал с парацетамолом и т.д.

При системной фармакотерапии в основном применяют анальгетики периферического (неопиоидного) и центрального (опиоидного) действия.

Анальгетики периферического действия

Анальгетики периферического действия — НПВС ингибируют образование периферических медиаторов боли — простагландина-2 (ПГ-2) и брадикинина (БК) — в условиях повреждающего действия на живую ткань. Эти медиаторы оказывают возбуждающее влияние на ноцицептивные рецепторы с последующей передачей болевых импульсов на афферентные волокна. Отсюда становится понятной роль ингибиции указанных медиаторов в защите болевых рецепторов, т.е. прерывание боли в самом ее начале [9]. НПВС ингибируют фермент — циклооксигеназу (ЦОГ) — в тканях, ответственный за синтез ПГ. Известны 2 вида ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

НПВС делятся на неселективные и селективные.

Неселективные НПВС ингибируют как ЦОГ-2, индуцированную воспалением, так и ЦОГ-1 — физиологическую. Поэтому наряду с анальгетическим, противоотечным, жаропонижа-

Таблица 1. Применение неопиоидных и опиоидных препаратов

Степень	Препараты
I (боль слабая)	НПВС*, анальгетики: метамизол (анальгин), парацетамол
II (боль умеренная)	Слабые опиоиды: кодеин, трамал, просидол, промедол, пентазоцин, бутарфанол, налбуфин (нубаин)
III (боль сильная, очень сильная)	Сильные опиоиды: омнопон, морфин, бупренорфин (норфин), фентанил (дюрогезик), бупренорфин (транстек)

*НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.



Таблица 2. Неселективные НПВС

Препарат	Доза
АСК	Таблетки 0,25; 0,5 мг 4–6 раз в сутки; суточная доза — 3,0 мг
Индометацин	Таблетки 25, 50 мг 2–3 раза в сутки, 75 мг (ретард) 1–2 раза в сутки; суточная доза — 200 мг
Ибупрофен	Таблетки 0,2; 0,4 мг 2–4 раза в сутки; суточная доза — 1300 мг
Диклофенак	Таблетки 50 мг (рапид), 100 мг (ретард), свечи 25, 50, 100 мг, раствор для инъекций — 75 мг/3 мл; суточная доза — 400 мг
Кетопрофен	Таблетки 100 мг (форте), 150 мг (ретард), капсулы 50 мг, раствор для инъекций 100 мг/2 мл; суточная доза — 300 мг
Ксефокам	Таблетки 4 и 6 мг, раствор для инъекций 8 мг/2 мл; суточная доза — 16 мг

Примечание. АСК — ацетилсалициловая кислота.

ющим действием эти препараты могут давать побочные эффекты — раздражение слизистой желудка, снижение почечного кровотока, агрегационной способности тромбоцитов с возможностью возникновения геморрагических осложнений. Неселективные НПВС используются при лечении ноцицептивной боли (соматической и висцеральной), связанной с поражением мягких тканей, суставов, позвоночника, внутренних органов, поскольку в пораженных тканях резко повышается содержание ПГ, вырабатываемых опухолевыми клетками (табл. 2).

Селективные НПВС ингибируют только ЦОГ-2, при их приеме значительно меньше побочных эффектов (табл. 3).

Целесообразно использование сложных препаратов на основе парацетамола (быстрое начало действия и выраженный обезболивающий эффект). К ним относятся солпадеин, каффетин, залдиар. Из-за малой дозы кодеина первые 2 препарата не причислены к учетным (табл. 4).

Входящий в состав залдиара трамал, помимо воздействия на эндогенную опиоидную систему, вызывает ингибирование медиаторов норадреналиновой и серотониновой систем. Синергизм обоих механизмов действия и определяет его высокую анальгетическую активность при низком наркотическом потенциале.

Анальгетики центрального действия

Анальгетики центрального действия осуществляют свое влияние преимущественно через опиоидную эндогенную систему [10].

В механизме боли, по современным данным, участвуют не только опиоидная, но и ряд других неопиоидных систем (адренергическая, ГАМК-ергическая, ВАК-система, кальциевая, серотониновая). В связи с этим анальгетики подразделяют на 2 группы:

- 1) опиоидные;
- 2) неопиоидные.

Опиоидные анальгетики являются основой лечения ХБС, так как анальгетики периферического действия эффективны лишь при слабой и умеренной боли. Препараты опиоидной группы отличаются друг от друга характером взаимодействия с опиоидными рецепторами («μ», «κ», «σ») [11]. Анальгетики, которые тесно связываются и прилипают только к μ-рецепторам, относятся к опиоидным агонистам: кодеин, морфин, промедол, просидол, фентанил, трамал (табл. 5).

Самый классический агонист — морфин. По ассоциативному коэффициенту (связывание с рецептором), времени прилипания к рецептору, силе анальгетического эффекта морфин принимается за единицу [5]. Необходимо отметить, что

Таблица 3. Селективные НПВС (I) и анальгетики периферического действия (II)

Препарат	Доза
I	
Нимесулид (нимулид)	Таблетки 100 мг 2 раза в сутки
Мовалис	Таблетки 7,5 и 15 мг, раствор для инъекций 15 мг/1,5 мл; суточная доза — 15 мг
II	
Метамизин (анальгин, баралгин)	Таблетки 0,5 мг 2–3 раза в сутки, раствор для инъекций 25, 50% 3–4 мл в/в, в/м; суточная доза — 3,0 мг
Парацетамол (цефекон)	Таблетки 0,25; 0,5; 1,0 мг 3–4 раза в сутки; суточная доза — 4,0 мг

Примечание. в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно.

фентанил сильнее морфина в 125 раз, а бупренорфин, относящийся к смешанным агонистам-антагонистам, в 30—40 раз.

Классическим антагонистом μ , κ , и σ -рецепторов является налоксон.

Смешанные агонисты-антагонисты — налбуфин, пентазоцин, бутарфенол — служат антагонистами μ - и агонистами κ -рецепторов. Бупренорфин (Норфин) — агонист μ - и антагонист κ -рецепторов. Транстек — трансдермальная терапевтическая система бупренорфина (табл. 6).

Схема назначения опиоидных анальгетиков

При усилении умеренной боли до сильной назначают кодеин, трамал (см. табл. 5). При неэффективности трамала применяют просидол. При предшествующей дозе трамала 400 мг/сут рекомендуемая доза просидола 60—80 мг/сут. Продолжительность лечения трамалом и просидолом определяется с учетом интенсивности ХБС и может исчисляться днями и месяцами.

При неэффективности просидола показан бупренорфин. После приема просидола в дозе 60—80 мг/сут начальная доза бупренорфина составляет 0,6—1 мг/сут, максимальная доза — 3 мг/сут. В процессе терапии проводится коррекция дозы препарата в сторону ее повышения по мере усиления боли. Учитывая «потолковый» эффект бупренорфина, не следует превышать его суточную дозу — 3 мг/сут — для избежания сложности перехода на морфин. Морфин не может оказывать полноценный эффект из-за недостатка μ -рецепторов, высвобождающихся от связи с бупренорфином. Терапия бупренорфином может быть успешной в течение нескольких месяцев [12].

Таблица 5. Опиоидные анальгетики-агонисты

Препарат	Доза
Морфина гидрохлорид	1 и 2% по 10, 20 мг. Интервал 4—5 ч
Морфина сульфат — МСТ (ретард)	10, 30, 60, 100 мг. Интервал 10—12 ч
Кодеина фосфат	10 мг, начальная доза 10—60 мг
Дигидрокодеин (ретард)	60, 90, 120 мг, начальная доза 60—90 мг. Интервал 12 ч
Промедол	1—2% разовая доза 20 мг. Интервал 12 ч
Омнопон	2% раствор, разовая доза 20 мг. Интервал 3—4 ч
Просидол	Защечные таблетки, 10—12 мг, 1% раствор 1 мл, начальная доза 20—40 мг. Интервал 4 ч. Суточная доза 60—80 мг
Дюрогезик	Трансдермальная терапевтическая система фентанила. 4 варианта пластырей: 25, 50, 75, 100 мкг/2. Интервал 72 ч. 1 раз в 3 сут
Трамала гидрохлорид (трамал)	Таблетки 100, 150 мг (ретард), капсулы 50 мг, раствор 1 мл — 50 мг, раствор 2 мл — 100 мг. 50—100 мг с интервалом 6 ч. Суточная доза 400 мг

Таблица 4. Сложные препараты на основе парацетамола

Препарат	Состав, мг	Доза
Солпадеин	Парацетамол — 0,5 Кодеин — 8 Кофеин — 300	По 1 таблетке 2—3 раза в сутки
Каффетин	Кофеин — 0,5 Кодеин — 0,01 Парацетамол — 0,25 Пропифеназол — 0,2	По 1 таблетке 2—3 раза в сутки
Залдиар	Парацетамол — 0,325 Трамал — 0,0375	По 1 таблетке 2—3 раза в сутки

При неэффективности бупренорфина и переходе на морфин необходимо помнить, что морфин в 30—40 раз сильнее, чем морфин. Таким образом, после приема бупренорфина (в дозе 3 мг/сут) доза МСТ должна быть не менее 90 мг/сут.

При недостаточном обезболивающем эффекте МСТ показан переход на фентанил (дюрогезик). Дюрогезик в дозе 25 мкг/ч назначается, если предшествующая доза морфина не превышала 40 мг/сут, а МСТ — 130 мг/сут. Дюрогезик в дозе 100 мкг/ч более эффективен, чем 100—130 мг морфина гидрохлорида и 300—400 мг/сут МСТ. Продолжительность действия одного пластыря с любой дозировкой дюрогезика — 72 ч, т.е. замена пластыря проводится 1 раз в 3 сут. При очередной замене пластыря назначается доза дюрогезика на 1 ступень выше [13].

Помимо дюрогезика, может быть использован транстек (см. табл. 6). Механизм его действия и техника использования те же, что и у дюрогезика.

При нейропатической боли, обусловленной поражением нервных структур на различных уровнях нервной системы (нервные сплетения, нервные стволы, корешки), опиоидные анальгетики, даже в высоких дозах, оказываются недостаточно эффек-

ктивными. Это объясняется тем, что в возникновении нейропатической боли, кроме опиоидной, участвуют и другие медиаторные системы: ВАК-система, адренергическая, ГАМК-ергическая, серотониновая, кальциевая, норадреналиновая и др.

На эти системы оказывают воздействие следующие средства.

1. Антагонисты ВАК-системы (возбуждающие аминокислоты — глутамат, аспартат). Свойствами антагонистов ВАК-систем обладают ламотридин — 25—50 мг 1 раз в сутки, максимальная доза 100—200 мг/сут и общий анестетик — кетамин (калипсол) — 0,2 мг/сут в/м (до 15 мг), в/в (от 0,1 мг/кг до 150 мг/сут) в условиях стационара. Это позволяет снять интенсивность ХБС, восстановить чувствительность к опиоидам, нарушенную возбуждающими аминокислотами.

2. Агонисты α_2 -адренорецепторов:

— клонедин (клофелин) в дозе 0,075—0,01 мг 2—3 раза в сутки под контролем артериального давления;

— гуанфацин (эстулик) в дозе 1—2 мг 3 раза в сутки. Используется при казуалгии (рвущие, скручивающие боли). В основе казуалгии лежит дисфункция α_2 -адренорецепторов. Указанные препараты способствуют активации центральных α_2 -адренорецепторов.

3. Агонисты ГАМК-ергической системы. Одним из представителей является баклофен — 5—20 мг 3 раза в сутки. Препарат устраняет болезненный мышечный спазм на фоне корешкового синдрома при метастазах в позвоночник.

4. Антагонисты кальция:

- верапамил — 40 мг 3 раза в сутки;
- изоптин СР — 120 мг 2 раза в сутки;
- нифедипин — 10 мг 3 раза в сутки;
- кордафлекс (ретард) — 20 мг 2 раза в сутки.

Антагонисты кальция снижают перевозбуждение нервных структур на фоне ХБС, повышают эффективность опиоидных и неопиоидных анальгетиков [9].

5. Катадолон (флупиртин) — 100 мг 4 раза в сутки, максимально — 600 мг/сут. По анальгетическому эффекту близок к трамалу. Его нейромедиаторная система пока точно не определена, предположительно она норадреналиновая.

Специфическим свойством опиоидных анальгетиков является развитие толерантности и зависимости.

Толерантность — снижение эффекта от первоначально назначенной дозы анальгетиков. Проявляется через 2—3 нед от начала лечения ХБС, что требует увеличения разовой и суточной доз.

Лекарственная зависимость от опиоидных анальгетиков подразделяется на физическую и психическую. Физическая проявляется синдромом отмены (абстиненция) при прекращении введения анальгетика (дискомфорт, тошнота, рвота, спастические боли в животе, слезо- и слюнотечение, озноб, мышечный гиперкинез). Избежать развития абстинентного синдрома можно путем уменьшения дозировки с последующей отменой препарата.

Психическая зависимость — пристрастие к наркотику, непреодолимая потребность в его систематическом получении — наркомания. Боязнь появления зависимости у инкурабельного онкологического больного не должна служить препятствием к назначению достаточной дозы опиоидного анальгетика для снятия боли.

Адьювантные (вспомогательные) средства

1. **Антиконвульсанты.** Назначают при нейропатической боли (боли колющей, пароксизмальной, стреляющей, мышечном спазме, «скручивании»):

- карбамазепин (финлепсин) — 100 мг 2 раза в сутки с последующим повышением на 200 мг/сут до 1200 мг/сут;
- габапентин — 900—2400 мг/сут в 3 приема;
- баклофен — 5—20 мг 3 раза в сутки;
- сирдалуд (tizанидин) в дозе 2—4 мг 3 раза в сутки — при мышечном спазме, фантомной боли, ощущении «скручивания».

Таблица 6. Смешанные агонисты-антагонисты

Препарат	Доза
Налбуфин (нубаин)	Ампула 1 мл (10 мг) в/в, в/м, п/к. Начальная доза 10—15 мг. Интервал 4—6 ч; суточная доза — 300 мг
Бутарфанол тартарат (морадол)	Ампула 1 мл (2 мг). Начальная доза 2—4 мг в/м, интервал — 8 ч; суточная доза 6—20 мг
Пентазоцин	Ампула 1 мл (30 мг). Начальная доза 30—60 мг. Интервал 6—8 ч, максимальная доза — 30 мг
Бепренорфин (норфин)	Сублингвальная таблетка 0,2 мг, раствор в ампулах 1 мл — 0,3 мг, 2 мл — 0,6 мг. Максимальная суточная доза — 3 мг
Транстек	Трансдермальная терапевтическая система бупренорфина, 3 варианта пластырей: 35, 52,5; 70 мкг/2. Интервал 72 ч, 1 раз в 3 сут

Примечание. п/к — подкожно.



2. *Трициклические антидепрессанты (ТЦА):* амитриптилин, имипрамин. Начальная доза 10—12,5; 25 мг/сут. Дозу повышают до 30—50 мг/сут в течение недели, затем до 50—100 мг/сут. Облегчение боли наступает через 3—4 дня. Указанные препараты повышают содержание в центральной нервной системе моноаминов, истощаемых на фоне длительной боли. При дефиците моноаминов снижается анальгетическое действие опиоидов.

3. *Местные анестетики:* лидокаин, мексилетин. Обладают мембраностабилизирующим, антиаритмическим действием, облегчают невропатическую боль. Дозировка: лидокаин 2% — 2—4 (40—80) мл в/в капельно, 2—3 раза в сутки, мексилетин — таблетки 150 мг 3—4 раза в сутки.

4. *Кортикостероиды.* Назначают при головной боли, рвоте, связанных с метастазами в головной мозг, сопровождающихся отеком ткани мозга, повышением внутричерепного давления, а также при боли, вызванной сдавлением нервов, нервных стволов, корешков при метастазах в позвоночник, кости скелета. К ним относят:

— дексаметазон — 4—8 мг 2—3 раза в сутки, в/м, в/в;

— преднизолон — от 30—60 мг в/м, в/в до 100—160 мг/сут.

Препараты применяют в комбинации с диуретиком (до 3 дней). Доза снижается постепенно, через 3—4 нед кортикостероиды отменяют.

5. *Психотропные средства:* транквилизаторы, нейролептики. Назначают больным с ХБС, страдающим бессонницей, тревожностью, депрессией, агрессивностью, мышечными спазмами. В их состав входят:

— бензодиазепины — тазепам в дозе 10 мг 2—3 раза в сутки, суточная доза 30—40 мг; феназепам — 0,5—1 мг 2—3 раза в сутки, до 3—5 мг/сут;

— нейролептики (назначают при психозах, психосоматических нарушениях) — галоперидол, таблетки по 1; 5 мг, принимают по 1,5—3 мг/сут,

постепенно повышая дозу до 10—15 мг/сут; тизерцин, таблетки по 25 мг, по 1 таблетке 2 раза в сутки, постепенно повышая дозу до 300 мг/сут (в 3 приема), затем доза постепенно снижается.

Симптоматические средства

1. Противорвотные:

— церукал — 10 мг 2—3 раза внутрь, в/м, в/в до 100 мг/сут;

— галоперидол — 1 мг 2—3 раза в сутки внутрь.

2. Слабительные:

— сена — 2 таблетки 2 раза в сутки, до 10—12 таблеток в сутки;

— бисакодил — свечи, драже 5 мг, 10—15 мг/сут.

3. Клизмы.

В тех случаях, когда с помощью всех имеющихся методов лечения онкологических больных (хирургический, комбинированный, комплексный, химиолучевой, гормональный), а также посредством проведения системной фармакотерапии не удается купировать ХБС, показано применение инвазивных методов терапии: длительная эпидуральная аналгезия местными анестетиками (маркаин, наропин), опиоидными анальгетиками (морфин, фентанил) с использованием специальных дозаторов; эпидуральный и субарахноидальный нейролиз; нейролитическая блокада симпатических нервов — блокада чревного сплетения под рентгенологическим или компьютерно-томографическим контролем.

В связи с высокой эффективностью, неинвазивностью, удобством применения системной фармакотерапии при хронической боли в последние 10—15 лет значительно снизилась частота использования инвазивных методов (до 10%). Это также обусловлено малым числом специалистов, хорошо владеющих этими тонкими, скрупулезными, эффективными и крайне необходимыми методами лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брюзгин В.В. Лечение хронического болевого синдрома у больных генерализованными формами рака молочной железы. Опухоли женс репродукт сист 2007;(3):6—10.
2. Шлапак И.П., Ярош Е. Лечение болевого синдрома в онкологии. Петрозаводск; 2004.
3. Осипова Н.А., Новиков Г.А., Прохоров Б.М. Хронический болевой синдром в онкологии. М., Медицина; 1998.
4. Телеконференция по проблеме рака молочной железы, Москва, 2007. Совр Онкол 2007;9(2):4—6.
5. Корженкова Г.П., Лукьянченко А.Б., Зернов Д.И. Возможности магнитно-резонансной томографии в алгоритме обследования пациентов с заболева-

- ниями молочной железы. Маммология 2006;(1):39—43.
6. Исакова М.Е., Павлова З.В., Лактионов К.П. Лечение хронического болевого синдрома у онкологических больных. М., Медицина. 1994.
7. Летагин В.П. Стратегия лечения больных ранним раком молочной железы (по материалам Европейской школы онкологии, Москва, 2005). Маммология 2006;(1):86—7.
8. Каннер Р. Секреты лечения боли. Пер. с англ. М., Бином; 2006.
9. Исакова М.Е. Алгоритм лечения онкологической боли. РМЖ 2007;15(6):481—5.
10. Исакова М.Е. Адекватная терапия хронической боли Фентанилом у он-

- кологических больных. Сопровод тер онкол 2007;(1—2):70—2.
11. Pert C.B., Snyder S.H. Opiate receptor autoradiographic localization in the rat brain. Prac Nat Acad Sci 1976;73(10):3729—33.
12. Freye E. Opioid agonists antagonists and mixed narcotic analgesics. Berlin, New York; 1987.
13. Вторая конференция патологоанатомов России по вопросам ранней диагностики рака молочной железы. Совр Онкол 2007;9(2):6—7.
14. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. Маммология 2006;(1):9—13.



СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И ЭСТЕТИКИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.И. Рожкова

ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава, Москва

Здоровье населения является ключевым ресурсом развития государства, а показатели здоровья населения — важнейшим критерием развития общества.

Среди этих показателей особое место занимает женское здоровье, поскольку уровень заболеваемости (в том числе раком молочной железы) растет и приобретает угрожающую тенденцию. В настоящее время достаточно хорошо разработана система диагностики и лечения заболеваний молочной железы. Но, несмотря на активное внедрение новых технологий, в силу целого ряда причин наблюдается большая запущенность заболеваний, что не позволяет снизить смертность и улучшить качество жизни женщины.

Одна из причин этого кроется в отсутствии оздоровительных тенденций. Оздоровительная практика сегодня недостаточна и бессистемна. В рамках «диспансеризации населения» проводят не оздоровление, а выявление скрытой патологии. Соотношение объема профилактической деятельности и объема лечебной работы составляет 1:10. Постоянно растущее число лечебно-диагностических технологий опережает возможности своевременной корректировки программ реабилитационного и восстановительного лечения больных раком молочной железы.

Эти обстоятельства, а также приказы МЗиСР РФ диктуют необходимость сменить приоритеты на профилактическую направленность и ускорить разработку новой концепции оздоровления и повышения качества жизни женщин.

Расширение наших возможностей за счет увеличения объема знаний о причинах и предпосылках возникновения ряда болезненных состояний позволяет разработать как программу скрининга, так и систему мер, предупреждающих развитие болезней.

Известно, что скрининг снижает смертность от рака на 24—46% в зависимости от возраста. Следовательно, наши усилия должны быть направлены на проведение скрининга и профилактики.

В связи с этим нами разработана концепция системы профилактики, построенная с учетом готовности женщины заниматься своим здоровьем. Для ее реализации мы уже активно используем новые организационные формы информационно-просветительской работы с при-

влечением телемедицины — лекции, семинары, школы женского здоровья, «круглые столы», обучение приемам самообследования и реализации факторов ответственного отношения к здоровью. К ним относят коррекцию диеты (сбалансированность качества и количества), психологический комфорт дома и на работе, а также использование ряда медикаментозных средств, способствующих повышению иммунитета и выносливости.

Предлагаемая концепция строится на основе сочетания общепринятого медицинского подхода, учитывающего факторы риска, использования современных лечебно-диагностических технологий, а также включает сбалансированное питание, лечебную физкультуру (ЛФК), повышение психоэмоциональной устойчивости, средства творческого самовыражения через искусство. Это многообразие факторов помогает каждой женщине найти свой путь к сохранению здоровья.

Система профилактики — комплекс мероприятий, направленных на обеспечение высокого уровня здоровья людей, их профессионального долголетия, устранение причин заболеваний, улучшение условий труда, быта и отдыха населения, охрану окружающей среды.

Профилактические мероприятия подразделяются на индивидуальные и общественные.

Индивидуальная профилактика включает меры по предупреждению болезней, сохранению и укреплению здоровья, которые осуществляет сам человек. Практически они сводятся к соблюдению норм здорового образа жизни.

Общественная профилактика представляет собой систему политических, социальных, экономических, законодательных, воспитательных, санитарно-технических, санитарно-гигиенических, противоэпидемических и медицинских мероприятий, планомерно проводимых государством и общественными организациями с целью обеспечения всестороннего развития физических и духовных сил граждан, устранения неблагоприятных для здоровья факторов.

Помимо этого, профилактические мероприятия подразделяют на первичные, вторичные и третичные.

Первичная профилактика — это вмешательство, направленные на предупреждение возникновения болезни, устранение ее причин.



К *вторичной профилактике* относят вмешательства, необходимые для того, чтобы замедлить или остановить развитие заболевания у больных.

Третичная профилактика — мероприятия, проводимые для предотвращения ухудшения течения или осложнений заболевания после того, как болезнь уже проявилась.

К настоящему времени накоплен значительный опыт, свидетельствующий о наличии тесной взаимосвязи между факторами окружающей среды и внутренней предрасположенностью женщины к развитию заболеваний молочной железы.

Основными факторами, способствующими развитию заболеваний молочной железы, являются:

- отягощенная онкологическая наследственность;
- травмы молочной железы;
- хирургические вмешательства;
- невыполнение женщиной репродуктивных функций;
- нарушение нейропсихического состояния;
- избыточная масса тела;
- заболевания органов, функционально связанных с молочной железой;
- неблагоприятная экологическая среда проживания и производства.

Факторы, предрасполагающие к заболеваниям молочной железы:

- внешние: влияние радиации, климатических условий, состава почвы, воды, воздуха, нарушение обмена химических элементов, социальные условия проживания, уровень доходов, миграция, хронические стрессовые ситуации;
- внутренние: адаптационно-восстановительная ответная реакция организма, генетические и эндокринные заболевания, состояние иммунной, вегетативной и центральной нервной систем.

Нами практически разработаны эти программы с учетом указанных факторов. Настало время для их внедрения, требующего объединения усилий.

Сегодня отечественное здравоохранение пытается решить важнейшую стратегическую задачу — преодолеть негативные тенденции в состоянии здоровья населения страны.

Для этих целей разработана программа системных мероприятий по реформированию отрасли. Среди них — оптимизация структуры, повышение роли первичного звена медицинской помощи, усиление профилактической составляющей, развитие специализированной службы, разработка и внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения. Немаловажным является создание условий улучшения управляемости отрасли

с повышением мотивации труда врачей и оплаты их труда.

Решением этой непростой задачи мы и занимаемся на данном этапе в клинической маммологии.

За прошедшие годы была выполнена работа по ряду направлений, касающихся совершенствования и стандартизации условий организации маммологической службы, вопросов укрепления междисциплинарной интеграции (т.е. объединения врачей различных специальностей, занимающихся женским здоровьем), анализа технического и кадрового обеспечения лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) регионов и пополнения и обновления парка аппаратуры, разработки и внедрения новых диагностических и лечебных технологий, создания нового современного оборудования, разработки и внедрения новых методик скрининга, организации кабинетов, рентгено-ноперационных блоков, кабинетов реабилитации и разработки программ первичной, вторичной и третичной профилактики для школ здоровья, подготовки врача нового типа, владеющего широким спектром инвазивных и неинвазивных методик, обеспечивающих раннюю диагностику.

В 2000 г. на базе Российского научного центра рентгенорадиологии Росздрава (РНЦРР) был создан головной Маммологический центр Росздрава, в 2001 г. основана Российская ассоциация маммологов, объединяющая в своем составе врачей различных специальностей, занимающихся патологией молочной железы. В 2006 г. совместно с Казахстаном, Азербайджаном, Узбекистаном, Украиной, Японией учреждена Евразийская ассоциация маммологов. Россия стала участником Всемирного движения борьбы против рака молочной железы, что привлекло внимание к проблеме и позволило более активно осуществлять массовые акции обучения и обследования женщин. За это время была образована секция «Женская радиология» в Московском обществе медицинских радиологов на базе РНЦРР, начал выходить журнал «Опухоли женской репродуктивной системы».

Ежегодно в ЛПУ регионов страны организуют новые маммографические кабинеты, на сегодняшний день их насчитывают 1240. Учитывая активную информационно-просветительскую работу и новые научные достижения в области диагностики и лечения, МЗиСР РФ выделило значительные финансовые средства на закупку оборудования и подготовку кадров для реализации программ борьбы с заболеваниями молочной железы.

В плане подготовки кадров создана система непрерывного образования специалистов в виде организации систематического проведения школ. За последние годы проведено 7 Всероссийских школ для врачей 68 территорий России и органи-

зованы семинары в 15 городах. Основана первая кафедра клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии в Российском университете дружбы народов (РУДН) на базе Маммологического центра Росмедтехнологий. Разработаны программы обучения по клинической маммологии, лучевой диагностике и интервенционной радиологии, утвержденные МЗиСР РФ. Только в нашем Центре издано 10 книг — монографий и практических руководств, в том числе сборник тематических лекций по клинической маммологии, национальное руководство по клинической маммологии, ряд пособий и информационных писем для врачей по новейшим технологиям. Библиотека по маммологии пополнилась также за счет публикаций других институтов.

Проведено 5 Всероссийских конференций по клинической маммологии, 2 конференции по реабилитации, организовано 18 кабинетов реабилитации в России, 20 обществ помощи женщинам с постмастэктомическим состоянием. За прошедший период специалисты, занимающиеся патологией молочной железы, участвовали и выступали с докладами более чем на 60 конференциях, конгрессах и съездах смежных специалистов.

Происходит активное внедрение в жизнь информационных технологий, ставящих развитие службы на новую качественную ступень.

Разработан ряд систем цифровых информационных технологий: КАД — система компьютерной автоматизированной диагностики для скрининга и помощи врачу в процессе дифференциальной диагностики; АРМ — автоматизированное рабочее место врача рентгенолога-маммолога, организующее работу; телемедицинский центр для обучения, проведения конференций, общения с главными специалистами, передачи нормативной документации, а также радиологическая информационная система «ИнтеГРИС», передающая цифровое изображение молочной железы и позволяющая проводить консультации по снимкам и создавать современный архив. В настоящее время установлена связь с регионами Урала и Сибири, состоялась первая конференция, проводятся обучение и консультации больных.

Важнейшее достижение последних лет — издание приказа МЗиСР РФ № 154 от 15.03.06 «О мерах по совершенствованию оказания медицинской помощи женщинам с заболеваниями молочной железы», регламентирующего и организующего деятельность службы.

В рамках Всемирного движения борьбы против рака молочной железы проводят широкомасштабную информационно-просветительскую деятельность по обучению женщин приемам самообследования (обучены более 1 млн женщин). Важнейшей задачей является привлечение внимания

женщин, медицинской общественности и государственных структур к проблеме путем использования СМИ, создания странички в Интернете, горячей линии.

Ежегодно осенью проходят итоговые пресс-конференции по проблеме, которые освещаются в большинстве изданий мира.

На всех телевизионных каналах систематически в течение последних лет проводят выпуски, где освещают важнейшие проблемы, касающиеся охраны здоровья женщин.

Единовременно был организован день открытых дверей для женщин России, демонстрировавшийся по каналу ОРТ, где пришли на обследование все наши ведущие телезвезды. По стране обследованы более 10 000 женщин, своевременно начато лечение, привлечено внимание общественности.

Внедряются методики скрининга — обучение приемам самообследования путем использования СМИ и организации школ женского здоровья (Снежинск, Дубна, Челябинск, Пушкино, Москва и др.), а также «круглых столов».

В смотровых кабинетах начали осуществлять отбор женщин в группу риска по анкете с факторами риска. Это даст возможность не только выявлять самые ранние формы болезней, но и проводить профилактическую работу по предупреждению заболеваний, используя школы женского здоровья и профилактические кабинеты, для которых разработаны программы профилактики с учетом многообразия факторов риска.

Для расширения диапазона бездозовых скрининговых методик были апробированы электрофизиологические и радиотермометрические приборы без дозовой нагрузки, даны рекомендации по их использованию.

Важнейшим достижением последних лет явилось создание отечественного оборудования. Запущена серия основных типов маммографов для скрининга, диагностики и осуществления инвазивных вмешательств. Заслуга отечественных производителей не просто в создании аналоговых маммографов высокого качества, но и в оснащении их устройствами для биопсии и оцифровки маммограмм. Как известно, цифровые технологии в 3 раза удешевляют и повышают качество диагностики и лечения, в то время как использование бездозового магнитно-резонансного томографа (МРТ) в 10 раз повышает стоимость исследования.

Впервые разработан и введен в производство передвижной маммографический комплекс. Три машины за 3 года объехали 31 город. Были обследованы около 30 000 женщин. На местах были проведены беседы с женщинами, а также занятия и семинары для врачей. Цель акции была достигнута — к проблеме привлечено внимание женщин,



врачей, общественности и администрации территорий. В результате в ряде регионов страны стали организовывать маммографические кабинеты (Московская область, Белгород, Калуга, Брянск, Самара, Пермь, Псков и др.).

Для женщин с осложнениями после мастэктомии оборудовано 18 реабилитационных кабинетов, проходят испытания специального отечественного белья, оказывается помощь в подборе специализированного белья.

Серьезные исследования последних лет привели к созданию экзотических форм на основе нанотехнологий для предупреждения осложнений и лечения рубцовых и постлучевых фиброзов. Применяют и другие средства профилактики постмастэктомического синдрома. Разработано Положение о кабинете реабилитации как дополнение к приказу.

Одним из важнейших направлений работы является совершенствование рентгенорадиологических диагностических технологий, поскольку именно они обеспечивают проведение ранней диагностики заболевания и щадящего органосохраняющего лечения, что влияет на продолжительность и качество жизни.

Эти технологии позволяют осуществлять одновременно высокоточную диагностику и лечение в амбулаторных условиях, что способствует значительной экономии материальных, кадровых, технических ресурсов и поддерживает комфортное морально-психологическое состояние пациентки. Например, склерозирование кисты под ультразвуковым (УЗ-) контролем в 3,5 раза дешевле и в 98% случаев исключает необходимость хирургического лечения.

Дуктография, выполненная специальными инструментами при синдроме патологической секретиции из соска, — безальтернативный метод диагностики новообразований в протоках менее 1 мм в 96%. Без внедрения дуктографии результативна только 1 из 100 секторальных резекций с диагностической целью.

Применяют различные виды биопсий: под УЗ-контролем, под рентгенологическим — с помощью системы пистолет—игла — для получения клеточного и тканевого материала для гистологического исследования; вакуумную аспирационную биопсию (ВАБ) для забора большого количества материала для иммуногистохимических и цитокинетических исследований с целью определения тканевых факторов прогноза на дооперационном этапе.

Достоинство ВАБ заключается в том, что она выступает альтернативой секторальной резекции при малых доброкачественных образованиях и позволяет удалить их в амбулаторных условиях.

Соответственно, на дооперационном этапе расширился спектр возможностей получения об-

разцов ткани — от клеточного материала при традиционной пункционной биопсии до тончайших субстанций тканевого прогноза вплоть до удаления опухолей. Все это способствует сохранению органа при доброкачественных образованиях, что особенно важно для молодых женщин с множественными фиброаденомами, которым предстоит родить и кормить грудью.

Более тесная интеграция с молекулярно-биологическими и цитокинетическими методиками позволила еще до операции прогнозировать течение болезни за счет разработанных технологий. Они определяют критерии соотношения апоптоза и пролиферации, а также других факторов тканевого прогноза.

Использование УЗ-пиротерапии доброкачественных, а главное — и злокачественных опухолей под контролем высокопольного магнита также исключает травмирующее хирургическое вмешательство.

Сегодня вследствие увеличения числа желающих улучшить форму молочной железы возрастает частота проблем, связанных с недооценкой серьезности последствий внедрения эстетической медицины на основе достижений современной реконструктивно-пластической хирургии и косметологии. Недостаточный опыт в области диагностики осложнений и оценки состояния протезов в оперированной молочной железе диктует необходимость изучения особенностей поведения имплантов. Необходимо посылать женщин на предварительное обследование перед операцией для исключения и своевременной коррекции осложнений, улучшения эстетических показателей и повышения качества жизни женщины.

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

Важнейшие исследования на сегодняшний день проводят по отдаленной оценке состояния молочных желез после беременности с помощью искусственного корпорального и экстракорпорального оплодотворения у бесплодных женщин и онкологических больных.

Таким образом, современной медициной сделано очень много для здоровья и эстетики молочной железы. Но по мере решения проблем возникают все новые и новые в связи с бурным техническим прогрессом, который необходимо активно использовать с наибольшей отдачей. При этом в рамках нашей ассоциации маммологов, наших конференций следует обмениваться новостями в каждой области медицины и объединять усилия специалистов для решения проблем маммологии.



ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РЕДКИХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.В. Мартынова, И.В. Высоцкая, В.П. Летягин, В.Д. Ермилова, Е.А. Ким

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

CHARACTERISTICS OF CLINICAL PICTURE AND BIOLOGIC FEATURES OF RARE BREAST CANCER FORMS

G.V. Martinova, I.V. Visotskaya, V.P. Letyagin, V.D. Yermilova, Ye.A. Kim

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

Low incidence and difficulties of histological type identification of rare breast cancer forms preoperatively renders paramount importance to the detailed study of all cases revealed. Within the bounds of the research which is under the way in our center, we carried out an analysis of patients' records treated in the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center from 1985 to 2005. Overall, 1053 cases of rare breast cancer forms were diagnosed including 364 patients with tubular, 231 — mucous, 190 — medullar, 126 — papillary and 142 — metaplastic carcinomas. The article discusses the issues of clinical course, presentation, treatment and prognosis of rare forms of breast cancer.

В структуре онкологической заболеваемости рак молочной железы (РМЖ) является самой распространенной нозологией. В большинстве развитых стран мира за последнее десятилетие регистрируется неуклонный рост заболеваемости и смертности от рака этой локализации. В России РМЖ занимает 1-е место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин — 19,8 и 17,3% соответственно от всех случаев рака за 2005 г. Ежегодный прирост заболеваемости составляет 10,5%, а число умерших увеличилось с 22 000 в 2003 г. до 22 830 в 2005 г.

Анализ данных литературы показал, что в большей степени исследованы и активно продолжают изучаться часто встречающиеся морфологические формы РМЖ. Эта тенденция очевидна, так как основная исследовательская работа основана на большом числе наблюдений и требует достоверности полученных результатов. В связи с этим интерес к различным аспектам проблемы развития редких форм РМЖ не ослабевает.

Необходимость выделения редких форм РМЖ обусловлена особенностями их клинического течения, гистологической структуры, рецепторного статуса, скорости роста, специфики «поведения» опухоли, метастатического потенциала, метастазирования, химиорезистентности и т.д. Частота возникновения рака этой локализации, по данным разных авторов, колеблется в пределах 4,1—25%. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, редкие формы рака составляют 12,7% от всех случаев РМЖ [1].

В то же время обобщающих данных о редких формах РМЖ, его лечении и факторах прогноза ни в российских, ни в зарубежных источниках нам найти не удалось. Для анализа выбраны 5 гистологических форм рака: тубулярный, слизистый, папиллярный, медулярный и метапластический. Нейроэндокринная и апокриновая формы рака в исследование включены не были, так как за 20 лет наблюдалось всего 6 и 8 случаев соответственно.

Среди редких морфологических вариантов РМЖ в соответствии с гистологической классификацией ВОЗ (1984) принято выделять следующие: слизистый рак, частота встречаемости 0,7—7,2%; медулярный — 0,4—1,6%; папиллярный — 0,3—3%; аденокистозный — менее 1%; тубулярный — 0,4—2,1% и рак с метаплазией — 0,00075—4 % от числа всех РМЖ [2].

Тубулярный РМЖ впервые был описан Cornil и Ranvier (1869), затем его вторично выделили из группы склерозирующего аденоза как особую группу рака [3].

В литературе нет единого мнения по вопросу гистогенеза этой формы. Так, одни авторы относят ее к высокодифференцированному инфильтративно-протоковому раку [4], а другие [5] настаивают на выделении его в особую самостоятельную гистологическую единицу и считают, что развивается он из мелких протоков. В свою очередь V. Eusebi и соавт. [6] и М.О. Крылова [7] рассматривают тубулярный рак как высокодифференцированный вариант секреторного рака долькового происхождения.

Средний возраст больных этой формой по разным сведениям колеблется от 50 до 55 лет. При клиническом обследовании узел, как правило, плотной консистенции, спаян с окружающими тканями, поверхность его бугристая на ощупь, безболезненная, а размер редко превышает 1,5—2 см. Маммографически узел выглядит как гипеохогенное образование со звездчатым контуром и нечеткими границами.

Эффективность цитологического метода при тубулярном раке зависит от величины узла и квалификации врача, проводящего пункцию и составляет от 50 до 85%. Однако обычно пункция все-таки является «качественной», позволяя дифференцировать рак, клетки злокачественного образования или доброкачественный процесс.

Микроскопически картина тубулярного рака представлена мелкими железами, расположенными на значительном расстоянии друг от друга в обиль-



ной строме. Строма железы богата клеточными элементами. Микрокальцинаты выявляются примерно в 50% случаев тубулярного рака и располагаются в просветах желез, а также в строме. В $2/3$ тубулярных карцином определяются очаги внутрипротокового или долькового рака, как правило, микропапиллярного или криброзного строения [5]. Встречаются комбинации тубулярного рака с медулярным, аденокистозным и слизистым вариантами РМЖ [7].

Метастазы в регионарные лимфоузлы (ЛУ) при тубулярном раке отмечаются в 44%, по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН [3], и 6—30% — по данным Г.А. Франка и соавт. [5].

Рецепторный статус опухолей с тубулярным строением, как отмечают В.П. Летягин и соавт. [3], составляет в среднем $73,37 \pm 16,78$ фмоль/мг и колеблется в пределах от полного отсутствия рецепторов до $489,2$ фмоль/мг белка.

Местный рецидив при тубулярном раке возникает в 1,3% случаев, развитие отдаленных метастазов отмечено у 18% пациенток. Период их появления — 9—127 мес.

Слизистый рак (муцинозный, коллоидный, желатинозный) обычно встречается у женщин в менопаузальном возрасте, с пиком заболеваемости в возрасте от 55 до 70 лет. Доля слизистого рака среди всех форм РМЖ составляет 0,7—7,2% [7].

Первое описание морфологии слизистого рака сделано F. Lange (1896). Наиболее спорным моментом в его изучении является гистогенез. Существует несколько объяснений формирования слизистого компонента в опухоли:

- 1) появление слизи как результат экссудации плазмы крови, по аналогии с воспалительным процессом [8];

- 2) слизь продуцируют сами эпителиальные или стромальные клетки опухоли, либо слизь — это продукт клеточной дегенерации [8];

- 3) предположение о двойственной природе эпителиальной и стромальной клеточных масс, а также о слизистой метаплазии, которая может являться результатом нарушения физиологических процессов и клеточной дифференцировки [3, 7, 9].

Из клинических особенностей обращают на себя внимание четкие контуры и крепитирующая консистенция узла. Кожа, как правило, не поражается.

При маммографии контуры опухолевого узла также отличаются четкостью границ, что требует его дифференцировки от доброкачественных образований.

При слизистом раке цитологическое исследование весьма эффективно (до 80% верификации пунктата), а зачастую позволяет определить и гистологическую форму рака (40—60%) [7].

С помощью микроскопического исследования можно обнаружить обширные скопления слизи с «плавающими» в ней опухолевыми клетками,

которые отличаются мономорфностью структуры и умеренной гиперхромностью ядер. Лимфоидная инфильтрация обычно отсутствует. Выделяют «чистые» слизистые раки, доля слизистого компонента в которых составляет не менее 30% площади гистологического среза, и смешанные — с участками обычного протокового рака [8].

Слизистый рак достаточно часто сочетается с инфильтративным протоковым, метапластическим и тубулярным гистологическими типами при синхронном или метакронном поражениях.

По данным В.В. Rasmussen [10], при «чистом» слизистом раке доля регионарных метастазов соответствует 3%, а при смешанном — 33%. Поражение регионарных ЛУ, по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, отмечается у 17,5% больных [7].

Рецепторный статус при слизистом раке составляет $62,38 \pm 13,77$ фмоль/мг по эстрогенам и $20,45 \pm 2,84$ фмоль/мг по прогестерону. Как правило, «чистые» слизистые узлы рецептор-отрицательны по эстрогенам и прогестерону, но если в опухолевом узле встречается участок типичного инфильтративного протокового рака, то рецепторный статус может меняться.

Развитие местных рецидивов наблюдается в 3,6% клинических случаев, при наиболее характерном интервале 21 мес. Срок выявления отдаленных метастазов равен 17—207 мес [3, 7, 11].

Медулярный рак — это особая форма РМЖ, которая не имеет ничего общего с опухолями АПУД-системы и не является синонимом солидных раков прочих локализаций. Его частота составляет 0,4—7% всех редких гистологических форм рака [12].

Мнения относительно среднего возраста больных в литературе сильно разнятся. Например, Р.Р. Rosen и соавт. [13] считают, что средний возраст заболевших 40—45 лет. Это несколько выше, чем при типичных формах.

Опухолевый узел при медулярном раке чаще единичный. Консистенция его плотноэластическая, контуры четкие, кожные симптомы отмечаются лишь у 20% больных, а степень их выраженности зависит от длительности анамнеза и объема молочных желез.

При маммографическом исследовании контуры узла в 89,9% случаев ровные и четкие.

У 84,7% больных с помощью выполнения пункционной биопсии удается получить цитологическую верификацию диагноза [7, 11].

Микроскопическая структура опухоли представлена обширными полями крупных полиморфных клеток с большим количеством митозов. Опухоль практически лишена соединительнотканых прослоек, имеет обширную лимфоцитарную инфильтрацию по периферии [12, 14, 15].

Поражение ЛУ происходит вне зависимости от величины узла первичной опухоли и составляет

до 30% всех случаев медуллярного рака (по данным литературы — 33—45%) [12].

Исследование рецепторного статуса опухоли в большинстве случаев продемонстрировало слабую рецептор-положительность ($14,51 \pm 2,22$ фмоль/мг по эстрогенам и $11,03 \pm 2,03$ фмоль/мг по прогестерону) [7].

Развитие местных рецидивов для медуллярного рака нехарактерно.

Папиллярный РМЖ составляет от 0,3 до 1,5% всех случаев рака редких гистологических форм. По мнению ряда авторов, он развивается на фоне предшествующих цистаденопапиллом [3].

Средний возраст больных этой формой рака — 55 лет.

Опухолевый узел чаще имеет плотную консистенцию, бугристую поверхность. Кожные симптомы наблюдаются в 24% случаев, а у 2% больных единственным проявлением заболевания были кровянистые выделения.

При рентгенологическом исследовании в 69,9% случаев опухолевый узел имеет четкие границы и ровные контуры.

У 52,5% пациентов при выполнении пункционной биопсии удается верифицировать диагноз злокачественного образования.

Микроскопическая структура самой опухоли представлена грубой волокнистой тканью, среди которой располагаются различные по размеру железистые полости разной величины. В просветы этих полостей выступают истинные сосочки, покрытые опухолевым эпителием. При метастазировании в регионарные ЛУ опухоль сохраняет свое строение [15, 16].

Папиллярный рак чаще всего рецептор-положителен. Средний уровень рецепторов эстрогенов (РЭ) составляет $92,78 \pm 16,42$ фмоль/мг, прогестерона (РП) — $119,13 \pm 28,87$ фмоль/мг [7].

Рецидивы в послеоперационном рубце возникают крайне редко.

Метапластический рак — один из самых «редких» среди всех гистологических вариантов «редких форм» РМЖ. Частота встречаемости его не превышает 0,00075—2% [1, 3, 7].

Первое подробное описание плоскоклеточной метаплазии относится к 1955 г. (T.G. James и C. Treip) [17, 18].

Сам термин «метапластический рак» является характеристикой типа дифференцировки ткани опухоли. Выделяют метапластические опухоли, имеющие плоско- и веретеноклеточную хондронидную остеонидную дифференцировку, и опухоли, состоящие из сочетания этих структур, т.е. смешанного типа. При этом опухолей с чистой хрящевой или костной дифференцировкой практически не встречается, а чистый веретеноклеточный рак является большой редкостью [7, 15, 16, 19].

Средний возраст больных метапластическими вариантами рака $51,17 \pm 2,86$ года.

Внешний вид пораженной молочной железы при этой форме рака зависит от длительности анамнеза, размера опухоли, проводившегося ранее лечения и прочих факторов. Многие авторы описывают наличие кожных симптомов, в редких случаях — втяжение соска и кровянистые выделения из него.

При пальпации образования обращает на себя внимание бугристая поверхность и его каменистая плотность [7, 20—22].

Точность маммографического исследования при метапластической форме РМЖ составляет 94%. При этом диагностируется гиподенное образование с нечеткими контурами [1, 7, 18, 23, 24].

При раке с плоскоклеточной метаплазией получить клеточный материал опухоли не составляет труда, эффективность, так же как при классических видах рака, зависит от величины узла и мастерства врача, составляя 30—83%.

Размер опухоли при метапластическом раке соответствует $3,6 \pm 1,2$ см, хотя может значительно варьировать, достигая 8,0 см и более. При этом истинного прорастания опухоли в окружающие ткани, как правило, не происходит [1, 3, 7].

Клиническая картина мало чем отличается от картины классических форм РМЖ, и зачастую диагноз рака с метаплазией ставится только после гистологического исследования операционного материала.

Наряду с железисто-солидными структурами обнаруживаются крупные компоненты из плоских клеток, иногда с формированием роговых жемчужин, которые, подвергаясь некрозу, образуют полости распада, заполненные бесструктурными массами. Лимфоидная инфильтрация выражена слабо [25, 26].

Метастатическое поражение аксиллярных ЛУ при раке с метаплазией составляет, по данным литературы, от 14,3 [1, 7] до 19—25%, если диаметр опухолевого узла равен 3—4 см [10], а отдаленные метастазы при таких же размерах опухолевого узла обнаруживаются в 21% случаев.

Рецепторный статус при раке с плоскоклеточной метаплазией колеблется от полного отсутствия РЭ и РП до достаточно высоких цифр — 110—120 и 20—40 фмоль/мг соответственно. При смешанных метапластических формах рака уровень рецепторов редко превышает 40 фмоль/мг [7].

Для метапластической формы опухолевого процесса также не характерно возникновение местных рецидивов. Отдаленные метастазы чаще появляются на более поздних сроках наблюдения (после 10 лет).

По данным литературы, выживаемость составляет практически 100% на 10-летнем сроке наблюдения и на порядок падает при сроке более 10 лет.

Следует отметить, что после появления отдаленных метастазов заболевание быстро прогрессирует.

рует и через непродолжительный период времени наступает смерть [27].

F.A. Tavassoli и P. Deville [20] выявили, что 5-летняя выживаемость при плоскоклеточной метаплазии равна 63%.

H.S. Gallager [27] указывает, что при этой форме РМЖ даже отсутствие метастазов в регионарных ЛУ не является благоприятным прогностическим фактором, а 5-летняя выживаемость составляет всего 35%.

Спорными остаются вопросы соотношения гистологической структуры и рецепторного статуса, выраженности клинической картины и возможности цитологической диагностики, оценка объема лечения и безрецидивной выживаемости. В большинстве исследований анализируются отдельные гистологические формы, малые группы, либо спектр анализируемых параметров не имеет широкого повседневного применения.

Материалы и методы

Для анализа выбрано 5 гистологических форм: тубулярный, слизистый, папиллярный, медулярный и метапластический рак. Нейроэндокринный и апокриновый формы рака в исследование включены не были, так как за 20 лет наблюдалось всего 6 и 8 случаев соответственно.

В связи с этим мы исследовали архив РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за период с 1985 по 2005 г. включительно. Всего было выявлено 1053 случая редких форм РМЖ: 364 — тубулярный рак, 231 — слизистый, 190 — медулярный, 126 — папиллярный и 142 — метапластический; среди прочих — 11 случаев метахронного рака в различных комбинациях 2 редких гистологических форм, в 1 наблюдении — сочетание 3 редких гистологических вариантов строения и в 2 — листовидная фиброаденома с участками хондронидной метаплазии.

Отбор в исследование производился на основании послеоперационного гистологического заключения редкой морфологической формы рака в стационарной истории болезни.

Критерием исключения являлся неподтвержденный при пересмотре гистологический диагноз редкой морфологической формы РМЖ, для случаев пациентов, на послеоперационном материале которых анализировались биологические характеристики опухоли, невозможность оценить объем лечения: утрата части сведений о пациенте — потеря истории болезни архивного биологического материала — стеклы парафиновых блоков.

Анализировались следующие критерии: изменение динамики показателей заболеваемости, возраст, особенности клинического течения, рецепторного статуса и прогноза, а также лечение редких гистологических форм РМЖ. Из молекулярных маркеров планировалось оценить: РЭ, РП, Her-2, Ki-67 для всех групп и дополнительно хромогранин — для группы из 23 случаев слизистой гистологической формы.

Стадирование проводилось по классификации TNM (2004).

Результаты исследования

Тубулярный рак

Средний возраст больных с тубулярной формой РМЖ составляет $52 \pm 2,5$ года.

Характерной клинической особенностью является небольшой размер опухолевого узла (в среднем от 2 до 4 см), а также наличие регионарных метастазов при относительно малом размере опухоли. Среди редких гистологических форм рака только при тубулярной отмечен самый высокий процент метастазирования в регионарные ЛУ — 12,88 % при размере опухоли до 2 см, что может свидетельствовать о высоком метастатическом потенциале.

При клиническом исследовании определяется плотный, ограниченно подвижный узел, бугристый на ощупь, безболезненный. Вместе с тем у 3,6% больных, по нашим данным, при пальпации обнаружить опухоль не удается. С равной вероятностью опухолевый процесс может локализоваться в любом квадранте молочной железы. Из клинических симптомов чаще всего наблюдаются втяжение и фиксация соска. Выделения из соска пораженной молочной железы крайне редки, их частота не превышает 3—5%.

При маммографическом исследовании визуализируется узел со звездчатыми контурами и нечеткими границами; отличительных рентгенологических характеристик не выявлено.

Цитологическая верификация получена в 63,3% исследований.

Опухоль чаще всего рецептор-положительна, а изменение рецепторного статуса зависит не столько от возраста, сколько от сохранности фертильности.

Мультицентричный характер роста был зафиксирован нами всего в 6% случаев, что значительно меньше по сравнению с данными литературы (18—50%).

Часто тубулярный рак встречается в сочетании с инфильтративным протоковым раком, несколько реже — со слизистым и раком с плоскоклеточной метаплазией. Сочетаний с гистотипом медулярной и папиллярной форм нами отмечено не было.

Слизистый рак

Средний возраст больных с гистологической формой слизистого рака составляет $59 \pm 2,5$ года.

Размер опухолевого узла, по нашим данным, в среднем 3—5 см, при этом наличие регионарных метастазов более характерно для опухолей диаметром от 2 см и не типично при меньших размерах опухолевого узла.

Клинические проявления часто выражены весьма значительно: отек пораженной железы, гиперемия кожных покровов. При этом ретракция и фиксация соска встречаются намного реже, чем при тубулярной форме рака, а кожные симптомы — значительно чаще. Выделения из соска пораженной молочной железы крайне редки, их частота — не более 0,8%.

При пальпации пораженной молочной железы отмечается крепитирующий, ограниченно подвижный, безболезненный опухолевый узел, при этом у 0,4% больных процесс носил непальпируемый характер.

При маммографии в большинстве случаев визуализируется узел с четкими контурами, без характерных рентгенологических особенностей.

Цитологическая верификация получена в 87,7% исследований. Среди всех редких форм РМЖ только для слизистого характерен высокий процент диагностики гистологической структуры опухоли после цитологического исследования — до 20%.

Опухоль часто положительна по РЭ и отрицательна — по РП.

Характер роста в 13% случаев был мультицентрическим, что несколько выше, чем по данным литературных источников (8,3%).

Слизистый рак часто встречается в сочетании с инфильтративным протоковым раком, несколько реже — с тубулярным, медулярным и раком с плоскоклеточной метаплазией. Сочетаний с гистотипом папиллярной формы нами отмечено не было.

Медулярный рак

Мы получили данные, отражающие своеобразную динамику к «омоложению возраста» этой гистологической формы рака. Так, за 20 лет средний возраст уменьшился с 45 до 39 лет. При этом 32% из 190 случаев составляют возрастную группу до 35 лет и 12% из них приходится на период с 2001 по 2005 г.

Средний размер опухоли у больных на момент диагностики составлял от 2 до 5 см.

Для этой гистологической формы рака характерно отсутствие выраженных клинических проявлений, а отек пораженной железы был зафиксирован нами всего в 2% наблюдений. Из прочих встречаются кожные симптомы и симптомы вовлечения соска в опухолевый процесс — 20% от общей группы. При анализе клинических данных ни в одном случае при медулярном раке мы не встретились с жалобами на кровянистые выделения из соска пораженной молочной железы.

Узел — плотноэластической консистенции, ограниченно подвижный, безболезненный, при этом в 0,5% случаев опухоль не удавалось обнаружить при пальпации.

Цитологическая верификация получена в 75,8% исследований.

Уровень РЭ и РП в опухолях с медулярным гистологическим типом — самый низкий среди всех редких форм РМЖ.

Мультицентрический характер роста был зафиксирован нами в 2,1% случаев, что выше данных, приведенных в литературе (0%).

Часто медулярный рак встречается в сочетании с инфильтративным протоковым раком, несколько реже — со слизистым и метапластиче-

ским. Сочетаний с гистотипом папиллярной формы нами не выявлено.

Папиллярный рак

Возраст больных этой гистологической формой рака равен $54 \pm 2,5$ года.

Средний размер опухолевого узла составляет от 1 до 5 см, а регионарные метастазы чаще диагностируются при диаметре опухоли > 2 см. Для папиллярной формы рака характерен рост в кисте — 11,9% случаев в нашем исследовании.

В большей части наблюдений папиллярный рак не имел выраженных клинических проявлений. Отек пораженной железы был зафиксирован нами всего в 4% наблюдений. В 15% клинических случаев отмечены другие кожные симптомы, из которых наиболее часто имели место втяжение и фиксация соска. Выделения из соска пораженной молочной железы наблюдались в 2,3% случаев, что значительно ниже, чем по данным, описанным в литературе (13%).

Как и в предыдущих группах, узел плотной консистенции, безболезненный. У 7,9% больных опухоль не пальпируется при клиническом обследовании.

Цитологическая верификация была получена в 65,1% исследований, а рецепторный статус отличался позитивностью у большинства больных.

По нашим данным, в 11,9% случаев зафиксирован мультицентрический характер роста, что, бесспорно, выше, чем в данных литературных источников (0%).

Папиллярный рак сочетается с инфильтративным протоковым раком, несколько реже — с раком с плоскоклеточной метаплазией, а комбинаций со слизистым и медулярным формами в нашей клинической базе данных обнаружено не было.

Метапластический рак

В данной группе больных на момент диагностики опухоли средний возраст пациентов составлял $57 \pm 2,5$ года.

Размеры опухолевого узла весьма вариабельны: минимально он может быть диаметром 1 см, а максимально — занимает всю ткань молочной железы с прорастанием в кожу или грудную стенку, в среднем $3,5 \pm 1$ см.

Для метапластического рака, особенно с плоскоклеточной метаплазией, характерна картина выраженного поражения кожи — от локального отека до кровоточащих язв и экзофитных разрастаний. Таких наблюдений в нашем исследовании — 16,9%. Диффузный отек пораженной железы был зафиксирован в 9,8% случаев. Кровянистые выделения из соска пораженной молочной железы не наблюдались нами ни у одной из больных.

При пальпации опухоль плотной, часто деревянистой консистенции, безболезненная. В 1,4% случаев не удалось обнаружить опухолевый узел при клиническом осмотре.

Для метапластической формы, как и для тубулярной, характерно наличие метастатического поражения регионарных ЛУ — до 3,52% случаев, при размере опухоли до 2 см, что также, вероятно, может свидетельствовать о высокой степени метастатической агрессии.

Процент цитологической верификации высокий и составляет, по нашим данным, 78,2%.

Маммографическая картина метапластической формы РМЖ не отличается от таковой у инфильтративного протокового и долькового раков — звездчатый узел с нечеткими контурами.

Рецепторный статус рака с плоскоклеточной метаплазией отличается высокой рецептор-отрицательностью, а при прочих формах метаплазий варьирует в широких пределах.

Мультицентричный характер роста встречается весьма редко, нами он был зафиксирован всего в 9,15% случаев.

Часто метапластический рак составляет комбинацию с инфильтративным протоковым раком, несколько реже — со слизистым и папиллярным, прочих сочетаний нами не обнаружено.

Выводы

Особенности клиники и морфологии редких форм РМЖ определяют выбор тактики лечения и прогноз.

Нами были сделаны следующие заключения.

1. Для тубулярной формы рака характерен самый высокий процент (12,9%) метастазирования в регионарные ЛУ при малом размере опухоли (< 2 см); явных отличий в клинической и маммо-

графической картинах не выявлено, а мультицентричный характер роста встречается значительно реже (6%), чем в данных литературы.

2. В клинической картине слизистого рака обращает на себя внимание частое выявление кожных симптомов и отека пораженной молочной железы, а также высокий процент гистологического диагноза при цитологическом исследовании.

3. Медулярная форма рака характеризуется «омоложением» среднего возраста при постановке первичного диагноза (за последние 20 лет он снизился с 45 до 39 лет). Клиническая и рентгенологическая картины этой формы не имеют характерных проявлений, более того, это одна из самых «бессимптомных» форм РМЖ. Кроме пальпации опухолевого узла, лишь в 22% случаев присутствуют какие-либо прочие характерные для рака симптомы. Мультицентричный характер роста в нашем исследовании наблюдался значительно чаще, чем в литературных источниках — 2,1%.

4. В отличие от других редких гистологических типов для папиллярного рака характерно наличие кровянистых выделений из соска.

5. Метапластический рак — самая редкая морфологическая форма среди нами изученных. Она отличается «яркой» клинической картиной: экзофитный опухолевый компонент, изъязвления кожи, кровотечения, фиксация опухоли к грудной стенке; помимо этого, отмечены большой процент «разброса» по стадиям и высокая вариабельность рецепторного статуса. Это в значительной степени связано с морфологическим вариантом метаплазии.

ЛИТЕРАТУРА

- Абдылдаев Д.К. Редкие формы рака молочной железы. Дис. ... докт. мед. наук. М.; 2002.
- Гистологическая классификация опухолей молочных желез Пер. с англ. 2-е изд. М., Медицина; 1984.
- Летягин В.П., Лактионов К.П., Ермилова В.Д. и др. Редкие формы рака молочной железы. М., Медицина; 1995. с 55—60.
- Erlanson R.A., Carstens P.H.B. Ultrastructure of tubular carcinoma of the breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1972;29:987—95.
- Франк Г.А., Волченко Н.Н. Тубулярный рак молочной железы (клинико-морфологическая характеристика). *Вопр онкол* 1985;(5):15—21.
- Eusebi V., Betts C.M., Bussolati G. Tubular carcinoma. *Histopathology* 1979;3:407—19.
- Крылова М.О. Редкие формы рака молочной железы (Клинико-морфологические особенности и факторы прогноза). Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1989.
- Баженова А.П., Неклюева О.В. О коллоидном раке молочной железы. *Хирургия* 1965;(4):37—40.
- Летягин В.П. Новое в терапии рака молочной железы. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.; 1998. с 33—5.
- Rasmussen B.B. Human mucinous breast carcinoma and their lymph node metastases. A histological review of 247 cases. *Path Res Pract* 1985;180(4):377—82.
- Летягин В.П., Ермилова В.Д., Высоцкая И.В. и др. Опухоли молочной железы. М., Миклош; 2004. с 7—16.
- Франк Г.А., Волченко Н.Н. Медулярный рак молочной железы. *Сов мед* 1986;(8):37—40.
- Rosen P.P., Saigo P.E., Braun D.W. et al. Predictors of recurrence. Stage I breast carcinoma. *Ann Surg* 1981;193:15—25.
- Дегель И. Атлас заболеваний молочных желез. Будапешт, Изд-во АН Венгрии; 1977.
- Головин Д.И. О гистологических классификациях рака молочной железы. *Вопр онкол* 1972;(10):15—9.
- Сидорова Н.А., Волченко Н.Н. Цитологические картины некоторых редких опухолей молочной железы (наблюдение из практики). *Лаб дело* 1987;(6):417—9.
- Ермилова В.Д., Крылова М.О. Смешанный метапластический рак молочных желез *Вопр онкол* 1989;(5):60—4.
- James T.C., Treip C. Squamous celled carcinoma of breast. *Br J Surg* 1955;42:650—4.
- Головин Д.И. Ошибки и трудности гистологической диагностики опухолей. М., Медицина; 1982.
- Tavassoli F.A., Deville P. Pathology and genetics of the breast and female genitalis organs IARS Lyon; 2003.
- Boccato P., Briani G., d'Atri C. et al. Spindle cell and cartilaginous metaplasia in a breast carcinoma with osteodastlike stromal cell. A difficult fine needle aspiration diagnosis. *Acta Cytol Philad* 1988;32:75—8.
- Dalas J.F., Calvin S.C., LaSalle L.D. Breast ductal carcinoma with osseous metaplasia. *J Nat Med Ass* 1982;74(12):1223—5.
- Huvs A.G., Lucas J.C., Foote F.W. Metaplastic breast carcinoma. NY, State J Med 1973;73:1078—82.
- De Brux J.A. Pitfalls of fine needle cytology. New frontiers in mammary pathology. Vol. 2. NY—London; 1983. p. 301—17.
- Ласкина А.В. Опухоли молочной железы. Руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека. М.; 1976. с. 201—4.
- McDivitt R.W. Breast carcinoma. *Hum Path* 1978;9:3—21.
- Gallager H.S. Pathologic types of breast cancer: their prognoses. *Cancer* 1984;53(3):623—9.



РОЛЬ И МЕСТО СКРИНИНГОВОЙ МАММОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА *IN SITU*

Л.Е. Комарова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Внедрение маммографического скрининга способствовало значительному росту выявления рака молочной железы (РМЖ) *in situ* (CIS), составляя по одним данным 15–25% клинических случаев [1], а по другим — 20–30% [2]. По сведениям С. Luke и К. Priest [3], в Австралии в результате маммографического скрининга заболеваемость образованиями *in situ* увеличилась приблизительно в 7 раз за последние 20 лет по сравнению с ростом заболеваемости инвазивных форм рака — на 40%. Рост показателей заболеваемости *in situ* происходит за счет протоковых карцином с незначительными изменениями в росте показателей дольковых образований. Прирост заболеваемости инвазивных форм рака в основном наблюдался за счет дольковых раков *in situ* (LCIS). Рост образований *in situ* полностью отражает доминирующую роль маммографии в обнаружении протоковой неинвазивной карциномы. Отсутствие такого же роста показателей при наличии дольковой карциномы можно объяснить их более слабыми возможностями к радиологической визуализации [3]. Скрининговая маммография также способствовала изменению стадийности опухолей молочной железы и выявлению образований меньших размеров. Протоковый РМЖ (DCIS) или LCIS относят к начальным формам рака, возникающим из эпителия протоков (протоковый) или долек (дольковый). Эпидемиологические факторы риска возникновения DCIS в большинстве случаев такие же, как для инвазивных форм.

Лечение DCIS методом консервативной хирургии ассоциируется с существенным увеличением риска развития инвазивного рака в той же молочной железе. Например, в США у 8% женщин с DCIS, прошедших лечение только с помощью лампэктомии, инвазивный рак развился в той же железе в течение 5 лет [3], а по данным Европейских клинических протоколов, в течение 4 лет [4]. Результаты других клинических протоколов свидетельствуют о том, что применение дополнительной лучевой терапии (ЛТ) и/или тамоксифена способствует снижению последующих случаев рецидивирующих DCIS или инвазивного рака [5, 6]. Использование тамоксифена после лампэктомии и ЛТ при лечении маленьких, локализованных, маммографически определенных DCIS в рамках Национального проекта США позволило в течение 12 лет наблюдений сделать вы-

вод, что такой подход к лечению способствовал снижению на 50% риска развития инвазивного РМЖ у женщин с атипичной протоковой гиперплазией или LCIS. Тенденция снижения заболеваемости DCIS и LCIS отмечалась у женщин без предшествующей аналогичной патологии [7]. В Великобритании в 69% всех случаев DCIS, выявленных в результате скрининга, установлена злокачественность высокой степени [8]. В настоящее время не представляется возможным предсказать развитие инвазивного РМЖ у отдельно взятой женщины с обнаруженной DCIS. А.А. Evans и соавт. [8] в своей работе оценили прогностическую значимость DCIS, выявленных при маммографическом скрининге. Обнаружение на маммограммах микрокальцинатов с высокой степенью риска позволяет судить об occultном сосуществовании с DCIS инвазивного РМЖ. Факторы риска возникновения инвазивного РМЖ хорошо известны и описаны в литературе, а факторы риска развития CIS пока мало изучены. Е.В. Claus и соавт. [9] провели исследование по идентификации факторов риска возникновения DCIS (875 случаев) и LCIS (123 случая) с интервалом 5 лет у женщин различных возрастных групп. Группа контроля составила 999 женщин. Возраст пациенток колебался от 20 до 79 лет. По сравнению с контрольной группой среди больных с DCIS чаще встречался РМЖ у кровных родственников: отношение рисков (OR) — 1,48; 95% доверительный интервал (ДИ) — от 1,19 до 1,85%. Женщины были старше по возрасту при первой беременности и родах. Не было отмечено разницы по группам в отношении использования контрацептивов, гормональной заместительной терапии, потребления алкоголя, привычки к курению и регулярному самообследованию молочных желез. Авторы сделали вывод, что факторы риска, связанные с возникновением DCIS или LCIS, ассоциируются с таковыми при образовании инвазивного РМЖ. Диагноз DCIS напрямую связывают с широким распространением маммографического скрининга. По данным регистрации рака во Флориде, показатель заболеваемости DCIS возрос с 2,4 до 27,7 на 100 тыс. женщин в период с 1981 по 2001 г. Средний возраст заболевших — 64 года, а средний размер опухоли — 0,9 см. В 47% случаев больным было произведено сохранное лечение, после которого 37,5% пациенток получили

адьювантную ЛТ и лишь 13% — прошли курс лечения гормональной терапией.

В настоящее время в качестве важных составляющих в лечении DCIS рассматриваются биопсия сторожевых лимфоузлов и использование тамоксифена [10]. При изучении биологических особенностей роста DCIS по сравнению с ростом клеток нормального эпителия было показано, что в случае DCIS в 10 раз превышен рост и в 15 раз увеличен апоптоз. Микроинвазию, ассоциированную с DCIS, можно рассматривать в качестве показателя для взятия биопсии сторожевого лимфоузла [11]. Рост числа определенных посредством скрининга опухолей молочной железы, в основном DCIS, сокращается с возрастом осмотренных женщин: с 28,2% (95% ДИ 23,9—32,5%) для пациенток 40—49 лет до 16% (95% ДИ 13,3—18,7%) для возрастной группы женщин 70—84 лет. Однако показатель выявленных в результате скрининга DCIS на 1000 маммограмм нарастает с возрастом (от 0,56 для пациенток 40—49 лет до 1,07 для женщин 70—84 лет). Чувствительность маммографического метода при скрининге для всех возрастных групп женщин в целом была выше при обнаружении DCIS — 86,0% (95% ДИ 83,2—88,8%) по сравнению с выявлением инвазивного РМЖ — 75,1% (95% ДИ 73,5—76,8%). Как оказалось, по приблизительным подсчетам на 1300 заключений по скрининговой маммографии приходится 1 случай с диагнозом DCIS [12]. В исследовании, проведенном под руководством R.M. Kaplan [13], отмечено, что в возрастном интервале женщин от 40 до 74 лет происходит значительный рост CIS, а начиная с возраста 75 лет — такое же стремительное снижение показателя выявленных образований. Следует отметить, что в этом же возрасте наблюдается и существенное снижение участия женщин в маммографическом скрининге. Видимо, это сказывается на данных о заболеваемости. Однако возникает вопрос: существует ли некий потенциал недиагностируемых случаев развития CIS в популяции? Может быть, имеет смысл заняться изучением аутопсийного материала для оценки истинной распространенности CIS у женщин старших возрастных групп [13]. Одно из своих исследований В. Erbas и соавт. [14] посвятили проблеме целесообразности проведения маммографического скрининга в возрастной группе женщин старше 70 лет. Авторы исследования делают вывод, что преклонный возраст больных ассоциируется с благоприятными прогностическими характеристиками опухолей и более низкими показателями заболеваемости протоковой CIS [14].

Продолжает быть предметом пристального изучения проблема риска возникновения контралатерального РМЖ в связи с установленным диагнозом CIS. Улучшение результатов выживаемости

при лечении данной формы рака увеличивает вероятность развития контралатеральных опухолей. При анализе базы данных в Швеции риск контралатерального РМЖ колебался в пределах 1,85 и 3,79, а в случае установленного CIS эта тенденция возрастает. Так, при обнаружении первой дольковой CIS в возрасте до 45 лет риск развития контралатерального долькового рака составил 32,20 [15]. CIS, как и инвазивные случаи РМЖ, имеют приблизительно одинаковый риск развития контралатерального рака. Представляет значительный интерес изучение таких аспектов, как величина риска возникновения и взаимосвязь риска и возраста женщины, времени с момента установления диагноза, гистологического подтипа образования, тактики лечения первичного РМЖ. Кумулятивная 5- и 10-летняя вероятность развития контралатерального рака у женщин с первоначально установленным диагнозом CIS составила 4,3% (95% ДИ 3,6—5,0%) и 6,8% (95% ДИ 5,5—8,2%) соответственно. Величина данного риска в 3,5 раза больше по сравнению с таковой в группе женщин, не имеющих в анамнезе РМЖ, но имеет схожесть с группой пациенток, у которых была диагностирована неметастатическая инвазивная протоковая карцинома. Кумулятивная 5- и 10-летняя вероятность развития контралатерального РМЖ у женщин с первоначальным диагнозом LCIS составила 11,9% (95% ДИ 9,5—14,3%) и 13,9% (95% ДИ 11,0—16,8%) соответственно. У женщин с диагнозом LCIS в 2,6 раза больше вероятность развития контралатерального РМЖ в течение 6 мес с момента установления диагноза первичной опухоли в молочной железе, чем в группе пациенток, у которых был установлен DCIS. Риск развития контралатерального РМЖ более чем через 6 мес после первичного рака возникает независимо от хирургического или лучевого лечения, времени и возраста с момента установления диагноза, гистологического заключения, анатомического расположения опухоли в железе, семейного статуса, расовой принадлежности и т.д. [16]. По данным M.B. Daly [17], приблизительно у 15% женщин, несмотря на проведенное комбинированное лечение — лампэктомию и ЛТ, возникает ипсилатеральный рецидив в молочной железе. В 50% случаев в данных рецидивах имеет место инвазивный процесс. Также было отмечено, что после лечения DCIS в 6% случаев обнаруживают контралатеральный РМЖ. При неадекватно проведенном лечении DCIS существует риск перерождения в злокачественный фенотип. Однако величина и время проявления данного риска в настоящее время мало изучены. Вызывает значительный интерес изучение вопроса о существовании различий между DCIS, обнаруженными в результате маммографической скрининговой про-

граммы, и DCIS, выявленными при обращении женщин, т.е. симптомными образованиями. А.А. Evans и соавт. [18] проанализировали результаты исследования маммографических и патоморфологических характеристик двух видов DCIS. Проводилось сравнение 54 случаев CIS, обнаруженных при скрининге, и 77 симптомных случаев. Возраст больных колебался от 30 до 76 лет (средний возраст — 58 лет). Авторы отметили у 13% пациентов с симптомными CIS диффузное врастание, но ни одного случая не было зафиксировано в группе скрининга ($p < 0,05$). Рентгенологически заболевание носило более обширный характер у больных с симптомными образованиями. В этой же группе у 48 пациентов с кальцификатами в меньшей степени было выражено протоковое распространение по сравнению с группой скрининга ($n=48$): 30 (63%) против 40 (83%) соответственно. В отдельных случаях при гистологическом анализе было показано, что в группе из 76 симптомных больных у 8 (11%) пациентов имели место крибровые — микрососочковые, крупноклеточные опухоли ($p < 0,05$) и в меньшей степени — комедокарциномы: 20 (26%) против 23 (45%) соответственно при сравнении с группой скрининга. Авторы указывают на имеющиеся отличия при описании рентгенологических и патоморфологических характеристик DCIS, обнаруженных в результате скрининга и у симптомных образований [18]. Н.А. Shin и соавт. [19] ретроспективно изучали результаты ультразвукового исследования (УЗИ) и патоморфологические особенности протоковых CIS в группах скрининга и симптомных карцином. По результатам анализа продемонстрировано, что при УЗИ чаще наблюдались ассоциированные микрокальцинаты и затемнения на заднем плане в группе скрининга. По результатам маммографии, микрокальцинаты в большем числе случаев были отмечены на снимках CIS в группе скрининга, чем в группе с симптомными образованиями [19].

По мнению С.А. Li и соавт. [20], показатели заболеваемости DCIS и LCIS значительно выросли, но пока нет достаточных сведений о дальнейшей судьбе больных, т.е. неизвестно, у кого разовьется инвазивный РМЖ или какие типы опухолей в дальнейшем можно будет наблюдать у данных пациентов. В своей работе авторы провели анализ диагностированных типов опухолевых образований у 37 692 больных с DCIS и у 4490 — с LCIS. Параллельно были изучены клинические характеристики, оказывающие влияние на риск развития РМЖ. Так, у больных с LCIS в 5,3 раза чаще по сравнению с группой DCIS развивались инвазивные дольковые карциномы. Женщины, у которых DCIS имели комедо-гистологические характеристики или были слабо дифференциро-

ваны, в 1,4 или 2,0 раза выше были подвержены риску развития инвазивного РМЖ [20]. По данным современной литературы, DCIS молочной железы не так часто встречается у женщин, имеющих мутации гена *BRCA*. Было проведено исследование по изучению частоты распространения и заболеваемости DCIS в группе риска у женщин с наследственными синдромами РМЖ, прошедших тестирование на наличие *BRCA 1* и *BRCA 2* по сравнению с группой пациенток высокого риска, но без присутствия данных генов [21]. Параллельно в обеих группах проводилось сравнение степени гистологической злокачественности выявленных DCIS. Многофакторный анализ полученных данных показал, что DCIS с одинаковой частотой встречается как в группе больных — носителей мутаций гена *BRCA* (в 37% случаев), так и у женщин с семейной предрасположенностью и не являющихся носителями данных генов (34% случаев). Как DCIS, так и инвазивный рак развиваются на более ранних сроках жизни в группе женщин — носителей мутаций. Высокая степень злокачественности DCIS чаще отмечалась в группе пациенток — носителей мутаций гена *BRCA 1* ($p=0,02$) [21]. Однако распространенность генов *BRCA 1* и *BRCA 2* у больных с неинвазивным РМЖ пока не известна. Были проанализированы данные 369 больных DCIS в возрасте от 20 до 79 лет за период 1994—1998 гг. У 3 (0,8%) и у 9 (2,4%) женщин выявлены ассоциированные с болезнью мутации в генах *BRCA 1* и *BRCA 2*. У 1 из обследованных женщин имелись мутации в обоих генах (*BRCA 1 W321X* и *BRCA 2 3398del5*). У носителей генов значительно чаще отмечается РМЖ в семье по первой линии родства (мать, сестра или дочь), а также наличие рака яичников у самой женщины [22]. В своей работе К. Smith и соавт. [23] сделали попытку определить частоту взаимосвязи протоковой CIS и мутаций гена *BRCA*. Частота мутаций оценивалась в 3 группах обследуемых: 1) женщины с выявленными в результате скрининга DCIS, 2) группа со случайными находками DCIS и 3) пациентки, самостоятельно обратившиеся в клинику по поводу оценки наследственного риска развития рака. Установлено, что мутации генов *BRCA* значительно реже встречались в группе женщин с протоковыми карциномами без семейной предрасположенности (4,8%), а во 2-й группе ни у одной из 58 больных не было отмечено мутаций гена. В 3-й группе мутации встречались в 12,7% случаев [23].

Таким образом, включение в скрининговые программы современных методов маммографии позволяет повысить качество диагностики и, следовательно, чаще диагностировать различные формы CIS, и, что особенно важно, улучшить качество диагностики контралатерального РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рак молочной железы. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина. М.; 2006.
2. Silva O.E., Zurrida S. Breast cancer: a practical guide. 3rd. NY, Elsevier; 2005. p. 54—5.
3. Luke C., Priest K., Roder D. Changes in incidence of in situ and invasive breast cancer by histology type following mammography screening. Asian Pac J Cancer Prev 2006;7(1):69—74.
4. Julien J.-P. et al on behalf of the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the EORTC Radiotherapy Group. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results from the EORTC randomized phase III trial 10853. Lancet 2000;355:528—33.
5. Fisher B., Dignam J., Wolmar K.N. et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. Lancet 1999;353:1993—2000.
6. UK Coordinating Committee on Cancer Research (UK CCCR) Ductal Carcinoma in situ (DCIS). Working Party on behalf of DCIS trialists in the UK, Australia and New Zealand. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia and New Zealand: randomized controlled trial. Lancet 2003;362:95—102.
7. Fisher B., Land S., Mamonnas E. et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. Semin Oncol 2001;28(4):400—18.
8. Evans A.J., Pinder S.E., Ellis I.O. et al. Screen detected ductal carcinoma in situ (DCIS): overdiagnosis or obligate precursor of invasive disease? J Med Screen 2001;8:149—51.
9. Claus E.B., Stowe M., Carter D. Breast carcinoma in situ; risk factors and screening patterns. J Natl Cancer Inst 2001;93(23):1811—7.
10. Summer W.E., Koniari L.G., Snell S.E. et al. Results of 23810 cases of ductal carcinoma in situ. Ann Surg Oncol 2007;14:1540—50.
11. Irvine T., Fentiman I.S. Biology and treatment of ductal carcinoma in situ. Expert Rev Anticancer Ther 2007;7(2):135—45.
12. Ernster V.L., Ballard-Barbash R., Barlow W.E. et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. J Natl Cancer Inst 2003;95(6):487—8.
13. Kaplan R.M., Saltzstein S.L. Reduced mammographic screening may explain declines in breast carcinoma in older women. J Am Geriatr Soc 2005;53(5):862—6.
14. Erbas B., Amos A., Fletcher A. et al. Incidence of invasive breast cancer carcinoma in situ in a screening program by age: should older women continue screening? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(10):1569—73.
15. Li J., Hemminki K. Risk for contralateral breast cancers in population covered by mammography: effects of family history, age at diagnosis and histology. Breast Cancer Res Treat 2007; 105(2):229—36.
16. Claus E.B., Stowe M. et al. The risk of contralateral breast cancer among women diagnosed with ductal and lobular breast carcinoma in situ: data from the Connecticut Tumor Registry. Breast 2003;12(6):451—6.
17. Daly M.B. Tamoxifen in ductal carcinoma in situ. Semin Oncol 2006;33(6):647—9.
18. Evans A.J., Pinder S., Ellis I.O. et al. Screening-detected and symptomatic ductal carcinoma in situ: mammographic features with pathologic correlation. Radiology 1994;191(1): 237—40.
19. Shin H.J., Kim H.H., Kim S.M. et al. Screening-detected and symptomatic ductal carcinoma in situ: differences in the sonographic and pathologic features. Am J Roentgenol 2008;190(2):516—25.
20. Li C.I., Malone K.E., Satzman B.S. et al. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988–2001. Cancer 2006;106(10):2104—12.
21. Hwang E.S., Mc Lennan J.L., Moore D.H. et al. Ductal carcinoma in situ in BRCA mutation carriers. J Clin Oncol 2007;25(6):642—7.
22. Claus E.B., Petruzella S., Carter D. et al. Prevalence of BRCA 1 and BRCA 2 mutations in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. JAMA 2005;294(5):553—4.
23. Smith K.L., Adank M., Kauff N. et al. BRCA mutation in women with ductal carcinoma in situ. Clin Cancer Res 2007;13(14):4306—10.

НОВЫЕ КНИГИ

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

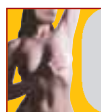
Книга посвящена фитотерапии при диффузной фиброзно-кистозной болезни (ФКБ). Доброкачественные заболевания молочных желез диагностируются у каждой 4-й пациентки в возрасте до 30 лет и у каждой 6-й после 40 лет. Половину из них составляют различные варианты ФКБ. Боли, сопровождающие мастопатию, доставляют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

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

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

По вопросам приобретения книги обращайтесь по телефону:
8 (499) 929 96 19.





НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Б. Абдураимов, С.К. Терновой

Кафедра лучевой диагностики и терапии ММА им. И.М. Сеченова

NEW POSSIBILITIES OF RADIOLOGIC DIAGNOSTICS OF BREAST CANCER

A.B. Abduraimov, S.K. Ternovoy

Department of radiologic diagnostics and therapy of I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Early breast cancer diagnosis is contemporary and actual problem due to the increase of breast cancer incidence and low detection rate of the disease.

Multispiral computed tomography of mammary gland with intravenous contrast agent injection allows resolving diagnostic tasks arising in patients with high density mammary gland tissue, considerable edema, fibrosis, postoperative conditions. It also helps to define localization, extent of disease and tumor growth patterns.

High gradient of contrasting in the malignant tissue during venous phase makes it possible to reveal small tumor nodules (less than 1 cm). Implementation of thin slices (less than 1 mm) during multispiral CT of mammary glands allows detecting of micro-calcifications. Possibilities to evaluate changes in retro mammary space, regional lymph nodes and to analyze the osseous and pulmonary tissues condition during the same investigation allows correct staging of disease and assessing the degree of disease extension.

Одной из основных причин ухудшения показателей здоровья женщин является высокий уровень заболеваний молочных желез. Число новых случаев рака молочной железы (РМЖ), ежегодно выявляемых в разных странах мира, в настоящее время превысило 1 млн и составляет 10% всех злокачественных опухолей различных локализаций. Прогнозируется рост числа заболеваний к 2010 г. до 1,45 млн [1].

Несмотря на успехи в лечении и повышение качества диагностики данной патологии, смертность от РМЖ остается высокой. Это обусловлено прежде всего поздней диагностикой данной патологии в связи с несвоевременным обращением пациентов, а также отсутствием высокочувствительных методов установления ранних (доклинических) стадий РМЖ, недостаточно точной диагностикой метастазов в регионарные лимфатические узлы.

Целью нашего исследования явилось изучение возможностей мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ-маммографии) в диагностике и определении распространенности РМЖ.

Материалы и методы

Обследовано 115 женщин с подозрением на узловое образование молочной железы. Возраст пациенток варьировал в пределах 19–82 лет.

В зависимости от морфологического типа опухолей обследованные больные распределились следующим образом: РМЖ — 65 (56,5%) пациенток, фиброаденомы — 26 (22,6%), кисты — 10 (8,7%), узловатая мастопатия — 9 (7,8%), липома — 5 (4,4%).

Больные злокачественными поражениями молочной железы были разделены на две группы: с узловыми формами рака — 59 (90,7%) пациенток и с диффузными (инфильтративно-отечными) — 6 (9,3%). Размеры опухолей варьировали от 4 до 63 мм.

При плановом морфологическом исследовании материала у пациенток, оперированных по по-

воду РМЖ, были выявлены следующие гистологические формы заболевания: инвазивная протоковая карцинома (34 больных), скirr (12), дольковый рак (9), медуллярный рак (8), слизистый рак (2).

На основании результатов клинко-морфологического обследования больные распределились следующим образом: T1N0M0 (I стадия) — 22 (33,8%), T2N0M0 (IIa стадия) — 5 (7,7%), T1N1M0 (IIa стадия) — 9 (13,8%), T3N0M0 (IIb стадия) — 1 (1,5%), T2N1M0 (IIb стадия) — 6 (9,3%), T2N2M0 (IIIa стадия) — 3 (4,6%), T3N1–2M0 (IIIa стадия) — 6 (9,3%), T4N0–3M0 (IIIb стадия) — 7 (10,7%), TNM0–1 (IV стадия) — 6 (9,3%) пациенток.

Таким образом, наибольшее число случаев РМЖ выявлено в I стадии заболевания — 22 (33,8%). Следует отметить, что в 9 (13,8%) наблюдениях размеры злокачественных образований были до 1 см в наибольшем измерении (T1b).

Первым этапом диагностики являлся клинический осмотр, где после тщательно собранного анамнеза и пальпации предполагали наличие узлового образования, требующее дальнейшей дифференциальной диагностики.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез проводили с помощью линейных датчиков с частотой 7,5 — 10 МГц. Для дифференциальной диагностики новообразований молочной железы использовали методику доплерографии.

Рентгеновскую маммографию выполняли в двух проекциях: прямой и косой, при необходимости производили рентгенограммы в боковой проекции с медиолатеральным ходом луча. Для уточнения характера контуров, структуры отдельных участков и для лучшего выявления кальцинатов производили прицельную рентгенографию с помощью специальных тубусов различной площади.



МСКТ-маммографию выполняли в режиме спирального сканирования по разработанной нами методике (патент на изобретение № 2266051, от 09.06.2004 г.).

Исследование проводили в положении пациентки лежа на животе с вытянутыми вперед руками, на специальной подставке. Подставка состояла из двух валиков, между которыми свободно располагались молочные железы, не касаясь деки стола. Такое положение молочных желез создавало оптимальные условия для равномерного распределения железистой и жировой ткани, а также улучшало выявление и правильную оценку всех структурных элементов молочной железы. Перед исследованием пациентке вводили катетер типа «бабочка» в кубитальную вену и проводили МСКТ молочных желез вначале без контрастирования. Выполняли боковую сканограмму, по которой производили выбор зон интереса и дальнейшее планирование исследования пациента.

Затем, не меняя положения пациентки, автоматическим инжектором в катетер болюсно со скоростью 3 мл/с вводили неионный контрастный препарат с содержанием йода 300—370 мг/мл в объеме 80—100 мл.

Исследование выполняли от уровня остистого отростка 7-го шейного позвонка в течение одной задержки дыхания для исключения движений грудной клетки и молочных желез во избежание нечеткости получаемого изображения. Число томограмм выбирали в зависимости от конституциональных особенностей пациентки.

Оценку результатов МСКТ-маммографии проводили на основании данных, полученных в нативную фазу с толщиной среза 1 мм, артериальную фазу контрастирования и венозную фазу с толщиной среза 2 мм. Проведение отсроченной фазы нецелесообразно из-за отсутствия на этом этапе контрастирования дополнительной диагностической информации.

Для выявления микрокальцинатов в молочных железах выполняли МСКТ-маммографию без внутривенного контрастирования с применением тонких срезов не более 1 мм и анализом изображения в костном электронном окне.

При качественном анализе МСКТ-маммограмм определяли наличие или отсутствие новообразований, их локализацию, размеры, контуры, структуру, их взаимоотношение с окружающими тканями, характер контрастирования новообразований. Конечным этапом диагностического алгоритма считали результаты планового гистологического исследования.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования позволил обозначить преимущества методики МСКТ-маммографии с внутривенным контрастированием

перед традиционными методами. Кроме установления точной локализации патологического процесса (оценивали с помощью мультипланарных реконструкций), можно с высокой долей вероятности по степени накопления контрастного вещества судить о природе образования — доброкачественное или злокачественное.

Как известно, для злокачественных новообразований молочной железы характерна концентрация сосудов в зоне опухолевого узла и их распределение преимущественно по периферии опухоли, что соответственно вызывает повышение васкуляризации ткани молочной железы, окружающей опухолевый узел [2]. Выявление неоангиогенеза и его характера может быть улучшено путем применения контрастных веществ. При этом степень и характер изменения денситометрических показателей патологических образований при использовании методики болюсного внутривенного контрастирования способны с большой долей вероятности указывать на характер патологического процесса: чем выше градиент контрастности в зоне поражения, тем больше вероятность злокачественности выявленных изменений.

При проведении МСКТ-маммографии без внутривенного контрастирования в большинстве наблюдений денситометрические показатели железистой ткани при фиброзно-кистозной мастопатии не имели различий с таковыми при злокачественном процессе в молочной железе, что вызывало серьезные трудности в дифференциальной диагностике.

При МСКТ-маммографии с болюсным внутривенным контрастированием для РМЖ были характерны следующие признаки: неправильная форма — 51 (78,5%) наблюдение, округлая форма — 14 (21,5%), неровные контуры — 59 (90,8%), нечеткие контуры — 10 (15,3%), неоднородная структура — 60 (92,3%), пик контрастирования приходится на венозную фазу — во всех наблюдениях (100%), денситометрические показатели увеличиваются в 2 раза и более (100% наблюдений).

Анализ полученных данных показал, что использование методики МСКТ-маммографии с болюсным внутривенным контрастированием помогает точно оценить локализацию и степень распространенности роста раковой опухоли. Накопление контрастного вещества в злокачественных образованиях позволяет выявить опухоли диаметром менее 1 см.

Применение тонких срезов не более 1 мм в нативную фазу при МСКТ-маммографии и анализ изображения в костном электронном окне дает возможность также выявить микрокальцинаты. Наличие микрокальцинатов в самой опухоли или в смежных областях было выявлено в 13 (20%) наблюдениях. Чувствительность и специфичность МСКТ-маммографии в выявлении микрокальцинатов составили 98,3 и 98,0% соответственно.

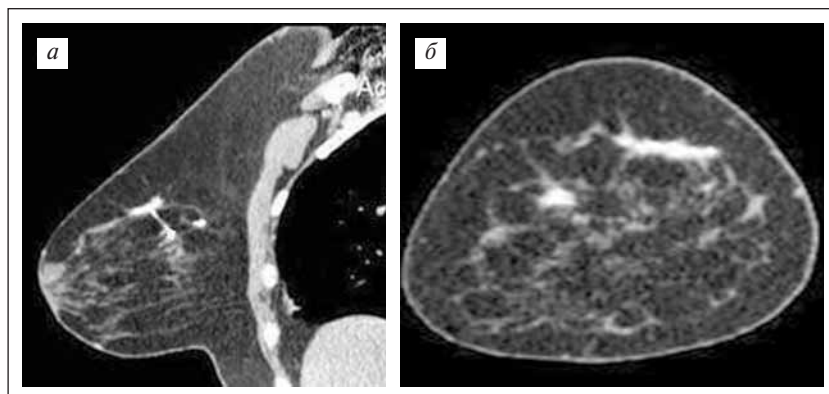


Рис. 1. МСКТ-маммограммы в сагитальной (а) и фронтальной (б) проекции (венозная фаза контрастирования). Участки накопления контрастного вещества в верхних квадрантах молочной железы указывают на наличие злокачественных образований

В группе больных с наличием РМЖ в 7 наблюдениях из-за плотного фона, обусловленного выраженной фиброзно-узловой мастопатией, злокачественный процесс на маммограммах не нашел отражения. Так, на маммограммах инвазивный дольковый РМЖ в большинстве случаев имел плотность, сравнимую с плотностью окружающих тканей, и это не позволяет только на основе маммографии и клинического осмотра однозначно диагностировать опухоль.

МСКТ-маммография с болюсным внутривенным контрастированием в 7 наблюдениях позволила различить

РМЖ мультицентрический, когда имеется несколько очагов в различных квадран-



Рис. 2. МСКТ-маммограмма в аксиальной проекции (венозная фаза контрастирования). Рак правой молочной железы. Пристеночное расположение опухоли овальной формы с четкими контурами. Накопление контрастного вещества четко определяет злокачественность образования, а также отсутствие признаков инвазии в переднюю грудную стенку

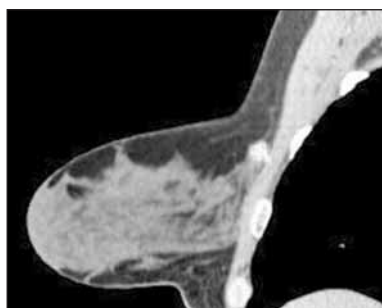


Рис. 3. МСКТ-маммограмма в сагитальной проекции (венозная фаза контрастирования). РМЖ. Пристеночное расположение опухоли с прорастанием мягких тканей передней грудной стенки. Определяется накопление контрастного вещества в узловом образовании. В молочной железе визуализируется хорошо развитая железистая ткань

тах молочных желез (рис. 1), и в 6 наблюдениях мультифокальный, когда несколько опухолевых очагов определяются в одном квадранте, что чрезвычайно важно при планировании объема хирургического вмешательства.

Нечеткие и неровные контуры при инвазивных формах опухолей с инфильтрирующим типом роста в большинстве наблюдений не позволяли с помощью УЗИ разграничить зону опухоли и окружающие ткани.

В 5 (7,7%) наблюдениях диагностика злокачественного образования была невозможна

в связи с локализацией процесса вблизи грудной стенки. При данной локализации опухоли МСКТ-маммография с болюсным внутривенным контрастированием являлась основным методом диагностики, поскольку в этих случаях возможна оценка степени распространенности опухоли на ткани передней грудной стенки (рис. 2). Наличие узкой полоски жировой ткани между опухолью и передней грудной стенкой свидетельствовало об отсутствии инвазии опухоли в подлежащие мышцы.

В то же время в 5 (7,7%) наблюдениях с помощью МСКТ-маммографии удалось установить прорастание опухоли в мышцы передней грудной стенки (рис. 3). В 4 (6,1%) наблюдениях обнаружение опухоли в ретромаммарном пространстве стало возможным лишь после проведения МСКТ-маммографии с болюсным внутривенным контрастированием.

Таким образом, МСКТ-маммография с болюсным внутривенным контрастированием дает существенную дополнительную информацию в диагностике опухолей, расположенных в ретромаммарном пространстве, определяя их взаимоотношения с передней грудной стенкой.

Опухолевый узел при инфильтративно-отечной форме рака не выявлен при маммографии и УЗИ ни в одном из 6 наблюдений. При этом наблюдали затемнение неопределенной формы без четких границ. Все структурные элементы железы были утолщены, пре- и ретромаммарные пространства плохо дифференцировались. Только с помощью МСКТ-маммографии с болюсным внутривенным контрастированием выявленные изменения были правильно

расценены как инфильтративно-отечная форма РМЖ во всех наблюдениях (рис. 4).

Таким образом, дифференцирование диффузной формы рака от других заболеваний, сопровождающихся отеком, по данным клинко-рентгено-ультразвуковых исследований не всегда возможно. Отек и гиперемия кожи нередко заставляют предполагать воспалительную природу заболевания. Поэтому при отрицательных результатах цитологического исследования целесообразно в сомнительных случаях назначать МСКТ-маммографию с болюсным внутривенным контрастированием.

Обследовано 14 женщин с рецидивом РМЖ. При маммографии и УЗИ в 13 (92,8%) наблюдениях была затруднена оценка рецидивов опухолевых образований после хирургических вмешательств в связи с развитием рубцовых изменений и при значительном отеке молочной железы. С помощью МСКТ-маммографии с болюсным внутривенным контрастированием выявлено прорастание рецидивной опухоли в переднюю грудную стенку у 1 больной, при этом опухоль прорастала только в большую грудную мышцу.

Таким образом, при проведении дифференциальной диагностики послеоперационных и постлучевых изменений тканей молочной железы и рецидивов злокачественных опухолей применение МСКТ-маммографии с болюсным внутривенным контрастированием является перспективным.

Из обследованных 65 больных злокачественными образованиями молочной железы метастатическое поражение региональных лимфатических узлов установлено у 35 (53,8%). При этом метастазы в подмышечные лимфатические узлы обнаружены у 30 (85,7%) больных, в надключичные — у 1 (2,9%), в подключичные — у 2 (5,7%), парастернальные — у 2 (5,4%).

При МСКТ-маммографии с болюсным внутривенным контрастированием метастатически пораженные подмышечные лимфатические узлы имели следующие признаки: увеличение числа и размеров лимфатических узлов более 1 см, слияние в конгломераты, накопление контрастного вещества в выявленных узлах с пиком контрастирования в венозную фазу.

При анализе состояния костных структур и легочной ткани на аксиальных срезах, мультипланарных и трехмерных реконструкциях в 3 наблюдениях с помощью МСКТ-маммографии обнаружены множественные участки деструкции тел позвонков и ребер метастатического происхожде-

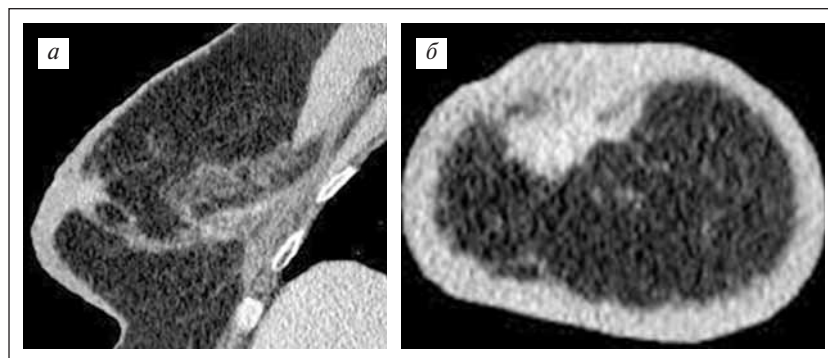


Рис. 4. Инфильтративно-отечная форма РМЖ. МСКТ-маммограммы в сагиттальной (а) и фронтальной (б) проекциях. На фоне инфильтративной жировой ткани за ареолой определяются опухолевый узел с тяжистыми контурами и диффузное утолщение кожи

ния, в 2 случаях — метастазы в легочной ткани.

Таким образом, высокая информативность МСКТ-маммографии дает возможность определять распространенность РМЖ в системе TNM не только в категориях Т и N, но и в категории М.

Результаты анализа данных, полученных при использовании МСКТ-маммографии с применением болюсного внутривенного контрастирования, показали, что оценка степени и характера накопления контрастного препарата в новообразованиях во все фазы контрастирования позволяет сформулировать следующее важное положение: для злокачественного процесса характерен пик контрастирования в венозной фазе, когда денситометрические показатели увеличиваются в 2 раза и более (рис. 5).

Чувствительность и специфичность МСКТ-маммографии с болюсным внутривенным контрастированием при злокачественных новообразованиях I стадии достигли 98,4 и 98,1%, в то время как таковые маммографии составили 70,1 и 78,1%, а УЗИ — 70,8 и 82,6% соответственно.

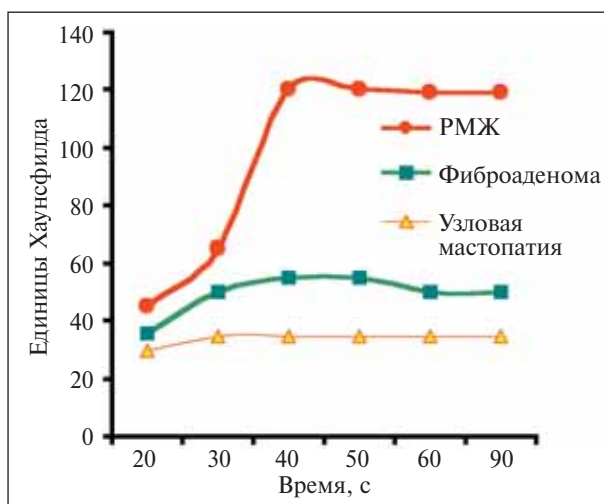


Рис. 5. График накопления контрастного вещества при МСКТ-маммографии с болюсным внутривенным контрастированием при РМЖ, фиброаденоме, узловой мастопатии

Выводы

Полученные данные сравнительного анализа рентгеновской маммографии, УЗИ и МСКТ-маммографии позволили разработать показания к проведению МСКТ-маммографии с болюсным внутривенным контрастированием. Исследование следует выполнять:

- при сомнительных результатах маммографии и УЗИ;
- наличии множественных очагов РМЖ для решения вопросов тактики хирургического лечения;
- наличии пальпируемого узлового образования при отрицательном или сомнительном результате биопсии;

— подозрении на рецидив опухолевого процесса в зоне послеоперационного рубца и в контралатеральной молочной железе;

— определении локализации опухолевого поражения в случаях инфильтративно-отечной формы РМЖ;

— подозрении на наличие РМЖ, расположенного в ретромаммарном пространстве, с целью определения степени инвазии опухоли в грудную стенку;

— диагностике скрытых форм РМЖ при множественных метастазах из неустановленного первичного очага;

— подозрении на метастазы опухоли в региональные лимфатические узлы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parkin D., Pisani P., Ferlay J. et al. Global cancer statistics. CA Cancer

J Clin 1999;49(1): 33—64.

2. Folkman J. Tumor angiogenesis. Adv Cancer Res 1985;43:175—200.

СОВРЕМЕННАЯ МИКРОВОЛНОВАЯ РАДИОТЕРМОМЕТРИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

С.Г. Веснин, М.А. Каплан, Р.С. Авакян

ВНИИРТ, Москва; ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

Введение

Микроволновая радиотермометрия — метод диагностики, основанный на измерении излучения тканей в микроволновом диапазоне. Интенсивность собственного излучения тканей в этом частотном диапазоне определяется их температурой и биофизическими параметрами. В отличие от широко известной инфракрасной термографии, которая измеряет температуру кожи, микроволновая радиотермометрия позволяет неинвазивно выявлять тепловые аномалии на глубине нескольких сантиметров. Впервые использовать для диагностики рака молочной железы (РМЖ) информацию о собственном излучении тканей в микроволновом диапазоне предложил американский радиоастроном А. Barrett [1]. В дальнейшем во многих странах были созданы научные школы, занимающиеся неинвазивным измерением внутренней температуры [2—6]. На заре развития этой технологии приборы представляли собой измерители температуры в одной точке, и их называли радиотермометрами. В настоящее время это современные диагностические комплексы, позволяющие визуализировать тепловую активность тканей, как на поверхности, так и внутри. Применительно к обследованию молочных желез все большее распространение получает термин «микроволновая маммография». Эта технология разработана ведущими российскими специалистами, сертифицирована в РФ и в ряде зарубежных стран, включена в стандарт медицинской

помощи онкологическим больным [7—10]. Рентгеномаммография и ультразвуковое исследование (УЗИ) дают врачу информацию о структурных изменениях: размере опухоли, ее локализации, наличии микрокальцинатов и т.д. Микроволновая маммография способствует получению врачом дополнительных «энергетических» данных о тепловой активности тканей, выраженности пролиферативных процессов, риске малигнизации и др. Сегодня микроволновая маммография используется преимущественно в следующих направлениях:

- в алгоритме комплексной диагностики РМЖ;
- при проведении профилактических осмотров женского населения для выделения пациентов группы риска, требующих комплексного обследования;
- при оценке тепловой активности тканей молочной железы и мониторинге эффективности проводимого лечения доброкачественных заболеваний.

За последние 10 лет в России и США проведено 7 клинических испытаний метода с участием 1500 тыс. пациентов. Результаты измерения тепловой активности тканей сопоставлялись с данными гистологии (см. таблицу).

Эти исследования дали большой экспериментальный материал для оценки тепловых изменений внутри молочной железы в процессе злокачественного роста. Кроме того, накопился определенный опыт практического использования тех-

нологии в 150 российских и зарубежных центрах. В настоящей работе мы попытались дать теоретическое объяснение экспериментальным данным, полученным за последние годы.

Температура и темп роста злокачественной опухоли

Французский исследователь М. Gautherie [11, 12] в течение 16 лет изучал тепловые процессы в молочных железах и в своих работах пытался дать ответы на следующие вопросы.

- От чего зависит температура злокачественной опухоли?
- Когда начинаются тепловые изменения при РМЖ?

Температуру внутри молочной железы он измерял инвазивно с помощью термопар, расположенных на конце иглы. Кроме определения внутренней температуры, всем пациенткам делали маммографию и измеряли температуру кожи тепловизором. Всего в его базе данных было 80 тыс. пациентов, у 540 женщин он инвазивно измерил внутреннюю температуру. В процессе исследований он измерял температуру как внутри опухоли, так и в окружающих ее тканях. Кроме этого, он проводил измерения температуры в симметричных точках противоположной молочной железы. После определения температуры с помощью специальных математических моделей Gautherie рассчитывал тепловыделение злокачественной опухоли — количество энергии, выделяемое 1 см³ опухоли. На рис. 1 представлены экспериментальные данные тепловыделения злокачественной опухоли молочной железы в зависимости от ее времени удвоения (ВУ). ВУ согласно модели Шварца характеризует темп роста опухоли и равно интервалу времени, в течение которого опухоль удваивает свой объем. Из рис. 1 следует, что тепловыделение (температура) злокачественной опухоли определяется ее ВУ. Наиболее опасные, быстро растущие опухоли с малым ВУ имеют большое тепловыделение, а индолентные, медленно растущие опухоли с большим ВУ характеризуются низким тепловыделением и, соответственно, низкой температурой.

Результаты клинических испытаний микроволновой маммографии

№	Место проведения	Год	Чувствительность, %	Специфичность, %
1	Городская клиническая больница №40, Москва, Россия	1997	94,2	71,4
2	Филиал №1 Маммологического диспансера, Москва, Россия	1998	85,1	76,5
3	РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Россия	1998	89,6	81,8
4	Госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия	2001	98	76,2
5	Филиал №1 Московского маммологического диспансера, Москва, Россия	2002	95,2	57,2
6	Медицинский колледж, Арканзас, США	2003	84,8	70,2
7	Центр Рентгенодиагностики, Москва, Россия	2006	96,6	56,7

На рис. 2 представлена кинетика роста опухоли, рассчитанная, согласно модели Шварца, в зависимости от ее тепловыделения (ВУ). Для опухолей молочной железы с умеренным темпом роста ВУ составляет 90—100 дней [13], что соответствует среднему значению тепловыделения 30—34 мВт/см³. При этом доклиническая фаза развития опухоли 7—8 лет.

Для «горячих» опухолей со стремительным ростом (тепловыделение равно 70 мВт/см³, ВУ — 30 дней) доклиническая фаза развития — всего 2 года. Следует отметить, что данные, полученные Gautherie, не противоречат общей концепции повышенного метаболизма злокачественной опухоли. Немецкий ученый О. Warburg [14] еще в 1924 г. обнаружил, что основной биохимической особенностью опухолевых клеток является их способность получать энергию за счет «молочнокислой ферментации» гликолиза и расти за счет энергии этого процесса. Дыхание с использованием кислорода в раковых клетках заменяется на другой тип энергетики — ферментацию глюкозы. За эту работу он был удостоен Нобелевской премии. При интенсивном использовании анаэробного пути гликолиза рассеивается существенно больше энергии, что приводит к повышению температуры опухоли и окружающих тканей.

Второй важный вывод, который можно сделать из анализа данных, представленных на рис. 1, связан с корреляцией между тепловыделением опухоли и наличием метастазов в ЛУ. У 18 из 19 пациентов с высоким тепловыделением имелись метастазы в ЛУ. Вместе с тем при опухолях с низкой тепловой активностью метастазы были выявлены только у 5 из 30 пациентов. Прогностический потенциал тепловых методов был также продемонстрирован Н.П. Напалковым и В.Б. Кондратьевым [15], которые изучали выживаемость пациентов с РМЖ в зависимости от тепловых изменений на проекции опухоли для разных стадий развития опухолевого процесса. Для оценки тепловых изменений была использована следующая классификация.

- «Термопозитивные» опухоли — опухоли, на проекции которых имело место существенное повышение температуры.

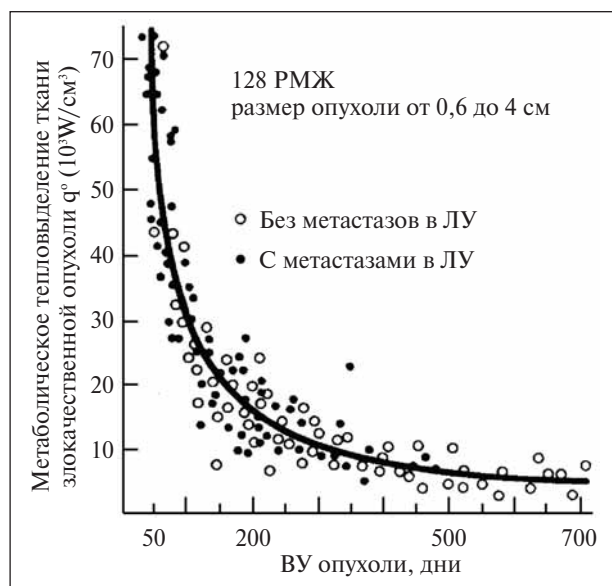


Рис.1. Зависимость тепловыделения злокачественной опухоли от ВУ.
ЛУ — лимфатические узлы

- «Термонегативные» опухоли — опухоли, на проекции которых отсутствовало повышение температуры.
- «Пылающие» опухоли — опухоли с очень большим повышением температуры ($> 2^{\circ}\text{C}$).

На рис. 3 представлены данные по выживаемости для пациентов с IIIb стадией РМЖ.

Для пылающих опухолей 5-летняя выживаемость составила 9%, а у пациентов без повышения температуры на той же стадии развития опухолевого процесса выживаемость была в 6,5 раз выше — 60%.

Отчасти о прогностическом потенциале тепловых методов свидетельствуют исследования, про-

веденные в Центре Рентгенодиагностики в 2006 г. [7]. В рамках этих исследований оценивался уровень тепловых изменений на проекции опухоли в зависимости от степени ее злокачественности. Температура измерялась неинвазивно с помощью микроволнового радиотермометра РТМ-01-РЭС и оценивалась по 6-балльной шкале: Th0 — нет тепловых изменений, Th5 — максимальные тепловые изменения. У 80% пациентов с высокой степенью злокачественности имелись максимальные тепловые изменения (Th5). Для пациентов с низкой степенью злокачественности преобладали показатели Th3 (50%). Следовательно, тепловые изменения хорошо коррелируют со степенью злокачественности. Вместе с тем степень злокачественности является одним из важных независимых прогностических параметров. По данным R. Blamey и соавт. [16], 90% пациентов с низкой степенью злокачественности живут после операции 30 лет и более, а 90% больных с высокой степенью злокачественности — не более 8 лет. Таким образом, информация о внутренней температуре злокачественной опухоли обладает значительным прогностическим потенциалом.

Кинетика тепловых процессов при РМЖ

Следующий важный вопрос, который интересует специалистов, связан с кинетикой тепловых процессов при РМЖ. Когда наступают тепловые изменения, связанные со злокачественным ростом? Для ответа на этот вопрос Gautherie выделил группу из 1245 пациентов, у которых по данным маммографии не было РМЖ, но уже были тепловые изменения на коже. У 461 женщины отмечены доброкачественные изменения, а у 784 больных — структурные изменения отсутствовали. В дальнейшем все эти пациенты в течение 12 лет проходили

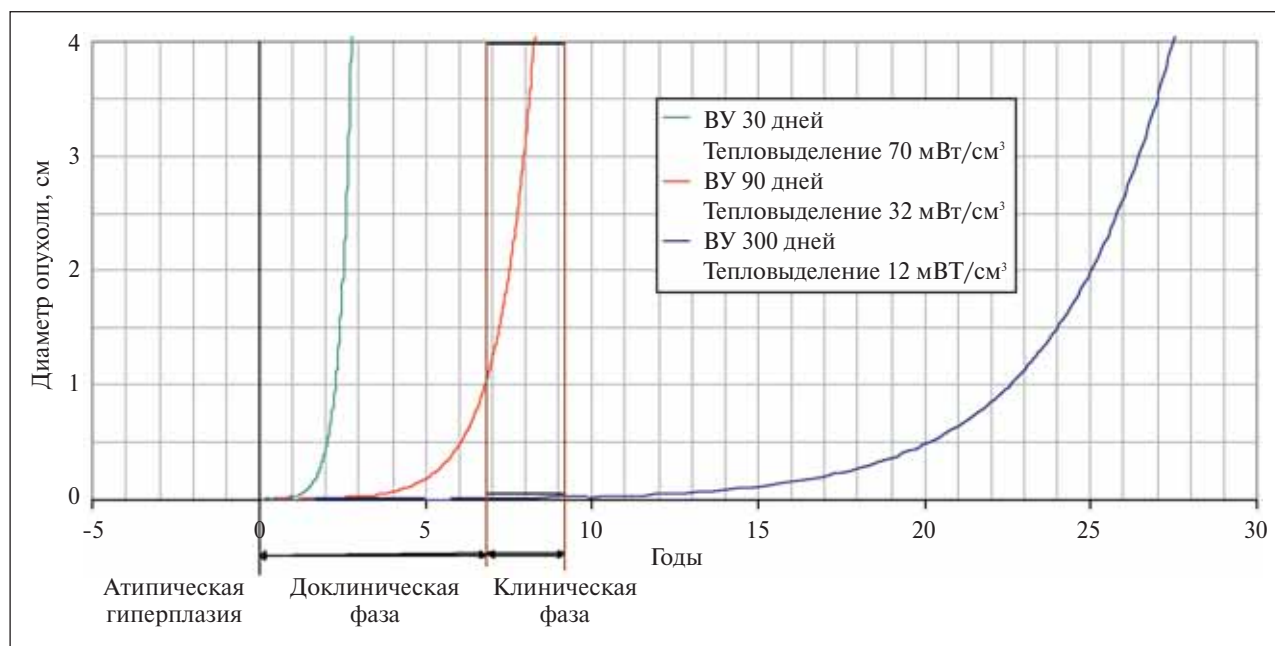


Рис. 2. Кинетика развития опухоли

ежегодное маммографическое обследование. Через 8 лет у 38% пациентов без структурных изменений был выявлен РМЖ. Среди больных, у которых были обнаружены доброкачественные изменения, это число достигло 44% [12]. Следует отметить, что процент выявленных РМЖ на порядок выше по сравнению с данными маммографического скрининга РМЖ у бессимптомных пациентов. В частности, в Англии за 10 лет при маммографическом скрининге 1000 женщин зафиксировано 36 (3,6%) случаев РМЖ [17]. По данным Gautherie, для пациентов, имеющих тепловые изменения, этот процент в течение 8 лет был на порядок выше. Таким образом, исследование, проведенное Gautherie, показало, что тепловые изменения предшествуют структурным, что открывает широкие возможности для проведения профилактических обследований и выявления пациентов группы риска. При этом надо учесть, что микроволновая маммография абсолютно безвредна, безболезненна и может применяться в любой возрастной группе. Важно также отметить, что микроволновая маммография выявляет в первую очередь быстрорастущие опухоли.

В исследованиях, проведенных Н.И. Рожковой и соавт. [7], было показано, что тепловые изменения наступают не тогда, когда опухоль достигает определенных размеров, а на стадии, предшествующей злокачественному росту. У 80% пациентов, у которых по данным гистологии не было выявлено клеток рака, но были атипичные клетки, уже имелись существенные тепловые изменения. Это повышение температуры нельзя объяснить повышенным метаболизмом злокачественных клеток, поскольку они не были обнаружены в процессе гистологического исследования. Вместе с тем факт повышения тепловой активности тканей при выраженной мастопатии известен каждому специалисту, который занимается микроволновой маммографией.

Температура и плотность микроваскулярной сети

Оригинальное объяснение этому явлению дают исследования японских ученых [18], которые, наряду с инвазивным измерением температуры злокачественной опухоли и окружающих тканей, измеряли плотность микроваскулярной сети — основной параметр, характеризующий ангиогенез опухоли. На рис. 4 по вертикальной оси отложено повышение температуры тканей, окружающих опухоль (dT_s), по сравнению с температурой в симметричных точках противоположной молочной железы. По горизонтальной оси плотность микроваскулярной сети — число микрососудов в 1 см³ тканей, окружающих опухоль. Измерения проводились с помощью электронного микроскопа.

Видно, что dT_s хорошо коррелирует с MVDs. Таким образом, внутренняя температура может служить показателем ангиогенеза. Это очень важный

вывод, подчеркивающий, что dT_s происходит при повышении MVDs. С другой стороны, в последние годы проведено большое число исследований MVDs при РМЖ и имеется большой экспериментальный материал, опираясь на который можно судить о характере тепловых изменений внутренних тканей. В многочисленных исследованиях было показано, что рост опухоли зависит от ее способности формировать вокруг себя сосудистую сеть [19]. По мере роста опухоли клетки внутри нее отдаляются от источника питательных субстратов, необходимых для выживания и деления. В результате опухоль перестает расти, достигая стационарного объема (как правило, порядка 2—3 мм³), при котором увеличение клеточной массы компенсируется гибелью клеток из-за нехватки основных питательных веществ. В таком состоянии карцинома *in situ* может оставаться в течение многих лет [20]. Дальнейший ее рост возможен только после индукции ангиогенеза, и скорость роста опухоли определяется плотностью микроваскулярной сети. Исследование, проведенное N. Weidner и соавт. [21], показало, что MVDs прямо коррелирует с частотой развития метастазов у ряда солидных опухолей. N. Weidner и соавт. [22] выявили, что MVDs в области наиболее активной васкуляризации является независимым и высокодостоверным прогностическим индикатором общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с ранним РМЖ. С другой стороны, в исследовании MVDs для неинвазивных патологий было продемонстрировано, что MVDs может служить клинически важным признаком для прогнозирования перехода от рака *in situ* к инвазивной карциноме [23]. Аналогичный вывод был сделан Y. Cao и соавт. [24], где изучалась связь MVDs в зависимости от гистологических характери-

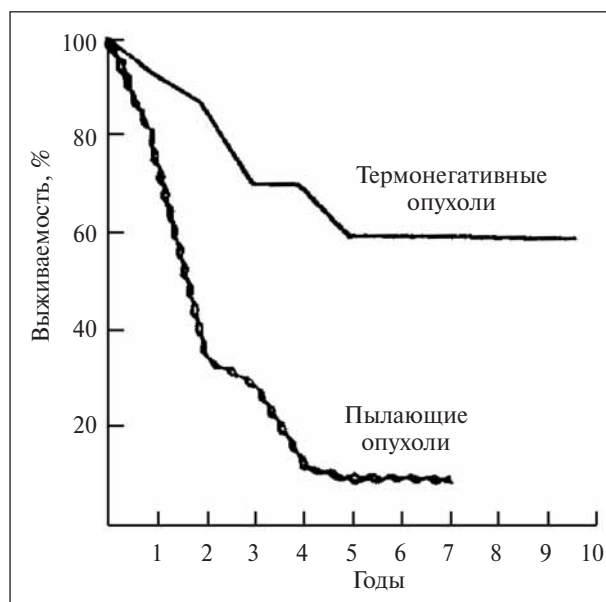


Рис. 3. Выживаемость пациентов с РМЖ IIIb стадии при пылающих и термонегативных опухолях

стик неинвазивного рака. Установлено, что комедокарцинома DCIS с высокой степенью злокачественности, для которой характерна большая вероятность трансформации в инвазивный РМЖ, достоверно ассоциируется ($p < 0,001$) с высокой плотностью микрососудов. С учетом того, что температура тканей, окружающих опухоль, коррелирует с MVDs, можно полагать, что неинвазивные раки, обладающие высоким потенциалом к инвазивной трансформации, будут иметь высокую температуру. В связи с этим необходимо обратить внимание на тот факт, что в рамках проведенных Н.И. Рожковой и соавт. [7] неинвазивных измерений внутренней температуры у 50% раков *in situ* имелись очень сильные изменения на проекции опухоли (Th4, Th5), несмотря на незначительные размеры новообразования.

Весьма интересна работа французского исследователя J.-M. Guinebreiere [25], который оценивал риск развития РМЖ у пациентов с доброкачественными патологиями в зависимости от MVDs. Известно, что фиброзно-кистозная мастопатия характеризуется сравнительно низкой вероятностью малигнизации. Согласно данным R. Page [26], относительный риск малигнизации (RR) у пациентов с фиброзно-кистозной мастопатией составляет 1,9. При наличии атипичных изменений эта величина увеличивается до 5,3. На основании данных J.-M. Guinebreiere [25], у пациентов с фиброзно-кистозной мастопатией и высокой MVDs RR находится в пределах от 7 до 11 ед. Это даже выше, чем при атипичных изменениях. К сожалению, это пока единственное подобное исследование, но оно показывает, что MVDs (а следовательно, и температура) может повышаться на стадии, предшествующей злокачественному росту. Таким образом, открываются широкие возможности для проведения профилактических осмотров с использованием микроволновой маммографии. Данные Gautherie по динамическому наблюдению за пациентами с тепловыми изменениями

и современные исследования [7—10] демонстрируют большой потенциал микроволновой маммографии для выявления пациентов группы риска в целях дальнейшего комплексного дообследования.

Совместное использование микроволновой и рентгеномаммографии

Известно, что доля РМЖ, выявленных между раундами скрининга (так называемые интервальные раки) является одним из важных показателей его эффективности. В Англии маммографический скрининг проводится уже около 30 лет и в нем участвуют более 75% приглашенных женщин. По данным Наблюдательного совета по скринингу, из 36 раков, диагностированных в течение 10 лет наблюдения за 1000 женщин, во время скрининговых осмотров выявляется 20 и 16 — между раундами скрининга. В соответствии с этим доля интервальных раков в Англии составляет 33% от всех выявленных раков [17]. Сопоставимые данные были получены в других странах. В рамках рандомизированных испытаний в НР-проекте в Нью-Йорке доля интервальных раков колебалась от 19 до 36% [27]. В Стокгольмских испытаниях число интервальных раков изменялось от 25 до 46% в зависимости от возрастной группы [28, 29]. Особенно высок уровень интервальных раков в возрастной группе 40—49 лет. По данным Шведских испытаний, уровень интервальных раков в этой возрастной группе составляет 65,7% [30], а по результатам Стокгольмских испытаний — 46% [28, 29]. Известно, что совместное использование рентгено- и микроволновой маммографии снижает уровень ложноотрицательных результатов в 3—4 раза и доводит чувствительность диагностики до 98% [9]. Это закономерный результат, поскольку с помощью микроволновой маммографии легко определяется наличие быстрорастущих опухолей и уменьшается число ложноотрицательных заключений в возрастной группе 40—49 лет. Рентгеномаммография, в свою очередь, выявляет раки, «пропущенные» микроволновой маммографией (опухоли с низкой степенью злокачественности).

Мониторинг эффективности лечения мастопатии — одна из наиболее интересных областей использования микроволновой маммографии

Огромный потенциал микроволновой маммографии заключается в оценке состояния молочных желез и контроле за ходом лечения доброкачественных заболеваний. Малейшие изменения состояния молочных желез отражаются на тепловой активности тканей. Важно отметить, что тепловые изменения, в отличие от структурных, могут проявляться уже через 10—15 дней после начала лечения. Кроме того, метод позволяет оценить, происходит ли повышение тепловой активности тканей (воспалительный процесс, пролиферация, злокачественный

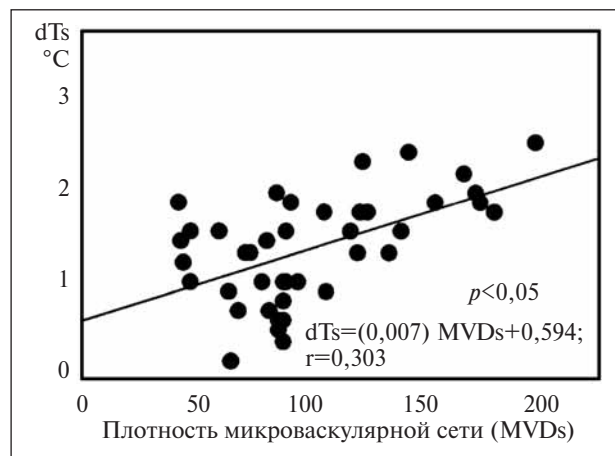


Рис. 4. Взаимосвязь между температурой тканей, окружающих опухоль, и плотностью микроваскулярной сети

рост) или имеют место процессы, сопровождающиеся понижением температуры (например, фиброзные изменения). У пациентов с фиброзно-кистозной мастопатией при отсутствии выраженной пролиферации тепловые изменения незначительны и практически не отличаются от возрастной нормы. При воспалительных или пролиферативных процессах тепловая активность тканей повышается. У 80% пациентов с атипичными изменениями имеют место сильные тепловые изменения тканей (Th3—Th5) [7]. Таким образом, наблюдая за пациентами с доброкачественными патологиями, врач может выбирать тактику проводимого лечения. Сказанное в полной мере относится и к оценке влияния гормональной терапии на состояние молочных желез. Также необходимо учитывать абсолютную безвредность метода, безболезненность и наглядность в представлении результатов, возможность использовать метод многократно, в любой возрастной группе, при беременности и лактации.

Заключение

В конце прошлого века инфракрасная термография была признана недостаточно эффективной

для практического использования в маммологии. Этот факт, безусловно, сказывается на отношении специалистов к микроволновой маммографии. Но очевидно, что микроволновая маммография сделала огромный шаг вперед по сравнению с тепловидением, поскольку она позволила заглянуть вглубь молочной железы. Микроволновая маммография позволяет оценивать тепловые изменения как внутри молочной железы, так и на ее поверхности. Очевидно, что она не может заменить рентгеномаммографию или УЗИ, поскольку не дает информации о структурных изменениях молочной железы, которые крайне необходимы врачу. Вместе с тем она может предоставить дополнительную «энергетическую» информацию о выраженности пролиферативных процессов, о тепловой активности ткани в «подозрительной» области. Эта информация во многих случаях может быть решающей при выработке тактики лечения. Несомненно, что для понимания кинетики развития опухоли данные о ее энергетике имеют огромное значение, и микроволновая маммография позволяет именно с этой стороны взглянуть на процесс злокачественного роста.

ЛИТЕРАТУРА

- Barrett A.H., Myers Ph.C. Subcutaneous temperature. A method of non-invasive sensing. *Science* 1975;190:669—671.
- Leroy Y., Bocquet B., Mammouni A. Non-invasive microwave radiometry thermometry. *Physiol Means* 1998;19:127—48.
- Carr K.L. Microwave Radiometry: It's Importance to the detection of cancer. *IEEE MTT* 1989;37(12).
- Годик Э.Э., Гуляев Ю.В. Человек глазами радиопизики. *Радиотехника* 1991;(8):51.
- Троицкий В.С. К теории контактных радиотермометрических измерений внутренней температуры тел. *Изв вузов Сер Радиопизика* 1981;24(9):1054.
- Терентьев И.Г., Комов Д.В., Ожерельев А.С., Ориновский М.Б. Радиотермометрия в комплексной диагностике и оценке эффективности лечения опухолей молочной железы. Н. Новгород, Нижегородская ярмарка; 1996. с. 9—35.
- Рожкова Н.И., Смирнова Н.А., Назаров А.А. Радиотермометрия молочной железы и факторы, влияющие на ее эффективность. *Опух жен репрод сист* 2007;(3):21—5.
- Бурдина Л.М., Пинхосевич Е.Г., Хайленко В.А. и др. Радиотермометрия в алгоритме комплексного обследования молочных желез. *Совр онкол* 2004;6(1):8—10.
- Бурдина Л.М., Пинхосевич Е.Г., Хайленко В.А. и др. Сравнительный анализ результатов обследования больных РМЖ по данным рентгено-маммографического и радиотермометрического обследования. *Совр онкол* 2004;6(1):17—8.
- Мустафин Ч.К. Радиотермометрические основы исследования молочных желез. *Мед визуал* 2006;(3):32—8.
- Gautherie M. Temperature and blood flow patterns in breast cancer during natural evolution and following radiotherapy. *Biomed Therm* 1982; p. 21—64.
- Gautherie M., Gros C. M. Breast thermography and cancer risk prediction. *Cancer* 1980;45:51—6.
- Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф. Кинетические особенности роста рака молочной железы и их значение для раннего выявления опухоли. *Маммология* 1997;(3):3—12.
- Warburg O. Oxygen, the creator of differentiation, biochemical energetics. N Y, Academic Press; 1966.
- Напалков Н.П., Кондратьев В.Б. Термографический метод в оценке прогноза злокачественных новообразований. В кн.: *Тепловидение в медицине. Труды Всесоюзной конференции ТеМП-82*. Л., ГОИ; 1984. с. 45—7.
- Blamey R., Elston C., Pinder S., Ellis I. When is a patient cured of breast cancer? *J Pathol* 2000;190:44.
- Screening for Breast Cancer in England: Past and Future. NHSBSP Publication 61;2006. www.cancerscreening.nhs.uk
- Yahara T., Koga T., Yoshida S. et al. Relationship between microvessel density and thermographic hot areas in breast cancer. *Surg Today* 2003;33:243—8.
- Schneider B.P., Miller K.D. Angiogenesis of breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(8):1782—90.
- Соляник Г.И. Противоопухолевая антиангиогенная терапия: принципы, проблемы, перспективы. *Онкология* 2006;8(2):206—8.
- Weidner N., Semple J.P., Welch W.R. et al. Tumor angiogenesis and metastasis - correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324(1):1—8.
- Weidner N., Folkman J., Pozza F. et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992;84(24):1875—87.
- Heffelfinger S.C., Yassin R., Miller M.A., Lower E. Vascularity of proliferative breast disease and carcinoma in situ correlates with histological features. *Clin Cancer Res* 1996;2(11):1873—8.
- Cao Y., Paner G. P., Kahn L.B., Rajan P.B. Noninvasive carcinoma of the breast angiogenesis and cell proliferation. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:893—6.
- Guinebreiere J.-M. Angiogenesis and risk of breast cancer in women with fibrocystic disease. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(8):635—6.
- Page D.L., Jensen R.A., Simpson J., Dupont W.D. Historical and epidemiologic background of human premalignant breast disease. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000;5(4):341—9.
- Shapiro S. Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. *Cancer* 1977;39:2772—82.
- Frisell J., Glas U., Hellstrom L. et al. Randomized mammographic screening for breast cancer in Stockholm. *Breast Cancer Res Treat* 1986;8:45—54.
- Frisell J., Eklund G., Hellstrom L. et al. Analysis of interval breast carcinomas in a randomized screening trial in Stockholm. *Breast Cancer Res Treat* 1987;9:219—25.
- Tabar L., Fagerberg G., Duffy S.W. et al. Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am* 1992;30:187—210.



Микроволновая маммография

в вопросах и ответах

Каков принцип действия микроволнового маммографа?

Диагностический компьютеризированный радиотермометр РТМ-01-РЭС (микроволновый маммограф) является высокочувствительной системой, позволяющей получать информацию о тепловых процессах во внутренних тканях. Метод глубинной радиотермометрии основан на измерении собственного электромагнитного излучения тканей человека в микроволновом диапазоне длин волн, что позволяет неинвазивно выявлять температурные аномалии на глубине нескольких сантиметров.

В России метод известен под наименованием **Радиотермометрия молочных желез (РТМ-диагностика)**, а в англоязычной литературе – **Microwave Breast Scan (микроволновая маммография)**.

Что дает врачу микроволновая маммография?

Применение в маммологии технологии микроволновой радиотермометрии позволяет устанавливать начальные стадии проявления термоасимметрии внутренних тканей, обусловленные усиленным метаболизмом, гипертансуляризацией, наличием воспалительных процессов. Тепловые аномалии выявляются на стадии атипичных изменений и повышенной пролиферации клеток, как следствие, имеется возможность достоверно выделять пациентов, имеющих высокий риск малигнизации.

Микроволновая маммография позволяет:

- проводить профилактические осмотры с целью выделения пациентов группы риска по раку молочной железы;
- снизить процент ложноотрицательных заключений при маммографическом скрининге и уменьшить число интервальных раков, проявляющихся между раундами скрининга, за счет эффективного выявления на РТМ быстрорастущих, но рентгенонегативных раков;
- организовать безвредное и безболезненное обследование молодых, беременных, кормящих женщин, которым проведение рентгеновской маммографии противопоказано или оно у них малоинформативно;
- повысить точность диагностики при пограничных состояниях молочных желез. Получение дополнительной «энергетической» информации о выраженности пролиферативных процессов позволяет врачу принять верное решение;
- наблюдать за состоянием молочных желез в процессе лечения мастопатии и оценивать эффективность проведенного лечения.



Каковы отличительные особенности РТМ-метода?

- ✍ Определение патологии на самой ранней стадии, высокая чувствительность метода при выявлении рака молочной железы.
- ✍ Выявление в первую очередь наиболее агрессивных и быстрорастущих опухолей.
- ✍ Компактность и мобильность аппаратуры, возможность проведения обследования в отдаленных регионах.
- ✍ Простота и наглядность представления результатов.
- ✍ Не требуется специальной подготовки помещения для проведения обследований.
- ✍ Отсутствие лучевой нагрузки обеспечивает безопасность проведения многократных динамических сопоставлений.
- ✍ Полностью компьютеризированная цифровая технология, позволяющая создавать единую базу данных, в реальном масштабе времени проводить on-line консультации и оперативно получать информацию о проведенных обследованиях.

Можно ли использовать метод микроволновой радиотермометрии для проведения профилактических осмотров?

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

Авторы технологии: акад. РАМН, зав. кафедрой радиологии РМАПО А.С. Павлов; профессор, докт.мед.наук Л.М. Бурдина; профессор, докт.мед.наук К.Ф. Вартанян; доцент, канд.мед.наук Е.Г.Пинхосевич; доцент, канд.мед.наук Ч.К.Мустафин; канд.техн.наук С.Г.Веснин; Н.Н.Тихомирова.

Рецензенты: зам. директора РНЦРР по интервенционной радиологии, профессор, докт.мед.наук Н.И. Рожкова; руководитель 4-го хирургического отделения МНИОИ им. П.А.Герцена, профессор, докт.мед.наук Д.Д.Пак.

Разработчик: ООО «Фирма РЭС».

Учреждение - соисполнитель:

Российская медицинская академия последиplomного образования, кафедра радиологии.

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

Материально-техническое обеспечение технологии: радиотермометр диагностический компьютеризированный интегральной глубинной температуры РТМ-01-РЭС.



**Диагностический
микроволновый радиотермометр
РТМ-01-РЭС**

Есть ли опыт применения радиотермометрии в скрининговых программах?

На сайте www.radiometry.ru размещен автореферат диссертации маммолога Воронежского областного онкологического диспансера Попова А.Н.: **«Управление скринингом патологии молочных желез на основе компьютерной радиотермометрии».**

В работе систематизирован подход к формированию групп женщин с предраковыми состояниями на основе анализа тепловой активности внутренних тканей молочных желез.

Показано, что при проведении профилактических осмотров женщин на предприятиях Воронежа активная выявляемость рака молочной железы РТМ-методом составила 0,45 %, дисгормональных гиперплазий с пролиферацией – 3,42 %.

В каких странах сертифицирована технология радиотермометрии ?

В России Приказом Минздравсоцразвития № 744 от 01.12.2005 г. радиотермометрия включена в стандарт медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями молочных желез.

Диагностический радиотермометр РТМ-01-РЭС имеет сертификацию, а технология разрешена к применению в медицинской практике в Словакии (Formular na registráciu 732/EC-05/05 от 04.09.2005 г.), в Австралии (Certificate for inclusion of a medical device TGA 141979 от 11.07.2007 г.), в Республике Казахстан (Регистрационное удостоверение РК-МТ-5-004699 от 09.01.2008 г.). Версия прибора РТМ-02-RES прошла испытания по стандарту FDA 510K и разрешена к использованию на территории США.

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

ООО «Фирма РЭС»

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

Разработчик и поставщик микроволнового маммографа РТМ-01-РЭС

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





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 II. Бисфосфонаты в адъювантном лечении рака молочной железы*

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

Лечение опухолей молочной железы

С тех пор как были опубликованы рекомендации 2000 г., стали известны последние результаты трех контролируемых рандомизированных клинических исследований по применению клодроната в адъювантном режиме у больных с ранними стадиями рака молочной железы (РМЖ). В этих проспективных исследованиях были получены противоречивые данные о потенциальной роли адъювантного применения бисфосфонатов у пациентов без признаков отдаленных метастазов после радикального хирургического лечения. Результаты исследований на промежуточном этапе получили известность на момент издания рекомендаций 2000 г.

В первом исследовании, проведенном I.J. Diel и соавт., 302 больных РМЖ с опухолями, описываемыми в соответствии с классификацией TNM, параметрами T1—T4 и N0—N2 и иммуноцитохимическими признаками рака (наличие опухолеассоциированного гликопротеина-12) в аспирате костного мозга, были рандомизированы на 2 группы. В основной группе больные получали клодронат в дозе 1600 мг/сут в течение 2 лет, в контрольной группе бисфосфонаты не применялись. Выбор метода адъювантной системной терапии проводился в соответствии со специфическими рекомендациями. На промежуточном этапе, при медиане наблюдения 36 мес, показатели частоты развития метастазов любой локализации (13% против 29%), метастазов в кости (8% против 17%) и висцеральных метастазов (8% против 19%) были приблизительно в 2 раза ниже в основной группе ($p < 0,003$). Особенно неожиданным оказался тот факт, что в группе с применением клодроната показатели безрецидивной и общей выживаемости были лучше, чем в контрольной группе (96% против 85%, $p < 0,001$). Полученные результаты были представлены на конференции ASCO (New Orleans, LA), 2000. При увеличении времени наблюдения на 2 года эффективность в отношении внекостных проявлений заболевания нивелировалась. Тем не менее снижение частоты развития костных метастазов и улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости оставалось статисти-

чески достоверным. При медиане наблюдения 5 лет частота развития метастазов в кости в группе с применением клодроната составила 14%, в контрольной группе — 24% ($p = 0,044$). Частота развития висцеральных метастазов в основной группе — 17%, в контрольной — 26% ($p = 0,091$). Показатели общей выживаемости также были выше среди больных, получавших клодронат (91% против 77%, $p = 0,002$). Критерии эффективности применения клодроната имели тенденцию к снижению по мере удлинения времени наблюдения.

T. Powles и соавт. опубликовали окончательные результаты III фазы клинического испытания. В этом двойном слепом исследовании 1069 больных были рандомизированы на группу с применением клодроната в дозе 1600 мг/сут и группу с использованием плацебо. Лечение начинали спустя 6 мес после хирургического вмешательства и продолжали в течение 2 лет. Хотя метод адъювантной терапии заранее не оговаривался, применение химиотерапии (ХТ) и тамоксифена в исследуемых группах было примерно одинаковым. В изучаемых группах отсутствовали статистически достоверные различия стадии заболевания, статуса регионарных лимфатических узлов (ЛУ), а медиана времени наблюдения составила 5,5 года. За все время наблюдения отмечено статистически недостоверное снижение частоты развития метастазов в кости ($p = 0,127$), при том что частота развития внекостных метастазов была приблизительно одинаковой. В течение 2 лет применения клодроната частота развития костных метастазов в этой группе была значительно меньше, чем в группе с плацебо (2,3% против 5,2%, $p = 0,016$). При увеличении медианы времени наблюдения до 5,5 года, различия в частоте развития костных метастазов в группах сравнения нивелировались и перестали носить статистически достоверный характер (12% против 15%, $p = 0,107$). Процент развития висцеральных метастазов в группах сравнения был одинаковым (17% против 20%, $p > 0,05$). Показатель общей выживаемости, изучение которой не входило в задачи исследования, оказался значимо лучше в группе с применением клодроната (82% против 76%, $p = 0,047$). Однако существуют и противоположные данные.

*Начало см. в №2, 2008 г.

Так, T. Saarto и соавт. опубликовали результаты двойного слепого исследования с участием 299 больных РМЖ с метастатическим поражением регионарных ЛУ. Больные были разделены на группу с применением клодроната в дозе 1600 мг/сут и группу плацебо. Всем пациенткам проводили адъювантное лечение: женщинам в пременопаузе назначали ХТ препаратами циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил — 5-ФУ (СМФ), больные в постменопаузе получали лечение антиэстрогенами. Пациенток наблюдали в течение 5 лет. В группах сравнения не выявлено статистически достоверных различий в частоте метастатического поражения костей (в контрольной группе — 18%, в основной — 26%). Частота внекостных метастазов оказалась значительно выше в группе с применением клодроната (43% против 25%, $p=0,0007$). Также в основной группе статистически достоверно отмечены более низкие показатели безрецидивной и общей выживаемости (56% против 71%, $p=0,007$ и 70% против 83%, $p=0,009$ соответственно). Неблагоприятные результаты в группе с использованием клодроната оказались статистически достоверными и при проведении многофакторного анализа с учетом других прогностических факторов, включая число ЛУ, размеры первичной опухоли, гормональный статус опухоли.

Таким образом, по результатам 3 клинических испытаний III фазы по изучению роли клодроната в адъювантном режиме в 2 из них достигнуты благоприятные, а в 1 — неблагоприятные результаты. Принимая во внимание противоречивость результатов вышеупомянутых исследований, остается открытым вопрос об эффективности применения бисфосфонатов. В случае утвердительного ответа на этот вопрос не ясно, какому препарату следует отдать предпочтение, какие дозы и схемы лечения использовать и какова оптимальная продолжительность лечения. Интригующие, но противоречивые результаты исследований по использованию бисфосфонатов еще раз подчеркивают необходимость дальнейшей работы в этом направлении для определения влияния бисфосфонатов на частоту развития метастазов в кости и общую выживаемость у больных РМЖ.

Проводимое в настоящее время клиническое испытание NSABP B34 с участием 2400 больных РМЖ ранних стадий является критическим в решении перечисленных выше вопросов. В этом исследовании больные разделены на группу с применением клодроната и группу плацебо. Набор больных завершен в 2003 г., окончательный анализ будет проведен при достижении числа событий 460. Кроме того, группа North American Intergroup проведет клиническое исследование по применению бисфосфонатов в адъювантном режиме (S0307). Цель исследования — сравнение эффективности перорального применения клодроната с более новыми бисфосфонатами (ризедронат, золедроновая кислота). Наконец, важно отметить возрастающую роль использования бисфосфонатов в профилактике и лечении остеопороза — проблемы, с которой часто сталкиваются пациентки, получающие системную адъювантную терапию.

В настоящее время адъювантное применение клодроната как стандартный метод лечения пациенток, получающих системную терапию, не рекомендуется.

Состояние костной ткани у женщин с анамнезом РМЖ

Профилактика остеопороза

Рекомендации 2000 г. Применение пероральных форм бисфосфонатов является одним из нескольких потенциальных методов сохранения плотности костной ткани у женщин в менопаузе, индуцированной лекарственной терапией.

Рекомендации 2003 г. Большинство женщин с впервые установленным диагнозом РМЖ составляют группу риска развития остеопороза, причиной которого может быть возраст пациентки или проводимое лечение рака. Онкологи, особенно химиотерапевты, должны принимать более активное участие в рутинном и регулярном исследовании состояния костной ткани у женщин. Экспертная комиссия рекомендует использовать алгоритм ведения пациенток для поддержания нормального строения костной ткани.

Остеопороз представляет собой патологию костной ткани, характеризующуюся нарушением ее прочности, что приводит к повышению риска переломов. ВОЗ определяет остеопороз в случаях, когда плотность костной ткани на 2,5 стандартных отклонения (t -показатель) ниже пиковой массы костей или средней плотности костной ткани молодых взрослых женщин белой расы. Остеопения, или низкая масса костей определяется в тех случаях, когда t -показатель ниже на 1—2,5 стандартных отклонения, чем нормальный аналогичный показатель у молодых взрослых женщин. Патогенез переломов, обусловленных остеопорозом, сложен и подвержен влиянию нескольких факторов риска. Различают модифицируемые (низкая масса костей, низкое качество строения кости, курение, потребление кофеина, гиподинамия, мышечная слабость, низкая масса тела, потеря массы тела, низкое потребление кальция и витамина D, низкий уровень эстрогена) и постоянные факторы риска (пожилой возраст, женский пол, белая или азиатская раса, упоминание в анамнезе у матери переломов, высокий рост, позднее менархе, нарушенный ментальный статус, строение тазобедренного сустава). К факторам, ассоциированным с падениями, относят: нарушение равновесия, нарушение функции зрения, использование длительно действующих седативных препаратов. В формировании факторов риска развития остеопороза выявлено участие ряда генов.

Низкая минеральная плотность костной ткани, наличие в анамнезе переломов представляют собой наиболее выраженные факторы риска развития остеопороза. Снижение минеральной плотности бедренной кости приводит к увеличению в 2,6 раза риска ее перелома. Пятилетний абсолютный риск развития перелома позвоночника в возрасте 65 лет (t -показатель = -2,5) составляет 8%, а в возрасте 85 лет — 15%. У женщин с переломом позвоночника риск развития новых переломов позвонков выше в 2 — 4 раза, а перелома ребра — в 2 раза.

Рекомендации по скринингу остеопороза. Организация USPSTF (United States Preventive Services Task Force — Оперативная группа по превентивным службам Соединенных Штатов) недавно опубликовала рекомендации по началу применения скрининга минеральной плотности костей для выявления остеопороза: возраст ≥ 65 лет для всех женщин и возраст ≥ 60 лет при наличии факторов риска развития остеопороза. Факторы риска, являющиеся однозначным показанием для проведения скрининга, не установлены, однако масса тела < 70 кг и наличие в анамнезе переломов являются весьма значимыми. Учитывая отсутствие достаточного количества данных, организация USPSTF не предусматривает проведение рутинного скрининга у других категорий женщин.

Общие принципы профилактики и лечения остеопороза. Профилактика переломов, обусловленных остеопорозом, может быть достигнута за счет увеличения пиковой массы скелета, предотвращения или уменьшения скорости потери костной ткани и предупреждения падений. Фундаментальными критериями нормального состояния костной ткани являются адекватное потребление кальция (1200 мг/сут) и витамина D (от 400 до 800 ЕД), физические упражнения, прекращение курения. Назначение лечения по поводу остеопороза рекомендовано женщинам с наличием переломов в анамнезе и при минеральной плотности костной ткани с t -показателем $\leq -2,5$. Данные об эффективности лечения остеопороза у женщин без переломов в анамнезе и при пограничных значениях минеральной плотности кости (t -показатель $< -1,0$), даже при наличии других факторов риска, противоречивы, и решение вопроса о проведении лечения должно приниматься на индивидуальной основе.

Организация ORAG (Osteoporosis Research Advisory Group — Консультативная группа по изучению остеопороза) опубликовала всеобъемлющий обзор рандомизированных клинических исследований по изучению методов лечения остеопороза. Применение витамина D (гидроксипированной формы), кальцитонина, ралоксифена, бисфосфонатов (этидронат, ризедронат и алендронат) снижало риск развития переломов позвонков. Наиболее эффективными среди вышеперечисленных препаратов оказались алендронат и ризедронат, применение которых существенно снизило частоту развития переломов. У больных в постменопаузе применение тамоксифена сопровождалось умеренным влиянием на минеральную плотность костной ткани и снижением риска развития переломов. Однако такую терапию не следует рассматривать как самостоятельный метод лечения остеопороза. Применение ралоксифена одобрено в целях профилактики и лечения остеопороза исключительно у больных в постменопаузе. Имеется ряд оговорок в отношении применения ралоксифена после 5 лет адъювантной терапии тамоксифеном, так как ралоксифен обладает ограниченной эффективностью при распространенных формах РМЖ в случае использования его после терапии тамоксифеном. Лечение тамоксифеном на протяжении 10 лет ассоциируется с большей частотой рецидивов, чем использование

препарата в течение 5 лет. В настоящее время другие препараты, такие как тиболон, стронций и бисфосфонаты (клодронат, ибандронат, памидронат, тилудронат и золедроновая кислота), не одобренные FDA как профилактика остеопороза, могут оказывать влияние на частоту развития переломов. В одном из рандомизированных клинических исследований было показано, что ежегодное внутривенное применение золедроновой кислоты в дозе 4 мг приводит к повышению минеральной плотности костной ткани и реверсии остеопороза.

Адъювантное лечение больных в постменопаузе. Современные тенденции развития методов гормональной терапии свидетельствуют о том, что остеопороз в будущем будет представлять собой важную клиническую проблему. Доля больных РМЖ с эстроген-положительными опухолями увеличивается с возрастом и достигает 75% среди женщин старше 70 лет. В лечении таких больных с распространенными формами РМЖ, прогестины (предположительно не оказывающие влияния на минеральную плотность костной ткани) вытесняются ингибиторами ароматазы, которые приводят к снижению плотности кости и повышению риска развития переломов. Использование ингибитора ароматазы анастрозола одобрено FDA для адъювантного лечения больных РМЖ ранних стадий с положительным статусом рецепторов. Применение в адъювантном режиме анастрозола вместо тамоксифена, приводящего к повышению плотности костной ткани и уменьшающего риск развития переломов, получает все большее распространение. В клиническом исследовании АТАС проведена оценка эффективности применения анастрозола, тамоксифена и их комбинации в лечении постменопаузальных больных РМЖ ранних стадий. Установлено, что анастрозол по сравнению с тамоксифеном значительно повышает риск развития переломов (7,1% против 4,1% при медиане наблюдения 37 мес). В подгруппе, состоящей из 300 пациенток, проводили исследование не только исходного уровня биохимических маркеров минерального обмена и минеральной плотности костей, но и их уровня через 1 год. У больных, получавших анастрозол, были выявлены повышенный уровень маркеров резорбции костной ткани и снижение минеральной плотности бедренной кости, а также позвоночника. В группе пациенток, принимавших тамоксифен, наблюдалась обратная картина.

Несмотря на то что применение ралоксифена одобрено для профилактики и лечения остеопороза, назначение препарата после 5 лет адъювантной терапии тамоксифеном не рекомендуется. Обоснованием этого служит тот факт, что ралоксифен и тамоксифен являются аналогами, а применение тамоксифена в течение 10 лет ассоциировано с большей частотой развития рецидивов, чем использование его в течение 5 лет. Кроме того, лабораторные исследования свидетельствуют о том, что ралоксифен обладает способностью стимулировать тамоксифензависимые клетки. Помимо этого, по данным исследования АТАС, конкурентное использование ралоксифена и ингибиторов ароматазы также не рекомендовано с учетом побочных эффектов комбинации тамоксифена и анастрозола.

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, компрессия спинного мозга, ортопедические операции, лучевая терапия, болевой синдром.

Литература

1. Rosen S, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J*. 2001;7(5):377-387.
2. Conte PF, Guarneri. Safety of Intravenous and Oral Bisphosphonates and Compliance With Dosing regimen. *The Oncologist*, 2004, 9 (suppl4) 28-37.
3. Рекомендации ASCO 2007.
4. James R, Berenson et al. "Efficacy of Pamidronate in Reducing Skeletal Events in Patients with Advanced Multiple Myeloma" *NEJ of M*. Volume 334:488-493 Number 8.

Пожалуйста, перед назначением пациенту ознакомьтесь с полной инструкцией 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 99, факс: +7 (495) 799 56 98
www.astrazeneca.com

Лечение больных в пременопаузе. Независимо от статуса гормональных рецепторов, у большинства больных РМЖ ранних стадий, находящихся в пременопаузе, присутствует риск преждевременного наступления менопаузы. В такой ситуации происходит снижение плотности костной ткани в той же степени, что и у больных после овариэктомии. Применение таксанов еще более увеличивает частоту возникновения преждевременной менопаузы. Потеря костной ткани происходит также у больных в пременопаузе, которые получают лечение в объеме подавления функции яичников с конкурентным использованием тамоксифена. Конкурентное применение тамоксифена у этого контингента больных не является профилактикой остеопороза, так как в некоторых исследованиях было зафиксировано, что использование тамоксифена в пременопаузе ассоциируется со снижением плотности костной ткани.

Применение бисфосфонатов в сочетании с адъювантной терапией у больных РМЖ с отсутствием метастазов в костях. В сравнительных клинических исследованиях изучается влияние конкурентного применения бисфосфонатов и гормональной или цитотоксической терапии на минеральную плотность костной ткани. 120 больных РМЖ в постменопаузе были рандомизированы на группы с применением одного из селективных модуляторов эстрогенных рецепторов — тамоксифена или торемифена. В дальнейшем все пациентки были повторно рандомизированы на применение клодроната в дозе 1600 мг/сут и группу контроля (без назначения бисфосфонатов). Проведенный через 2 года анализ показал, что совместное применение клодроната и селективного модулятора эстрогенных рецепторов приводит к увеличению плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника на 2,9% ($p=0,001$), в то время как этот показатель остается неизменным в группе контроля.

В рандомизированном клиническом исследовании с участием 52 пациенток применялся ризедронат в дозе 30 мг/сут в течение 2 нед с последующим интервалом

в 10 нед. В соответствии с полученными результатами удалось предотвратить потерю минеральной плотности костной ткани и преждевременную, индуцированную ХТ, менопаузу у молодых больных РМЖ ранних стадий.

В одном из клинических исследований больные РМЖ, получавшие терапию гозерелином в сочетании с анастрозолом или тамоксифеном, были рандомизированы на группу с применением золедроновой кислоты (4 мг внутривенно каждые 6 мес) и группу с плацебо. Через 6 мес у больных, получавших золедроновую кислоту, костная минеральная плотность в поясничном отделе позвоночника достоверно ($p<0,0001$) увеличилась.

Подытоживая вышесказанное, хотелось бы еще раз отметить, что:

1) у пациенток с высоким риском развития остеопороза исследование костной минеральной плотности является необходимым;

2) в выборе терапевтических мероприятий как у здоровых женщин, так и у пациенток, страдающих РМЖ, необходимо принимать во внимание результаты исследования костной минеральной плотности;

3) выбор бисфосфонатов значительно шире, как в количественном отношении, так и в способе применения за пределами США. Цена памидроната и золедроновой кислоты в большинстве европейских стран на 40—70% ниже, чем в США. Следовательно, в каждой стране необходимо проведение собственной оценки экономической эффективности применения бисфосфонатов.

В настоящее время обсуждается отсутствие результатов, полученных в перспективных мировых исследованиях. К ним прежде всего относятся:

— International Breast Cancer Intervention Study II (анастрозол vs анастрозол + тамоксифен при DCIS и роль ризедроната в группе анастрозола);

— протокол CALGB 79809 — роль золедроновой кислоты в группе больных РМЖ ранних стадий с ХТ-индуцированной менопаузой).

Рекомендации по применению бисфосфонатов при лечении больных РМЖ

Состояние костной ткани у женщин с анамнезом РМЖ	Рекомендации 2000 г.	Рекомендации 2003 г.
Профилактика остеопороза	Применение пероральных форм бисфосфонатов — один из нескольких потенциальных методов сохранения плотности костной ткани у женщин индуцировало наступление менопаузы	Большинство женщин с впервые установленным диагнозом РМЖ составляют группу риска развития остеопороза, причиной которого может быть возраст пациентки или проводимое лечение по поводу рака. Онкологи, особенно химиотерапевты, должны принимать более активное участие в рутинном и регулярном исследовании состояния костной ткани у женщин. Экспертная комиссия рекомендует использовать алгоритм ведения пациенток для поддержания нормального строения костной ткани
Применение бисфосфонатов в адъювантном режиме	В клинических исследованиях по применению бисфосфонатов в адъювантном режиме в целях профилактики развития костных метастазов получены противоречивые данные. В настоящее время применение бисфосфонатов у больных с отсутствием метастатического поражения костной ткани при любой стадии распространенности заболевания, вне рамок клинического испытания, несмотря на риск развития метастазов в костях, не рекомендовано	Без изменений



КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ MDR1/PGP 170 ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.А. Енгай, И.В. Поддубная, Н.Н. Тупицын, Е.Б. Мечетнер

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, кафедра онкологии РМАПО, Москва

CLINICAL AND IMMUNOLOGIC IMPORTANCE OF MDR1/PGP 170 EXPRESSION IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

D.A. Yengay, I.V. Poddubnaya, N.N. Tupitsin, Ye.B. Mechetner

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

Department of oncology of Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow

Clinical, morphologic and immunohistochemical data of 51 patients with stage T2N1-3M0 breast cancer treated in the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences in 2002 was analyzed. Expression of Pgp 170 was found in 19 patients. Relationship between immunophenotype of stage T2N1-3M0 breast cancer cells and main clinical and morphologic features, treatment provided and expression of multiple drug resistance gene MDR1.

Актуальность

Интерес к изучению множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) при раке молочной железы (РМЖ), а также при других опухолях возник около 30 лет назад. Среди многочисленных исследованных механизмов МЛУ наиболее изученным на сегодняшний день является механизм выброса токсических веществ из резистентных клеток с помощью трансмембранного белка Р-гликопротеина-170 (Pgp 170), кодируемого геном *MDR1*. Активность Pgp 170 определяет резистентность клеток к таким противоопухолевым агентам, как антрациклины, таксаны и другим, применяемым в терапии РМЖ. По мнению многих ученых, занимающихся исследованием биологии рака, различные сигнальные пути в опухолевой клетке взаимосвязаны. Таким образом, процессы адгезии, апоптоза и многие другие, включая энергезависимые, могут быть также изучены в резистентной клетке. Многочисленные работы по исследованию гена МЛУ скорее говорят о том, что ясности по данному вопросу у современных ученых нет, и это определяет необходимость дальнейших исследований в данной области. Однако с клинической точки зрения имеют значение следующие аспекты: во-первых, отрицательная прогностическая роль экспрессии MDR1/Pgp 170, во-вторых, разработка таргетных препаратов, и, в-третьих, «усиление» стандартной схемы химиотерапии (ХТ) для больных с положительной экспрессией MDR1/Pgp 170.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили данные клинического, морфологического и иммуногистохимического обследования 51 больной РМЖ T2N1—3M0 стадии. Пациентки проходили лечение в различных отделениях РОНЦ

им. Н.Н. Блохина РАМН в 2002 г. Диагноз РМЖ был доказан морфологически у всех больных. Возраст их находился в пределах 36—77 лет (медиана — 54 года). У большинства (32, 63%) пациенток была сохранена менструальная функция и только у 1/3 (19, 37%) больных отмечено состояние менопаузы длительностью более 5 лет. На первом этапе всем больным проведено оперативное лечение. По гистологическому строению опухоли распределились следующим образом: инфильтрирующий протоковый рак — 31 (61%) больная, инфильтрирующий дольковый рак — 12 (23%), другие гистологические формы — 8 (16%). Больные были прослежены в течение 42—54 мес (медиана — 45 мес). За время наблюдения отдаленные метастазы возникли у 14 из них, от прогрессирования заболевания умерли 3 женщины. Из всей группы исследованных больных у 14 (27%) установлено прогрессирование заболевания в сроки от 2 до 45 мес. При иммунофенотипировании клеток первичной опухоли использованы моноклональные антитела к эпителиальным антигенам, антигенам главного комплекса гистосовместимости, лейкоцитарным антигенам, трансферриновому рецептору, рецептору апоптоза, молекуле адгезии. При иммунофенотипировании опухолевых клеток результаты реакций учитывали полуколичественным методом. Математическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета программ «Статистика для Windows» (StatSoft Inc., 1996, Version 5,0).

Результаты

Экспрессия Pgp 170 обнаружена с помощью моноклонального антитела UIC-2 у 19 (37%) пациенток. Изучена взаимосвязь иммунофенотипа клеток РМЖ T2N1—3M0 стадии с основными клиничко-морфологическими признаками, прове-

денным лечением, а также с экспрессией гена МЛУ.

Исследованная группа больных РМЖ T2N1—3M0 стадии обладала прогностически неблагоприятными иммунофенотипическими признаками: низкий уровень экспрессии молекул гистосовместимости HLA I и II классов, молекулы апоптоза CD95, довольно высокий уровень экспрессии молекул адгезии ICAM-1 и рецептора трансферрина CD71, а также низкая активность туморинфильтрирующих лимфоцитов. При исследовании частоты экспрессии антигенов Pgr 170 и CD95 выявлено, что в подгруппе больных Pgr 170+ с мономорфно представленных CD95-клеток в 1,5 раза меньше, чем в подгруппе Pgr 170-: 3 (16%) из 19 и 8 (25%) из 32 соответственно. Различия статистически высокодостоверны, $p=0,00012$. При сопоставлении экспрессии молекулы Pgr 170 с экспрессией молекулы адгезии ICAM-1 также наблюдалась положительная корреляция, $p=0,014$. Впервые обнаружена достоверная корреляция экспрессии молекул CD45, CD71 и CD95 с экспрессией молекулы ICAM-1. Показано также, что больные РМЖ исследованной группы имели целый ряд традиционно неблагоприятных клинкоморфологических признаков: сохранную менструальную функцию (63%), III степень злокачественности (22%), большой (>3 см) размер опухолевого узла (55%), наличие метастазов в 6—10 аксиллярных лимфоузлах (26%) и, наконец, отрицательный рецепторный статус — РЭ-, РП- (51%). Выявлено несколько статистически значимых ассоциаций экспрессии Pgr 170: с морфологическим вариантом опухоли ($p=0,007$), степенью злокачественности ($p=0,00006$), а также с числом метастатически пораженных лимфоузлов ($p=0,05$), что может косвенно свидетельствовать о сильном отрицательном прогностическом влиянии экспрессии гена МЛУ при РМЖ T2N1—3M0 стадии. Не выявлено каких-либо особенностей экспрессии гена МЛУ MDR1/Pgr 170 у больных РМЖ T2N1—3M0 стадии в связи с объемом операции, проведением послеоперационной лучевой и гормональной терапии. Был выполнен статистический анализ взаимосвязи прогрессирования РМЖ в исследованной группе больных с экспрессией молекулы Pgr 170.

Обнаружено, что из всей группы больных с Pgr 170+ прогрессирование РМЖ отмечено у 37%, в то время как в группе Pgr 170- — только у 22% женщин, т.е. почти вдвое меньше; различия статистически достоверны, $p=0,0026$ (см. таблицу).

Таким образом, экспрессия MDR1/Pgr 170 достоверно выше у больных с прогрессированием РМЖ T2N1—3M0 стадии.

Получено весьма важное, на наш взгляд, наблюдение: повышенная экспрессия Pgr 170 отмечена при прогрессировании на антрациклинсо-державших схемах.

В изученной группе больных прогрессирование РМЖ не зависело от экспрессии гена MDR1 в группе больных, получивших в адъювантном режиме 4 и 6 циклов поли-ХТ (ПХТ) по схеме CAF (циклофосфан, адриабластин, фторурацил), $p=0,04$ и $p=0,1$ соответственно. Однако число больных с положительной экспрессией гена МЛУ почти в 2 раза выше в подгруппе больных с прогрессированием РМЖ по сравнению с другой подгруппой (58 и 30% соответственно), различия статистически недостоверны.

В группе больных с прогрессированием РМЖ ($n=14$) из 9 (64%) пациенток, имевших II степень злокачественности, положительная экспрессия Pgr 170 наблюдалась в 5 (56%) случаях. В группе больных без прогрессирования заболевания ($n=31$) аналогичный показатель зафиксирован у 12 (39%) пациенток, т.е. в 1,4 раза меньше. Таким образом, пропорция больных с Pgr 170+ и II степенью злокачественности больше именно в группе пациенток с прогрессированием заболевания, и, возможно, в данном случае экспрессия гена МЛУ служит маркером плохого прогноза для исследуемых больных.

Еще более интересные данные получены при анализе подгрупп больных с Pgr 170+ и III степенью злокачественности. В группе больных с прогрессированием заболевания, имевших III степень злокачественности, экспрессия Pgr 170 отмечена в 40% случаев, в то время как у пациенток без прогрессирования РМЖ экспрессии Pgr 170 при III степени злокачественности не установлено.

Очевидно, интерпретация данных, выявленных при анализе столь малых выборок, весьма

Взаимосвязь прогрессирования РМЖ с экспрессией Pgr 170

Категория больных	Экспрессия		Итого
	Pgr 170-	Pgr 170+	
Без прогрессирования РМЖ	25 (78)	12 (63)	37
С прогрессированием РМЖ	7 (22)	7 (37)	4
Всего ...	32 (100)	19 (100)	51

Примечание. В скобках представлен процент больных.

спорна, тем не менее мы можем предположить, что больные с III степенью злокачественности и положительной экспрессией Pgr 170 подвержены риску (в 40% случаев, исходя из нашего исследования) появления отдаленных метастазов в ближайшие 45 мес, что может являться основанием для пересмотра тактики адъювантной терапии.

Таким образом, выявлена статистически достоверная ассоциация экспрессии гена *MDR1*/Pgr 170 с прогрессированием РМЖ T2N1—3M0 стадии в первые 45 мес, а также с адъювантной ПХТ. В нашем исследовании больные с экспрессией Pgr 170 получали антрациклинсодержащие схемы, но не схему CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил). Возможно, в данном случае наши результаты отчасти обусловлены «биологическими» особенностями резистентных опухолей: раковые клетки, «выжившие» во время проведения ХТ,

обладают повышенным метастатическим потенциалом, что в свою очередь влияет на результаты ПХТ и в дальнейшем — на срок до прогрессирования заболевания.

Выводы

Таким образом, у больных с *MDR1*/Pgr 170⁺ T2N1—3M0 стадии отмечают целый ряд прогностически неблагоприятных иммунофенотипических признаков, взаимосвязанных как между собой, так и с клинико-морфологическими характеристиками, имеющими также отрицательное прогностическое значение и в конечном счете определяющие высокую частоту прогрессирования и короткую безрецидивную выживаемость. Дальнейшие, более углубленные исследования иммунофенотипа опухолевых клеток позволят в будущем оптимизировать схемы адъювантного лечения больных РМЖ.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова Е.В. Иммунологическая микрогетерогенность рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1992.
2. Артамонова Е.В., Кадагидзе З.Г., Летягин В.П. и др. Экспрессия рецептора трансферрина (CD 71) клетками рака молочной железы. Мед иммунол 2003;1—2 (5):143—8.
3. Артамонова Е.В., Тупицын Н.Н., Огнерубов Н.А., Кадагидзе З.Г. Экспрессия мономорфных детерминант молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов клетками рака молочной железы. Иммунология 2005;(5):284—7.
4. Барышников А.Ю., Тоневицкий А.Г. Моноклональные антитела в лаборатории и в клинике. М.; 1997. с. 99—105.
5. Барышников А.Ю., Степанова Е.В. Проблемы лекарственной резистентности. В сб.: Материалы третьей ежегодной Российской онкологической конференции 29 ноября—1 декабря 1999 г., Санкт-Петербург.
6. Барышников А.Ю. Взаимоотношение опухоли и иммунной системы организма. Вестн онкол 2003;(5):13—7.
7. Володько Н.А. Местные клеточные иммунные реакции при раке молочной железы (клинико-иммуноморфологическое исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев; 1988.
8. Рак молочной железы. Под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. М., Изд-во РАМН; 2005. с. 180.
9. Ставровская А.А. Клеточные механизмы множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Биохимия 2000;65(1):112—26.
10. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболевимость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1998 г. М.; 2000.
11. Тупицын Н.Н., Кадагидзе З.Г., Блохина Н.Г. Экспрессия лейкоцитарных и родственных им антигенов на клетках рака молочной железы человека. Экспер онкол 1990;12(2):54—8.
12. Brooks P.C. Cell adhesion molecules in angiogenesis. Cancer Metastasis Rev 1996;15:187—94.
13. Parkin D., Pisani P., Ferley J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999;49:33—64.
14. Moller P., Mattfeldt T., Gross C. et al. Expression of HLA-A, -B, -C, -DR, -DP, -DQ, and of HLA-D-associated invariant chain (Ii) in non-neoplastic mammary epithelium, fibroadenoma, adenoma, and carcinoma of the breast. Am J Pathol 1989;135(1):73—83.



Уважаемые коллеги!

Подписаться на журнал
«ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ»
 на 2009 г. можно в любом отделении связи.
 Подписной индекс в каталогах:
 «Почта России» — **12286**,
 «Пресса России» — **42166**.





АДЬЮВАНТНАЯ ЭНДОКРИНОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

В.Ф. Семиглазов, А.А. Малодушева, В.Г. Иванов, П.В. Криворотько
ФГУ НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Росмедтехнологий, Санкт-Петербург

Многие опухоли молочной железы экспрессируют рецепторы эстрогенов и/или прогестерона — гормонов, индуцирующих опухолевый рост [1]. У женщин в пременопаузе основным источником эстрогенов являются яичники, тогда как в постменопаузе эстрогены продуцируются в периферических тканях путем реакции ароматизации андрогенов. Ингибирование ароматазной активности приводит к снижению уровня эстрогенов, что может использоваться при лечении женщин в постменопаузе, страдающих гормонозависимым раком молочной железы (РМЖ) [2—5].

Комплексное лечение, включающее в себя хирургический компонент в комбинации с лучевой и химиотерапией, а также использование эндокринотерапии, способствует повышению показателей безрецидивной и общей выживаемости у больных с гормоночувствительными опухолями [6].

В течение многих лет 5-летняя адьювантная гормонотерапия (ГТ) тамоксифеном являлась стандартом лечения женщин в постменопаузе, страдающих гормонозависимым РМЖ [2, 7]. Применение тамоксифена в адьювантном режиме значительно повышает общую выживаемость и снижает риск развития рецидива заболевания [2, 5]. В некоторых исследованиях показано уменьшение риска возникновения сердечно-сосудистых нарушений благодаря снижению тамоксифеном уровня холестерина в сыворотке крови [8, 9]. Однако тамоксифен может повышать риск развития рака эндометрия, а также вызывать тромбозомболические осложнения [10].

Ингибиторы ароматазы третьего поколения снижают уровень эстрогенов путем воздействия на ароматазные ферменты, предотвращая превращение андрогенов в эстрогены [2—4, 11]. К ним относят нестероидные ингибиторы ароматазы — анастрозол и летрозол — и стероидный ингибитор ароматазы — Аромазин® (эксеместан) [12—14]. В различных исследованиях изучалось использование адьювантной ГТ ингибиторами ароматазы вместо терапии тамоксифеном или их совместное применение у больных РМЖ в постменопаузе [15].

Эксеместан — необратимый стероидный ингибитор ароматазы [14]. Имея структуру, сходную с андростендионом, он конкурирует за связывание с активной частью ароматазного фермента, тем самым блокируя реакцию ароматизации [4].

У больных РМЖ в постменопаузе активность ароматазы полностью подавлялась через 6—8 нед после приема аромазина (25 мг/сут) [16]. Также отмечалось снижение уровней эстрона, эстрадиола и эстрона сульфата в сыворотке крови. В дозозависимом исследовании

максимальное снижение эстрона (94%) и эстрола (85%) наступало при введении дозы аромазина 10 мг/сут и не изменялось при увеличении ее до 25—200 мг/сут [17]. Максимальное снижение эстрона сульфата (91%) зафиксировано при дозе аромазина 25 мг/сут [17].

Межгрупповое исследование эксеместана (IES)

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании IES (Intergroup Exemestane Study) действие эксеместана исследовали после 2—3 лет проведения терапии тамоксифеном по сравнению с продолжением лечения тамоксифеном (до 5 лет) у женщин в постменопаузе, страдающих гормоночувствительным РМЖ ранних стадий ($n=4742$) [2, 15, 18, 19]. В исследование включались только те женщины, у которых через 2—3 года были представлены данные, свидетельствующие о преимуществе перехода на терапию ингибиторами ароматазы, а при адьювантной терапии тамоксифеном не наблюдалось рецидива заболевания.

В соответствии с критериями включения приглашались больные в постменопаузальном периоде с гистологически подтвержденным первичным инвазивным однофазным, эстроген- и/или прогестерон-рецепторположительным РМЖ или неизвестным рецепторным статусом, которые получали адьювантную терапию тамоксифеном ≥ 2 лет и ≤ 3 лет и 1 мес. Все пациентки имели адекватные почечную, печеночную и костномозговую функции [18].

Критериями исключения являлись рецепторотрицательные опухоли, местный рецидив заболевания или отдаленные метастазы, а также неконтролируемые заболевания сердца, костно-мышечной системы и эндокринные нарушения. Еще один критерий исключения — заместительная ГТ, проведенная менее чем за 4 нед до рандомизации [15, 18, 19].

Больные, отвечающие критериям отбора, проходили рандомизацию в соотношении 1:1 для получения эксеместана в дозе 25 мг/сут ($n=2362$) или продолжения терапии тамоксифеном в дозе 20 мг/сут ($n=2370$) в течение 2—3 лет до завершения 5-летней эндокринотерапии. Небольшое число пациенток ($\leq 5\%$), ранее принимавших тамоксифен в дозе 30 мг/сут, продолжали получать его в той же дозе.

Основной целью исследования было сравнение продолжительности безрецидивного периода, определенного как время от рандомизации до даты регистрации местного рецидива, отдаленных метастазов, развития новой злокачественной опухоли второй молочной железы или смерти. Общая продолжительность жизни, безопасность и переносимость лечения являлись дополнительными целями исследования [20, 21].



Проведено подгрупповое изучение качества жизни пациенток, получавших эксеместан, оценивались толщина эндометрия и костный метаболизм [22].

Число нежелательных явлений было равно 716. Промежуточный анализ эффективности проводился после $1/4$, $1/2$ и $3/4$ времени наблюдения этих явлений. Результаты второго промежуточного анализа к медиане наблюдения 30,6 мес были опубликованы в рекомендациях исследования и разработанном для него мониторинге по безопасности. В дальнейшем анализы наблюдений к медиане 37,4 мес (промежуточный анализ) и 55,7 мес (первый основной анализ) [21] встречались лишь в абстрактах и докладах. Этот обзор отражен в полных публикациях при наблюдении 30,6 и 55,7 мес.

Средний возраст больных составил приблизительно 64 года, более чем у 85% из них отмечен положительный рецепторный статус [21], у 17% рецепторный статус был неизвестен. Более 55% пациенток имели эстроген- и прогестерон-рецепторположительные опухоли, 15% — эстроген-рецепторположительные и прогестерон-рецепторотрицательные опухоли. У половины больных зафиксирован отрицательный статус лимфоузлов. Средняя величина времени приема тамоксифена до рандомизации составила 2,4 года.

В IES-исследовании при проведении адъювантной терапии переход на эксеместан после лечения тамоксифеном привел к значительному снижению риска развития рецидива заболевания по сравнению с продолжением терапии тамоксифеном. К периоду наблюдения 36 мес безрецидивная выживаемость увеличилась на 32% (относительный риск — ОР — 0,68) в пользу эксеместана [19]. Через 3 года после рандомизации безрецидивная выживаемость достигла 91,5% в группе пациенток, принимающих эксеместан, и 86,8% — у больных, получающих тамоксифен, что соответствовало абсолютному различию, равному 4,7%, в пользу эксеместана [19].

В первом основном анализе к периоду 55,7 мес безрецидивная выживаемость в неизвестной популяции увеличилась на 25% (ОР — 0,75) [21]. Безрецидивный показатель выживаемости в группе эксеместана составил 85,2%, в группе тамоксифена — 81,0% [21].

Частота развития рака второй молочной железы была значительно ниже (на 56% — к 30,6 мес наблюдения и на 45% — к 55,7 мес) в группе эксеместана [21].

Индекс общей выживаемости оказался статистически значимым у популяции пациенток с эстроген-рецепторположительными или неизвестными по рецепторному статусу опухолями [21].

Показатели общей выживаемости были статистически увеличены на 17% в группах больных с эстроген-рецепторположительными и/или неизвестными по статусу опухолями (ОР — 0,083; $p=0,05$). На показатель общей выживаемости в пользу эксеместана не влияли статус пораженных лимфатических узлов, предшествующие химио- и гормонозаместительная терапия [19, 21].

Общая переносимость

В целом побочные эффекты эксеместана соответствовали ранее описанным у больных гормоночувствительным РМЖ в постменопаузе ранних стадий, получавших тамоксифен. Наиболее частыми нежелательными явлениями в обеих группах за период наблюдения 30,6 мес были: сердечно-сосудистые нарушения (за исключением инфаркта миокарда), приливы, боли. Существенных различий в данных нежелательных явлениях в обеих группах не выявлено.

Нежелательные явления чаще всего имели I или II степень токсичности. Приливы III и IV степени токсичности возникали в 4,3 и 3,8% случаев в группах эксеместана и тамоксифена соответственно. Наиболее частое нежелательное явление IV степени токсичности — суставные боли (0,35 и 0,17%).

У женщин, получавших эксеместан в течение 2—3 лет после тамоксифена, значительно чаще имели место диарея и артралгии, чем у тех, которые принимали один лишь тамоксифен на протяжении 5 лет. Однако в группе тамоксифена преобладали нежелательные явления со стороны эндометрия, мышечные спазмы и тромбоэмболические осложнения. Также зафиксированы зрительные нарушения (7,4% — в группе эксеместана и 5,7% — в группе тамоксифена, $p=0,04$) и остеопороз (7,4 и 5,7% соответственно, $p=0,05$).

Пропорции пациенток, исключенных из исследования вследствие развития серьезных нежелательных явлений, были сопоставимы в обеих группах (5,8 и 5,1% соответственно). К периоду наблюдения 55,7 мес у больных, получавших тамоксифен, зарегистрировано больше серьезных нежелательных явлений со стороны эндометрия (9,8 и 6,4% соответственно, $p<0,001$), в том числе метроррагия (7,1 и 4,8%, $p=0,001$). В группе эксеместана чаще наблюдались побочные эффекты со стороны костно-мышечной системы, чем в группе тамоксифена: артриты (17,5 и 14,6% соответственно, $p=0,008$), мышечные боли (25,7 и 20,3%, $p<0,001$), артралгии (20,8 и 15,1%, $p<0,001$), кистевой туннельный синдром (2,8 и 0,4%, $p<0,001$).

Мышечные спазмы преобладали в группе с применением тамоксифена (4,4 и 2,5% соответственно, $p<0,001$), случаев диареи зарегистрировано не было.

Инфаркт миокарда (с летальным исходом и без) несколько чаще развивался у больных в группе эксеместана к периоду 37,4 мес (0,9 и 0,4% соответственно, $p=0,02$), к периоду 55,7 мес эти различия были статистически незначимы (1,3 и 0,8%, $p=0,08$).

Тромбоэмболические осложнения имели место преимущественно в группе тамоксифена (1,9 и 3,1% соответственно, $p=0,01$), так же как и остеопороз (9,2 и 7,2%, $p=0,01$), тугоподвижность суставов (2,0 и 1,1%, $p=0,01$). К периоду 55,7 мес наблюдения эти различия стали недостоверными.

Вагинальные нежелательные явления, которые беспокоили пациенток в большей или меньшей степени, были единственными нарушениями, существенно различавшимися в двух группах. Они значительно реже наблюдались в группе эксеместана.



Отдельные часто встречающиеся нежелательные явления, такие как приливы (46,0% — в группе эксеместана и 44,7% — в группе тамоксифена), ночная потливость (32,2 и 34,8% соответственно), нарушения сна (34,6 и 34,5%), недостаток энергии (37,7 и 34,1%), прибавка массы тела (46,7 и 48,1%), снижение либидо (41,2 и 45,4%), существенных различий в группах не имели.

В другом исследовании сравнивали эффективность применения эксеместана в дозе 25 мг/сут и плацебо в течение 2 лет у женщин в постменопаузе, больных РМЖ ранних стадий низкого риска. Наиболее частыми нежелательными явлениями были приливы (30 и 24% соответственно), артралгии (16 и 7%), потливость (в обеих группах по 18%). В основном эти нежелательные явления соответствовали I и II степени токсичности.

Андрогенные эффекты (алопеция, гипертрихоз, охриплость голоса, утренняя сыпь) были зарегистрированы у женщин, которым назначался эксеместан в дозе выше допустимой. Эти нежелательные явления, редко возникающие при приеме адекватных доз эксеместана, в исследовании IES не наблюдались.

Воздействие на уровни липидов и гомоцистеина

До сих пор пока еще точно не изучено влияние эксеместана на липидный обмен [23–25]. Предварительные результаты клинических исследований у женщин в постменопаузе, страдающих ранним РМЖ, показали, что эксеместан, возможно, снижает уровень триглицеридов [26] в сыворотке крови и не влияет или незначительно воздействует на уровни высокомолекулярных липопротеидов [23, 26]. Также не подтверждено влияние эксеместана на уровень низкомолекулярных липопротеидов.

Исследование, в котором женщины, страдающие РМЖ в постменопаузе, получали эксеместан в течение 2 лет по сравнению с результатами, выявленными в группе плацебо, продемонстрировало значительное снижение уровня высокомолекулярных липопротеидов, нормализация которого восстанавливалась спустя 3 мес после окончания лечения [27]. Через 6–12 мес после завершения исследования уровень высокомолекулярных липопротеидов в обеих группах не имел существенных различий. Уровни аполипопротеина A1 также были значительно снижены у больных, получавших эксеместан, однако через 6–12 мес после завершения лечения возвращались к нормальному показателю (до рандомизации) и значительно не различались в обеих группах [27].

Повышение уровня гомоцистеина сыворотки крови связано с увеличением риска развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [28]. Уровни гомоцистеина значительно возрастали (18 и 12% соответственно) по сравнению с исходными показателями в группах, получавших эксеместан и плацебо, в течение 2-летнего периода исследования и существенно не изменялись через 6–12 мес после его завершения [29].

В другом 5-месячном исследовании не было обнаружено изменений уровней гомоцистеина у принимавших эксеместан, в то время как при лечении аминоглю-

теином (ингибитором ароматазы первого поколения) уровни гомоцистеина достоверно увеличивались на 35,8% через 3–5 мес терапии [30].

Влияние на костный метаболизм

У женщин в постменопаузе наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани, нередко приводящее к развитию остеопороза и возникновению переломов [31]. Длительное снижение уровня эстрогенов, возникающее при лечении ингибиторами ароматазы, может спровоцировать уменьшение плотности костной ткани [24]. В исследовании IES на протяжении 24 мес оценивался уровень костных биомаркеров в подгруппе пациенток, у которых отсутствовали признаки остеопороза до рандомизации ($n=206$). Эти же параметры сравнивались в 2-летнем плацебоконтролируемом исследовании по применению эксеместана у постменопаузальных больных РМЖ ранних стадий низкого риска ($n=147$) [23, 25].

При использовании эксеместана в обоих исследованиях зафиксировано снижение плотности костной ткани [5, 23, 24]. Через 24 мес в IES-исследовании отмечено значительное уменьшение плотности костной ткани у пациенток, получавших эксеместан ($-3,64\%$, $p<0,05$) [31]. Снижение наблюдалось в первые 6 мес и существенно не изменялось в период с 12 до 24 мес. Возможно, в группе эксеместана это было связано с отсутствием остеопротективного эффекта тамоксифена. Статистически значимых изменений плотности костной ткани в группе тамоксифена не наблюдалось. Процентное различие между группами значительно варьировало в период 6, 12 и 24 мес ($p=0,029$), однако эффекты, наблюдавшиеся при его исследовании у здоровых людей, были схожими [31].

Плацебоконтролируемое исследование выявило значительное увеличение резорбции костной ткани шейки бедренной кости в группе эксеместана по сравнению с группой тамоксифена (2,72 и 1,48% соответственно, $p=0,024$) [23]. Уровень изменения плотности костной ткани поясничных позвонков был несколько ниже в группе принимавших эксеместан по сравнению с таковым в группе плацебо, но данные различия статистически недостоверны (2,1 и 1,84%). Существует предположение о возможном уменьшении уровня маркеров костной резорбции в этот период времени.

В исследовании IES уже в первые 12 мес продемонстрировано достоверное увеличение концентрации биомаркеров резорбции и формирования в группе эксеместана. Повышение уровней биомаркеров в период между 12 и 24 мес было незначительным [31].

В конце второго года проведения плацебоконтролируемого исследования уровни C- и N-телопептида (маркеры костной резорбции) и костной алкалйфосфатазы, а также проколлагена-1 аминотерминального пропептида и остеокальцина (маркеры костной формирования) были намного выше в группе эксеместана [23–25].

Уровни биомаркеров костной резорбции через 6 и 12 мес существенно снизились у пациенток, получавших эксеместан, однако значительно не изменились в группе плацебо. В тот же период отмечено снижение

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 выживаемость²
- 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}



Ссылки литературы

1. Восточная и западная практика. АРОМАЗИН® (АРОМАЗИН®), торговая марка. Регистрационный № 16. По протоколу от 08.12.2006, 2. Сандерс К. et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years tamoxifen treatment (austrian breast cancer trial): a randomized controlled trial. Lancet. 2007 Feb 17;369(9561):1039-45. 3. Buzdar AU, et al. High activity and tolerability demonstrated for exemestane in postmenopausal women with metastatic breast cancer who had previously failed on tamoxifen treatment. Eur J Cancer. 2000 May;36(5):576-82. 4. Wenzel K. A review of exemestane in the management of breast cancer. Expert Opin Pharmacother. 2001;2(4):512-21. 5. Lønning P. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal antiestrogen inhibitors: a phase II trial. J Clin Oncol. 2000 Nov;18(22):3714-24. 6. Buzdar AU, et al. Exemestane treatment with exemestane and non-steroidal antiestrogen inhibitors in advanced breast cancer. Oncology. 2003;65(4):471-7. 7. Spark 2008. Jan 10. 7. Lønning P et al. Clinical evaluation of the use of exemestane as further hormonal therapy after nonsteroidal antiestrogen inhibitors in postmenopausal metastatic breast cancer patients. Cancer Invest. 2007 Mar;27(2):162-7.

АРОМАЗИН®
таблетки, покрытые оболочкой
ЭКСЕМЕСТАН 25 мг

уровней костной формации в группе плацебо и значительное увеличение их в группе эксеместана.

К периоду 30,6 мес наблюдения, по данным исследования IES, костные переломы зарегистрированы у 3,1% больных, принимавших эксеместан, и у 2,3% — в группе тамоксифена ($p=0,08$). К периоду 55,7 мес частота костных переломов была выше в группе эксеместана, чем в группе тамоксифена (7,0 и 4,9% соответственно, $p=0,003$) [21]. Через 2 года в плацебоконтролируемом исследовании костные переломы были выявлены у 6,5% пациенток, получавших эксеместан, и у 7,6% больных в группе плацебо [23].

У незначительной части пациенток (4%) в исследовании IES на 24-м месяце наблюдения зафиксировано развитие остеопороза. У всех этих больных наблюдались явления остеопении до начала лечения [31]. В обеих группах не было зарегистрировано ни одного случая развития остеопороза среди пациенток, у которых на момент начала исследования отсутствовала выраженная патология костной системы.

Нарушения со стороны матки

В отличие от тамоксифена, ингибиторы ароматазы не воздействуют на эндометрий [27]. В IES-исследовании не было выявлено случаев патологических изменений со стороны эндометрия в группе эксеместана (пациентки с нормальным гинекологическим статусом в первичной базе данных). В течение 24 мес увеличение толщины эндометрия $\geq 5,5$ мм встречалось значительно чаще в группе тамоксифена [32]. Через 2—3 года лечения тамоксифеном уже у 60% больных наблюдалось увеличение толщины эндометрия $\geq 5,5$ мм. Спустя 24 мес увеличение толщины эндометрия $\geq 5,5$ мм зафиксировано в 32,3 и 62,7% случаев в группах эксеместана и тамоксифена соответственно ($p=0,0005$). Значительное различие между группами наблюдалось в последующие 6 мес (46,1 и 65,5%, $p=0,01$) и через 12 мес (30,7 и 61,3%, $p=0,0001$) [32].

Толщина эндометрия и объем матки значительно уменьшились ($p<0,01$) через 6 мес с момента начала исследования в группе эксеместана, но в дальнейшем не изменялись на протяжении 12 и 24 мес [32]. У пациенток, получавших один лишь тамоксифен, значительных изменений этих параметров не наблюдалось.

Качество жизни

Качество жизни оценивалось в подгруппе, состоящей из 582 больных [21]. Для этого использовались опросники качества жизни. Основным показателем служил TOI (Trial Outcome Index).

TOI за период наблюдения от 3 до 24 мес достоверно не различался в обеих группах [20]. К 6-му месяцу TOI в группе эксеместана был достоверно ниже, чем в группе тамоксифена. Однако это вовсе не означало наличие значимых данных, которые могли бы как-либо трактоваться по отношению именно к этой промежуточной точке оценки.

Пациентки в обеих группах имели достоверно меньше эндокринологических симптомов к 9, 12, 18 и 24-му месяцу, чем в исходной базе данных [20]. Не вы-

явлено достоверной разницы по эндокринологической шкале данных между эксеместаном и тамоксифеном в любой промежуточной точке оценки, хотя эндокринологические симптомы влагалищных выделений чаще встречались в группе тамоксифена (17,1 и 7,6% соответственно, $p<0,01$).

При комбинировании показателя FACT-B с оценкой эндокринологических симптомов различия между лечебными группами были недостоверными в течение всего периода наблюдения [20]. К 6-му месяцу отмечалось достоверное снижение оценочной шкалы по сравнению с основной группой у больных, получавших эксеместан, однако изменение было недостоверным для группы тамоксифена.

Место эксеместана в адъювантной терапии раннего РМЖ у женщин в постменопаузе

Проведение адъювантной эндокринотерапии увеличивает выживаемость постменопаузальных больных гормонозависимым (ЭР+) РМЖ ранних стадий. Золотым стандартом на протяжении многих лет служил тамоксифен, рассчитанный на применение в течение 5 лет. Однако последние исследования показали эффективность перехода на ингибиторы ароматазы по прошествии 2—3 лет лечения тамоксифеном или в качестве первичной терапии вместо него [2, 3, 6].

В ходе различных клинических испытаний выявлено статистически значимое снижение частоты развития рецидива заболевания у постменопаузальных больных с гормоночувствительным (ЭР+) РМЖ ранних стадий.

Результаты исследований ATAC, BIG1-98, MA-17, ABCSG, ARNO продемонстрировали статистически значимое повышение уровня безрецидивной выживаемости, увеличение времени до рецидива, снижение риска метастазирования и развития рака второй молочной железы, а также улучшение переносимости лечения при назначении ингибиторов ароматазы по сравнению с тамоксифеном (в течение 5 лет).

В исследовании IES показано значительное повышение уровня безрецидивной выживаемости, снижение риска развития рака второй молочной железы, более того, увеличился показатель общей выживаемости пациенток в группе Аромазина®.

Профиль безопасности больных значительно выше при лечении ингибиторами ароматазы, чем при терапии тамоксифеном.

Лечение тамоксифеном связано с риском развития рака эндометрия и тромбоэмболических осложнений. В исследовании IES зафиксировано существенное снижение частоты «гинекологических симптомов», в испытаниях ATAC, BIG1-98, MA-17 — уменьшение риска маточных кровотечений в группах пациенток, получавших ингибиторы ароматазы.

По результатам исследования IES установлено, что переход на эксеместан может реверсировать риск развития нежелательных явлений со стороны эндометрия, возникших после лечения тамоксифеном, а также достоверно снижать риск возникновения тромбоэмбо-

лических осложнений в группе больных, получавших ингибиторы ароматазы.

Эксеместан, как и другие ингибиторы ароматазы, может вызывать побочные явления со стороны костно-мышечной системы, такие как артралгии и мышечные судороги. Эти побочные токсические эффекты обычно слабо выражены и купируются после завершения лечения [20].

Во многих исследованиях отмечено воздействие ингибиторов ароматазы на липидный обмен и костный метаболизм [32, 33]. Известно, что тамоксифен оказывает остеопротективное действие при лечении женщин в постменопаузе [32, 33].

Так же как и в исследованиях ATAC, BIG1-98, ABCSG, ARNO, в испытании IES продемонстрировано некоторое повышение частоты костных переломов в группе пациенток, получавших ингибиторы ароматазы, по сравнению с данным показателем в группе тамоксифена. В то же время следует отметить, что благодаря остеопротективному эффекту тамоксифена в первые 2 года до перехода на эксеместан частота развития побочных явлений со стороны костной системы незначительна и полностью может купироваться после завершения лечения.

Предполагается, что эксеместан вследствие своего незначительного андрогенного действия менее агрессивен в отношении костной системы по сравнению с другими ингибиторами ароматазы [23—25]. Тем не менее окончательные результаты данных клинических исследований до сих пор еще полностью не продемонстрированы.

В исследовании IES показано увеличение частоты развития остеопороза в группе эксеместана (которое, однако, не является статистически значимым) у пациенток, еще до рандомизации имевших патологические изменения со стороны костной системы. Плотность костной ткани определялась на протяжении всего исследования и статистически не изменялась в течение периода наблюдения [6].

Влияние ингибиторов ароматазы на липидный обмен также до сих пор полностью не изучено. Сосудистые нарушения в обеих группах наблюдались примерно с одинаковой частотой.

Многие вопросы лечения ингибиторами ароматазы пока еще остаются открытыми. Например, неизвестно, какие препараты предпочтительнее — ингибиторы или инактиваторы ароматазы, какова оптимальная продолжительность лечения (2—3 года, 5 лет или более).

В настоящее время проводятся исследования, изучающие оптимальные последовательность применения и продолжительность лечения тамоксифеном и эксеместаном (NSABP, B-33, MA-17, TEAM).

Другой фактор оценки адъювантного лечения — его стоимость. Несмотря на то, что терапия ингибиторами ароматазы по себестоимости выше, чем лечение тамоксифеном, фармакоэкономические исследования в США, Канаде [34] и Испании (доступные пока только в постерных докладах и абстрактах), а также норвежские исследования подтвердили, что последовательное применение ингибиторов ароматазы после тамоксифена может быть экономически выгоднее по сравнению с 5-летним приемом «дешевого» тамоксифена [21, 32].

Таким образом, стоит подвести итоги: назначение эксеместана на 2—3 года после 2—3-летней терапии тамоксифеном (в общей сложности 5-летняя эндокринотерапия) улучшает показатели безрецидивной выживаемости и снижает риск развития рака второй молочной железы у женщин в постменопаузе с рецепторположительными опухолями. Показатель общей выживаемости также был значительно повышен в группе эксеместана (с эстроген-рецепторположительным/неизвестным статусом вне зависимости от наличия или отсутствия поражения лимфоузлов, проведение предшествующей химио- и гормонозаместительной терапии). Эксеместан обладает лучшей, чем тамоксифен, переносимостью. В настоящее время в связи с недостатком исследований оптимальный режим комбинации, последовательности и продолжительности лечения ингибиторами/инактиваторами ароматазы с тамоксифеном еще до конца не разработан. Тем не менее женщинам в менопаузе, уже получавшим в течение 2—3 лет адъювантную терапию тамоксифеном, следует назначать эксеместан в качестве 5-летней эндокринотерапии [2, 3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Crucitta E., Fornier M.N., Locopo N. et al. Current status and future potential role of exemestane in the treatment of early and advanced breast cancer (review). *Int J Oncol* 2002;20(6):1283—8.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoadъювантное и адъювантное лечение рака молочной железы. М., МИА; 2008. с. 128—44, 178—88, 229—30.
3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Стандарты адъювантной эндокринотерапии рака молочной железы по материалам 10-й Международной конференции в Сан-Галлене, Швейцария, 2007. *Опух жен репродукт сист* 2008;(1):5—11.
4. Clemett D., Lamb H.M. Exemestane: a review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs* 2000;59(6):1279—96.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351(9114):1451—67.
6. Winer E.P., Hudis C., Burstein H.J. et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23(3):619—29.
7. Berry J. Are all aromatase inhibitors the same? A review of controlled clinical trials in breast cancer. *Clin Ther* 2005;27(11):1671—84.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687—717.
9. Nordenskjold B., Rosell J., Rutqvist L.-E. et al. Coronary heart disease mortality after 5 years of adjuvant tamoxifen therapy: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(21):1609—10.
10. Boccardo F. Switching trial of adjuvant tamoxifen with an aromatase inhibitor in postmenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;(5 Suppl 1):13—77.
11. Buzdar A.U., Robertson J.F.R., Eiermann W. et al. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer* 2002;95(9):2006—16.

12. AstraZeneca Pharmaceuticals. Arimidex (anastrozole tablets): prescribing information (US) [online]. Available from URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> [Accessed 2006].
13. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Femara (letrozole tablets): prescribing information (US) [online]. Available from URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> [Accessed 2006].
14. Pfizer. Aromasin (exemestane tablets): prescribing information (US) [online]. Available from URL: <http://www.pfizer.com> [Accessed 2006].
15. Coombes R.C., Hall E., Gibson L.J. et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary Am J Cancer 2006;5(4) breast cancer. Intergroup Exemestane Study. N Engl J Med 2004;350(11):1081–92.
16. Geisler J., King N., Anker G. et al. In vivo inhibitors of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. Clin Cancer Res 1998;4(9):2089–93.
17. Johannessen D.C., Engan T., Di Salle E. et al. Endocrine and clinical effects of exemestane (PNU 155971), a novel steroidal aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients: a phase I study. Clin Cancer Res 1997;3(7):1101–8.
18. Coombes R.C., Hall E., Snowden C.F. et al. The Intergroup Exemestane Study: a randomized trial in postmenopausal patients with early breast cancer who remain disease-free after two to three years of tamoxifen - updated survival analysis [abstr 3]. Breast Cancer Res Treat 2004;(88 Suppl 1):7. Plus oral presentation at the 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2004 Dec 8–11, San Antonio (TX).
19. Coombes R.C., Paridaens R., Jassem J. et al. First mature analysis of the Intergroup Exemestane Study [abstr LBA527]. J Clin Oncol 2006;24(18):933. Plus oral presentation at the 42nd Annual Meeting of the ASCO 2006 Jun 2–6; Atlanta (GA).
20. Kudchadkar R., O'Regan R.M. Aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal patients with early stage breast cancer. CA Cancer J Clin 2005;55(3):145–63.
21. Younis T., Rayson D., Dewar R. et al. Modeling for cost-effective strategies in adjuvant hormonal therapy for postmenopausal women with breast cancer: upfront aromatase inhibitors vs sequential tamoxifen-aromatase inhibitors [abstr 5089]. Breast Cancer Res Treat 2005;(94 Suppl 1):237–8. Plus poster presented at the 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2005 Dec 8–11, San Antonio (TX).
22. Coleman R.E., Banks L.M., Girgis S.I. et al. Skeletal effect of exemestane in the Intergroup Exemestane Study (IES) - 2 year bone mineral density (BMD) and bone biomarker data [abstr 5076 plus poster]. 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2005 Dec 8–11, San Antonio (TX).
23. Lonning P.E., Geisler J., Krag L.E. et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. J Clin Oncol 2005;23(22):5126–37.
24. Lonning P.E. Comparing cost/utility of giving an aromatase inhibitor as monotherapy for 5 years versus sequential administration following 2–3 or 5 years of tamoxifen as adjuvant treatment for postmenopausal breast cancer. Ann Oncol 2006;17(2):217–25.
25. Lonning P.E. Exemestane for breast cancer prevention: a feasible strategy? Clin Cancer Res 2005;11(2 Pt 2):918–24.
26. Markopoulos C., Chrissochou M., Michailidou A. et al. Effect of exemestane on the lipidemic profile of postmenopausal operable breast cancer patients following 5–7 years of adjuvant tamoxifen: preliminary results of the ATENA substudy. Anticancer Drugs 2005;16(8):879–83.
27. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. JAMA 2002;288(16):2015–22.
28. Fallowfield L.J., Bliss J.M., Porter L.S. et al. Quality of life in the Intergroup Exemestane Study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. J Clin Oncol 2006;24(6):910–7.
29. Gil J.M., Lluch A., Gonzalez P. et al. Pharmacoeconomic analysis of exemestane versus tamoxifen as adjuvant therapy for patients with early-stage estrogen receptor-positive breast cancer [abstr PCN15]. Value Health 2005 Nov–Dec;8(6):37–8. Plus poster presented at the 8th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 2005 Nov 6–8, Florence.
30. Anker G.B., Refsum H., Ueland P.M. et al. Influence of aromatase inhibitors on plasma total homocysteine in postmenopausal breast cancer patients. Clin Chem 1999;45(2):252–6.
31. Bundred N.J. The effects of aromatase inhibitors on lipids and thrombosis. Br Cancer 2005;(93 Suppl 1):23–7.
32. Gradishar W.J. Safety considerations of adjuvant therapy in early breast cancer in postmenopausal women. Oncology 2005;69(1):1–9.
33. Skedgel C., Rayson D., Dewar R. et al. Cost-utility evaluation of adjuvant hormonal options in postmenopausal women with breast cancer: tamoxifen vs. anastrozole vs. tamoxifen then exemestane [abstr 5036]. Breast Cancer Res Treat 2005;(94 Suppl 1):217–8.
34. Risebrough N.A., Verma S., Trudeau M. et al. Economic evaluation of switching to exemestane at 2.5 years versus continuing tamoxifen as adjuvant therapy in early breast cancer; a Canadian perspective [abstr 2050]. Breast Cancer Res Treat 2005;(94 Suppl 1):101. Plus poster presented at the 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2005 Dec 8–11, San Antonio (TX).

ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Э.Т. Зулъкарнаева¹, Р.Х. Хакимова¹, Е.И. Лапан², И.Л. Благодетелев³

¹Республиканский клинический онкологический диспансер; ²Городская поликлиника №43;

³Поликлиника городской клинической больницы №21, Уфа

INDOL-3-CARBINOL IN THE TREATMENT OF BENIGN BREAST DISORDERS

E.T. Zulkarnayeva¹, R.H. Hakimova¹, Ye.A. Lapan², I.L. Blagodetev³

¹Republic clinical oncology dispensary; ²Municipal policlinic №43; ³Policlinic of Municipal clinical hospital №21, Ufa

123 patients with various forms of fibrocystic mastopathy (n=114) and fibroadenoma of mammary gland (n=9) were enrolled into the study. Indol-3-carbinol (indinol, Close corporation «Mirax-Pharma») was administered in the dose of 300–400 mg per day for 3–6 months. Disappearance of complaints to pain was observed in 35% of patients after 3 months of therapy and in 63% — after 6 months of therapy. Objective signs of fibrocystic mastopathy completely regressed in 9% of patients after 3 months of therapy and in 16% — after 6 month of therapy. Overall considerable improvement of condition or complete cure was seen in 55% of patients after 3 month of treatment and in 92% — after 6 months of therapy. Thus, indinol is highly effective and safe agent for treatment of different types of mastopathy.

Введение

В настоящее время в России различные патологические состояния молочных желез выявляются в 60% случаев у пациенток старше 40 лет и в 25% — моложе 30 лет. При этом диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) наблюдается у 50% из них, узловые формы мастопатии — у 20%, а фиброаденомы — в 18% случаев [1].

Как было установлено в ряде эпидемиологических исследований, рак молочной железы встречается в 3—5 раз чаще на фоне доброкачественных заболеваний молочных желез и в 30—40 раз чаще — при узловых формах мастопатии с атипичной пролиферацией эпителия молочных желез. В связи с этим доброкачественные заболевания молочных желез представляют огромный интерес для врачей как возможный фон возникновения рака молочных желез [2].

По определению ВОЗ, мастопатия — фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонентов и широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы. Гиперплазия тканей молочной железы имеет достаточно сложную картину, что, очевидно, связано с разнообразием патогенетических механизмов развития мастопатии [3]. Данная патология является в большинстве случаев гормонально-зависимым заболеванием [2]. Однако она всегда связана и с нарушением регуляции пролиферативных процессов в ткани молочной железы, обусловленным дисбалансом продукции факторов роста и цитокинов [4]. Нарушение баланса между факторами, стимулирующими пролиферацию и апоптоз, приводит к гиперплазии тканей. Поскольку к этим факторам относятся не только гормоны, но и такие цитокины, как EGF, TNF, VEGF, IL-1 [3], то очевидной представляется необходимость разработки методов лечения, направленных на комплексную коррекцию всего спектра патогенетических механизмов мастопатии [2]. С этой целью нами было проведено клиническое исследование эффективности и безопасности препарата индинол в лечении различных форм мастопатии. Действующее вещество препарата — индол-3-карбинол — обладает способностью оказывать влияние одновременно на несколько патогенетических механизмов развития мастопатии. К мишеням воздействия индинола относятся:

1) метаболизм эстрогенов (индол-3-карбинол препятствует образованию 16 α -гидроксиэстрогена, обладающего канцерогенными свойствами [5, 6]);

2) факторы роста и цитокины, стимулирующие пролиферацию

тканей молочной железы (индол-3-карбинол подавляет внутриклеточную передачу сигналов пролиферативных факторов [7]);

3) регуляция способности клеток к апоптозу (индол-3-карбинол стимулирует апоптоз в опухолевых клетках [8]).

Материалы и методы

В исследование были включены 123 пациентки с установленным диагнозом ФКМ ($n=114$) или фиброаденомы ($n=9$). Наиболее распространенным вариантом ФКМ была мастопатия с преобладанием кистозного компонента, установленная у 54 больных. У 46 пациенток диагностирована мастопатия с преобладанием железистого компонента. У 12 больных выявлена узловатая или диффузно-узловатая мастопатия (наличие одного или нескольких узлов на фоне диффузного уплотнения ткани молочной железы). Пациентки с узловой ФКМ от оперативного лечения отказались до включения в исследование. Средний возраст больных составил $39,9 \pm 10,3$ года. Индинол назначался в дозировке по 2 капсулы 2 раза в день (при массе тела > 60 кг) или по 1 капсуле 3 раза в день (при массе тела < 60 кг). Длительность курса лечения — 3—6 мес. Первый контрольный осмотр проводился через 3 мес после начала лечения. При достижении значительного улучшения или излечения в этом случае препарат отменялся ($n=51$), в противном случае лечение продолжалось до 6 мес ($n=72$). Подобное разделение было предпринято для изучения возможности применения различных по длительности курсов лечения. В качестве объективного критерия состояния объемных образований (узлов, опухолей и кист) проводились ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и маммография. До включения в исследование через 3 и 6 мес пациентки оценивали уровень боли в молочных железах по 10-балльной шкале.

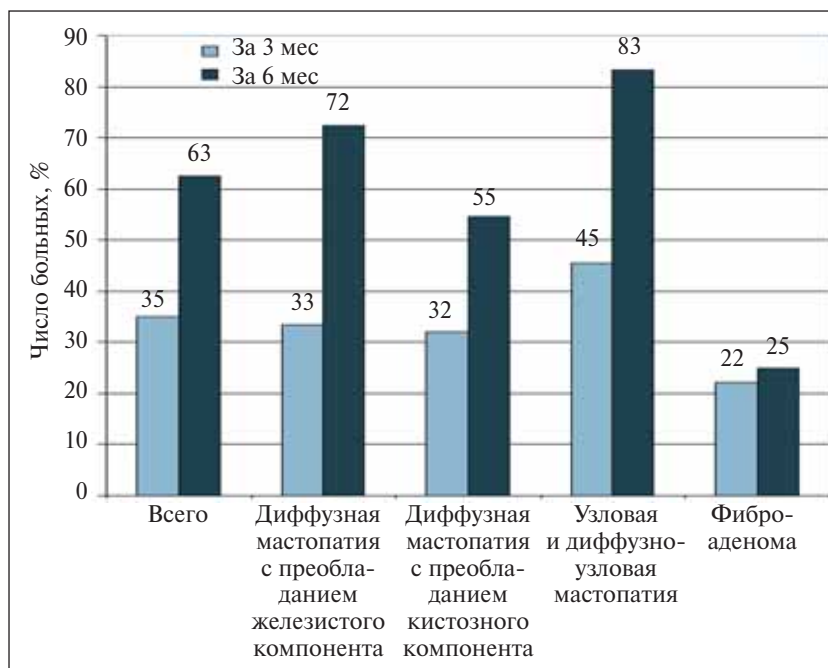


Рис. 1. Исчезновение масталгии (0—1 балл из 10) у пациенток к концу курса лечения

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), 276-285

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

Результаты и обсуждение

Побочные эффекты от проводимой терапии были выражены у 3 (2,4%) больных: у 2 пациенток — боли в эпигастрии и у 1 — диарея. Данные нежелательные явления не потребовали отмены препарата, поскольку прошли через несколько дней на фоне применения симптоматической терапии. Столь низкий процент побочных эффектов указывает на хорошую переносимость индинола.

Применение препарата дало значительный эффект на субъективные проявления ФКМ. Исчезновение жалоб на боли было отмечено у 35% больных за 3 мес и у 63% — за 6 мес (рис. 1). При этом наилучший эффект наблюдался у пациенток с узловой и диффузно-узловой формой мастопатии — полная ликвидация болей в молочной железе в 83% случаев (в течение 6 мес лечения). В среднем медиана интенсивности болей, измеряемая по 10-балльной шкале, у всех больных снизилась от 5 до 2 баллов через 3 мес лечения и до 1 балла — через 6 мес (отличия статистически значимы, тест Фридмана, $p < 0,00001$).

Различное по степени облегчение масталгии отметили 84% всех пациенток в течение 3 мес и 89% — за 6 мес (рис. 2). Наилучшие результаты были зафиксированы у пациенток с диффузной мастопатией с преобладанием железистого компонента — 93 и 100% соответственно.

Выделения из соска выявлены у 9 (7,1%) больных до лечения. У всех из них выделения прекратились к концу курса лечения.

Наиболее важным для оценки эффективности препарата было изучение влияния Индинола на объективные признаки ФКМ. С этой целью при наличии диффузной мастопатии с преобладанием железистого компонента учитывалось уменьшение числа уплотнений (пальпаторно), в случае развития ФКМ с преобладанием кистозного компонента — числа кист (по данным УЗИ), при узловой и диффузно-узловой мастопатии — числа количества узлов (пальпаторно и по данным маммографии), в случае наличия фиброаденом — числа опухолей (пальпаторно и по данным УЗИ).

Различная степень регресса объемных образований установлена у 38% пациенток после 3 мес лечения и у 56% — после 6 мес лечения. Частичный регресс уплотнений у больных ФКМ с преобладанием железистого компонента наблюдался у 45%

пациенток после 3 мес лечения и у 71% — после 6 мес лечения; уменьшение числа — у 44 и 59% больных соответственно. Фиброаденома подверглась частичному регрессу у 3 из 9 пациенток после 3-месячного курса лечения.

Объективные признаки мастопатии отсутствовали у 9% пациенток после 3 мес лечения и у 16% — после 6 мес лечения (рис. 3).

Наилучшая эффективность по критерию полного исчезновения объективных признаков заболевания имела место у больных ФКМ с преобладанием железистого компонента: в 16% случаев за 3 мес и в 21% — за 6 мес приема индинола. Отмечено менее эффективное влияние Индинола на такое проявление мастопатии, как узлы при узло-

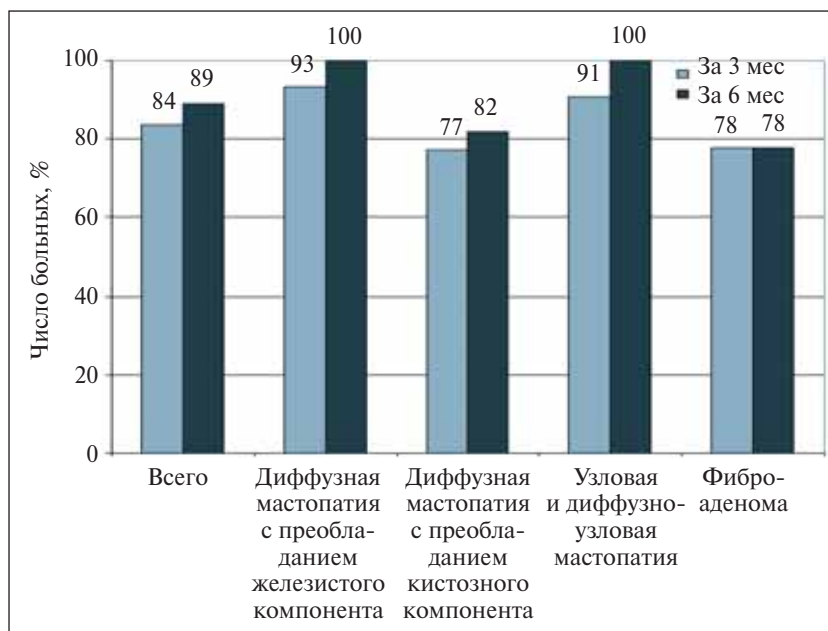


Рис. 2. Уменьшение масталгии у пациенток к концу курса лечения

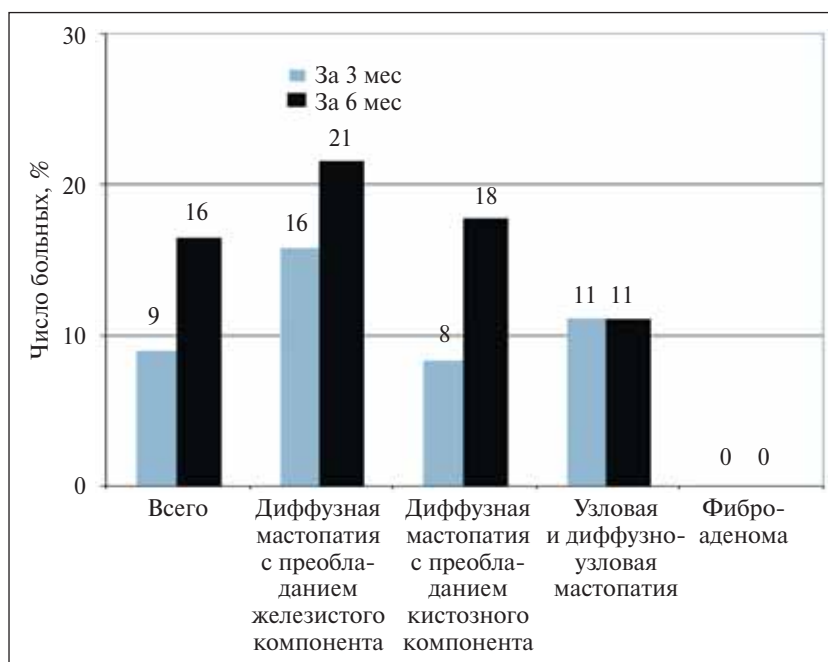


Рис. 3. Полный регресс объемных образований у пациенток

вых и диффузно-узловых формах: полный регресс узлов произошел у 1 (11%) из 9 больных после 3 мес лечения (при отсутствии регресса в течение 3 мес лечение далее не продолжалось).

В целом у пациенток с диффузными формами ФКМ субъективное улучшение состояния или полное исчезновение жалоб зафиксированы в 85% случаев после 3-месячного курса лечения и в 90% — после 6 мес терапии, а объективное улучшение — в 44% больных после 3-месячного курса лечения и в 63% — после 6-месячного. Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с известными ранее данными [9].

Отсутствие побочных эффектов в сочетании с достаточно высокой эффективностью позволяет рекомендовать Индинол в качестве одного из средств первого ряда в лечении ФКМ. Особо хотелось бы отметить способность препарата положительно влиять на уплотнения и узлы в молочных железах, подтвержденную данными объективных исследований. Индинол может быть рекомендован для длительной терапии пациенток при отказах от оперативного лечения узловой формы ФКМ. Таким образом, препарат является высокоэффективным и безопасным при длительном применении средством лечения различных форм мастопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов О.А. Заболеваемость и выявляемость рака молочной железы (некоторые клинические, эпидемиологические и статистические аспекты). Маммология 1994;3:10—3.
2. Рожкова Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочных желез. М.; 1993.
3. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М., Изд-во Димитрейд График Групп; 2007.
4. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М., Изд-во Димитрейд График Групп; 2007.
5. Bradlow H.L., Sepkovic D.W., Telang N.T., Osborne M.P. Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent. Ann NY Acad Sci 1999;889:204—13.
6. De Kruif C.A., Marsman J.W., Venekamp J.C. et al. Structure elucidation of acid reaction products of indole-3-carbinol: detection in vivo and enzyme induction in vitro. Chem Biol Interact 1991;80:303—15.
7. Brew C.T., Aronchik I., Hsu J.C. et al. Indole-3-carbinol activates the ATM signaling pathway independent of DNA damage to stabilize p53 and induce G1 arrest of human mammary epithelial cells. Int J Cancer 2006;118(4):857—68.
8. Rahman K.W., Sarkar F.H. Inhibition of nuclear translocation of nuclear factor-(kappa)B contributes to 3,3'-diindolylmethane-induced apoptosis in breast cancer cells. Cancer Res 2005;65:364—71.
9. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Лечение доброкачественных заболеваний молочной железы. Опух жен репродукт сист 200;(4):45—8.

ВОЗМОЖНОСТИ АДЪЮВАНТНОЙ ЭНДОКРИННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (часть I)

Н.Ю. Добровольская, Э.К.Возный, Ю.М. Бычков

ФГУ Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий, Москва

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее часто встречающийся вид злокачественных новообразований у женщин. Ежегодно регистрируется более 1 млн вновь заболевших РМЖ женщин и свыше 400 тыс. — умирают от этого заболевания. Частота развития РМЖ увеличивается с возрастом: $\frac{3}{4}$ пациенток с этим диагнозом имеют постменопаузальный статус, из них примерно у 80% в опухоли присутствуют рецепторы гормонов [1].

Адъювантное гормональное лечение РМЖ у женщин в менопаузе

Современные исследования, посвященные использованию адъювантной эндокринотерапии, доказали возможность гормонального воздействия в различных клинических ситуациях.

У женщин моложе 50 лет в случае удаления яичников — хирургическим методом или посредством облучения, без использования химиотерапии (ХТ) — наблюда-

Таблица 1. Эффективность хирургического удаления яичников, ХТ и терапии тамоксифеном у женщин моложе 50 лет с ранним РМЖ (косвенное сравнение)

Источник	Вариант лечения	Число больных	Стандартное отклонение выживаемости, % безрецидивной	общей
ЕВСТCG Lancet, 1996:				
— 348: 1189—1196	Хирургическая овариэктомия	1295	5 (7)*	24 (7)
— 352: 930—942	ХТ	4540	35 (4)	27 (5)
— 351: 1451—1467	Тамоксифен** (в течение 5 лет)	1327	45 (8)	32 (10)

*По сравнению с наблюдением. **У женщин с эстроген-рецепторположительными (ЭР+) опухолями.

лось существенное увеличение показателей безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с наблюдением (по данным обзора EBCTCG — Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, опубликованного в 1995 г.). Зарегистрировано сокращение ежегодной разницы рецидивирования на $25 \pm 7\%$, смерти — на $24 \pm 7\%$. Результаты исследования представлены в табл. 1 [2].

При участии 1640 пациенток репродуктивного возраста (< 50 лет) было проведено открытое многоцентровое рандомизированное исследование ZEBRA (Zoladex Early Breast Cancer Research Association — Ассоциация исследования раннего РМЖ). Как показали результаты исследования, при медиане наблюдения, равной 7,3 года, применение лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (ЛГРГ) — гозерелина и препаратов режима CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) в адъювантном лечении обеспечивает одинаковую безрецидивную и общую выживаемость больных РМЖ с пораженными лимфатическими узлами (ЛУ) и положительными рецепторами (ЭР+ опухоли). Меньшую безрецидивную и общую выживаемость зарегистрировали в группе пациенток к отрицательными рецепторами (ЭР— опухоли), принимавших ЛГРГ (по сравнению с больными, использовавшими препараты режима CMF) [3].

В исследовании IBCSG (International Breast Cancer Study Group — Международная группа по изучению РМЖ) сравнивали терапию ЛГРГ с CMF, а также с последовательным применением ХТ-режима CMF и гозерелина. Как показали исследования, больший эффект от ХТ отмечен у пациенток в пременопаузе с опухолями (без поражения ЛУ), содержащими малое число рецепторов эстрогена или вовсе не содержащими их. На фоне эндокринотерапии у пациенток с большим числом эстрогеновых рецепторов (ЭР+) наблюдали аналогичный по

величине эффект, но меньшее токсическое действие. В данной ситуации (при ЭР+ опухолях) следует отдавать предпочтение эндокринной терапии. Также подтверждено положение, что последовательное использование ХТ и ЛГРГ превосходит каждый из методов в отдельности. Результаты исследования представлены в табл. 2 и 3 [4].

Таким образом, в независимых исследованиях были получены идентичные результаты.

Французские ученые (испытание FASG 06 — French Adjuvant Study Group) сравнивали комбинации медикаментозного «удаления яичников» с помощью ЛГРГ (трипторелин) и тамоксифена с режимами ХТ на основе применения антрациклинов у пациенток

Таблица 2. Эффективность лекарственных средств у женщин с различным рецепторным статусом

Метод лечения	Наличие или отсутствие эстрогеновых рецепторов	5-летняя безрецидивная выживаемость, %
Гозерелин	ЭР+	81
	ЭР—	72
CMF	ЭР+	81
	ЭР—	83
CMF, затем гозерелин	ЭР+	88
	ЭР—	88

Таблица 3. Эффективность предотвращения рецидивов с помощью различных препаратов

Метод лечения	Наличие или отсутствие эстрогеновых рецепторов	Риск развития рецидива (95% ДИ*) p value
Препараты режима CMF, затем гозерелин и только препараты схемы CMF	ЭР+	0,73 (0,48—1,13) 0,16
	ЭР—	0,73 (0,38—1,41) 0,36
Препараты режима CMF, затем гозерелин и только гозерелин	ЭР+	0,73 (0,48—1,13) 0,16
	ЭР—	0,73 (0,38—1,41) 0,36
Препараты режима CMF и гозерелин	ЭР+	0,73 (0,48—1,13) 0,16
	ЭР—	0,73 (0,38—1,41) 0,36

*ДИ — доверительный интервал.

Таблица 4. Результаты исследования FASG

Выживаемость, %	ЛГРГ + тамоксифен	Режим FEC*	p value
Безрецидивная	91,7	80,9	0,12
Общая	97	92,9	0,18

*FEC (Forward Error Correction) — прямое исправление ошибок.

Таблица 5. Безрецидивная выживаемость и риск рецидивирования у пациенток с ЭР+ опухолями в различных возрастных группах

Состояние менструального цикла	Число больных	Возраст больных, лет	10-летняя безрецидивная выживаемость (%)	Относительный риск (95% ДИ)	p
Отсутствие аменореи	61	< 35	26 (6)	1,67 (1,19—2,34)	0,003
	320	> 35	38 (3)		
Аменорея	28	< 35	29 (7)	1,31 (0,82—2,09)	0,26
	820	> 35	47 (2)		



в пременопаузе с положительными рецепторами к гормонам и пораженными ЛУ (1—3 узла). Наблюдение осуществляли в течение 54 мес, при этом были зарегистрированы высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости при использовании двух указанных режимов (табл. 4).

На основании приведенных результатов клинических исследований сделан вывод: ХТ и выключение функций яичников в отдельности представляют высокоэффективные методы лечения операбельного РМЖ у женщин в пременопаузе. Необходимо подчеркнуть, что аменорею, развившуюся после лекарственного лечения, относят к благоприятным прогностическим факторам.

Выключение функций яичников у женщин в пременопаузе (как дополнение к ХТ) имеет особые преимущества, поскольку ХТ не всегда индуцирует аменорею. Так, у больных моложе 40 лет вероятность развития аменореи после 3 мес ХТ составляет 40 % (95% ДИ 36—44). Кроме того, выключение функций яичников необходимо выполнять пациенткам при восстановлении менструального цикла после ХТ-воздействия [5].

Результаты исследования IBCSG подтвердили данную позицию. У женщин в пременопаузе без метастазов в ЛУ и с эстрогеновыми и прогестероновыми рецепторами (ЭР/ПР+) последовательное применение ЛГРГ после приема препаратов режима CMF приводит к сокращению риска рецидивирования по сравнению с одной ХТ (особенно для молодых пациенток). Как показали исследования, безрецидивная 5-летняя выживаемость при приеме ЛГРГ и CMF составила 88%, при использовании только CMF — 62% [4].

По данным анализа лечения 3700 больных, находящихся в пременопаузе (из них 314 пациенток — моложе 35 лет) и получавших различные режимы CMF, выявлено, что ХТ, к сожалению, не обеспечивает должного выключения функций яичников. Возможно, поэтому у мо-

лодых пациенток наблюдали более высокий риск рецидивирования и смерти, чем у больных старшего возраста (особенно в случае наличия у них ЭР+ опухолей). Минимальные показатели безрецидивной выживаемости зарегистрированы у тех молодых пациенток с ЭР+ опухолями, у которых не удалось достичь аменореи (табл. 5).

Отношение рисков, превышающее единицу, указывает на повышенный риск рецидивирования для молодых пациенток (< 35 лет) по сравнению с больными старшего возраста (> 35 лет).

Следовательно, эндокринные эффекты, оказываемые только в результате воздействия ХТ-препаратов, недостаточны для молодых женщин. Именно поэтому пациенткам моложе 35 лет необходимо назначать дополнительную эндокринную терапию (тамоксифен и/или выключение функций яичников), особенно при наличии у них ЭР+ опухолей.

В многоцентровом кооперированном ECOG/SWOG/CALGB (Eastern Cooperative Oncology Group/Southwest Oncology Group/Cancer and Leukemia Group B) исследовании Intergroup Trial (INT-0101), посвященном, в частности, оценке результатов лечения 1504 пациенток, сравнивали 6 курсов CAF и 6 курсов CAF с последующей терапией гозерелином в течение 5 лет. Также изучали эффективность 6 курсов CAF с дальнейшим применением гозерелина и тамоксифена на протяжении 5 лет. Данные по 5-летней безрецидивной и общей выживаемости приведены в табл. 6 [6].

Представленные данные наглядно демонстрируют, что наибольшего эффекта удалось достичь при использовании ХТ-комбинации гозерелина и тамоксифена (особенно у женщин моложе 40 лет при последовательном применении препаратов).

В исследовании Mam-1 GOCSI (Gruppo Oncologico Centro-Sud-Isole) принимали участие 466 пациенток с пораженными ЛУ (после хирургического лечения).

Больных разделили на 4 группы. Пациентки 1-й группы принимали ХТ-препараты согласно режиму CMF, 2-й группы — доксорубицин с последующей терапией CMF. Больным из 3-й группы проводили лечение в соответствии с режимом CMF, а затем назначали гозерелин и тамоксифен. Пациентки 4-й группы принимали вначале доксорубицин с последующим переходом на препараты CMF, далее — гозерелин и тамоксифен. Результаты 5-летнего наблюдения (соотношение рисков развития рецидивов и выживаемости) представлены в табл. 7 [7].

Анализ результатов проводили в зависимости от размера опухоли, ее рецепторного статуса и числа пораженных ЛУ. При сравнении терапии антрациклинами и без таковых

Таблица 6. Результаты исследования INT-0101

Режим лечения	Число больных	5-летняя выживаемость, %		
		безрецидивная	Возраст	общая
		> 40 лет	< 40 лет	
CAF	494	67	54	85
CAF + гозерелин	502	70 ($p=0,03$)*	65*	86 (не достоверно)
CAF + гозерелин + тамоксифен	507	77 ($p<0,01$)**	72*	86 (не достоверно)

*CAF + гозерелин по сравнению с CAF. **CAF + гозерелин + тамоксифен по сравнению с CAF + гозерелин.

Таблица 7. Результаты исследования Mam-1 GOCSI

Режим лечения	Рецидивирование	Выживаемость
Применение антрациклинов и отказ от использования данных препаратов	0,86 ($p=0,42$)	0,79 ($p=0,31$)
ХТ + эндокринотерапия и применение только ХТ-препаратов	0,71 ($p=0,04$)	0,86 ($p=0,52$)



отношение рисков составило менее единицы (в пользу антрациклинов). При сравнении комбинации ХТ и эндокринной терапии с применением только ХТ-препаратов отношение рисков также не превышало единицы

(в пользу комплексного лечения). Данные приведенных выше исследований доказывают необходимость назначения эндокринного лечения после адъювантной ХТ для женщин в пременопаузе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson W.F., Chatterjee N., Ershler W.B., Brawley O.W. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:27—36.
2. EBCTCG. *Lancet* 1996;348:1189—96.
3. Namer M. et al. New directions in hormone therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 5):38. Abstr. 135 and poster.
4. Castiglione-Gertsch M., O'Neill A., Gelber R.D. et al. Is the addition of adjuvant chemotherapy always necessary in node negative (N—) pre/perimenopausal breast cancer patients who receive goserelin: first results of IBCSG trial VIII. *Proc ASCO* 2002;21:38a. Abstr. 149.
5. Celio L., Bajetta E., Toffolatti L. et al. Ovarian ablation for premenopausal early-stage breast cancer: an update. *Tumori* 2000;86:191—4.
6. Davidson N.E. et al. Effect of chemohormonal therapy in premenopausal, node-positive, receptor-positive breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Intergroup Trial (E5188, INT-0101). *Breast* 1999;8:232—3. Abstr. 069.
7. Bianco A.R. et al. The Mam-1 GOCSI trial: a randomised trial with factorial design of chemo-endocrine adjuvant treatment in node-positive (N+) early breast cancer (ebs). *Proc ASCO* 2001;20:27a. Abstr. 104.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ИЗ ЭКСТРАКТА ЦИМИЦИФУГИ (КЛИМАДИНОН®) В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Т.Н. Коломойцева, О.А. Орлов, Г.А. Козлова

ГУЗ Пермский краевой онкологический диспансер

Несомненные достижения научной и клинической онкологии, усовершенствование хирургического, лучевого и комбинированного лечения рака шейки матки (РШМ) и рака тела матки (РТМ) позволили добиться стабильных и достаточно высоких показателей 5-летней выживаемости у данной категории онкологических больных [1]. Несмотря на общее снижение заболеваемости РШМ, в ряде стран заболеваемость женщин в возрастной группе моложе 50 лет возросла в 1,5 раза. По данным Пермского краевого онкологического диспансера, частота встречаемости данного заболевания у женщин в возрастной группе 25—29 лет возросла за период 1999—2004 гг. в 2,7 раза, а от 30 до 34 лет — в 1,6 раза. Общая заболеваемость РШМ имеет тенденцию к повышению с 8,6 в 1999 г. до 9,2 в 2004 г.

Современные методы лечения злокачественных новообразований в большинстве случаев значительно снижают качество жизни пациенток. В частности, включение функции яичников вследствие хирургического и/или лучевого лечения, обеспечивающее радикальность терапии, вызывает сложный комплекс сдвигов в нейроэндокринной регуляции организма. Основным проявлением этих нарушений является развитие постовариэктомического синдрома, характеризующегося вегетативно-сосудистыми, психоэмоциональными и обменно-эндокринными нарушениями. Резкое снижение уровня половых стероидов приводит к нарушению секреции нейротрансмиттеров в подкорковых структурах

мозга, обеспечивающих координацию кардиоваскулярных, респираторных, температурных реакций.

Частота посткастрационного синдрома среди оперированных женщин достигает 80%, причем в 5% случаев он протекает тяжело. Клинические симптомы посткастрационного синдрома развиваются уже через 2—3 нед после операции и достигают пика через 2—3 мес.

Дефицит эстрогенов в постменопаузе вызывает угнетение пролиферативных процессов и уменьшение содержания гликогена в эпителии влагалища, вследствие чего снижается число лактобацилл, происходит колонизация вагинального биотопа условно-патогенной микрофлорой и повышается рН влагалищного содержимого. Кроме того, снижается кровообращение в стенке влагалища, уменьшается тонус мышц, сокращается число коллагеновых волокон. Клинически эти изменения проявляются сухостью, зудом и жжением во влагалище. Развивается менопаузальный урогенитальный синдром.

Основная особенность течения хирургической менопаузы у онкологических больных — стремительное развитие всех симптомов. Сочетание хирургического и химиолучевого лечения усугубляет течение посткастрационного синдрома.

В последние годы в онкологии целью терапии является не только сохранение жизни пациенту, но и улучшение ее качества. Отмечается, что онкогинекологические больные после радикального лечения в большин-

стве своем стремятся сохранить прежний образ жизни, социально-экономический статус [2].

Рациональное терапевтическое вмешательство на относительно более ранних этапах развивающегося дефицита половых гормонов может оказать благоприятное влияние на качество жизни женщины в последующие годы.

РШМ не является гормонозависимой опухолью, в его этиологии основная роль отводится папилломавирусной инфекции, передающейся половым путем. Больные, подвергшиеся хирургическому вмешательству в объеме радикальных расширенных экстирпаций матки с придатками, являются кандидатами для назначения им заместительной гормонотерапии (ЗГТ) или альтернативных методов (при наличии противопоказаний к ЗГТ) лечения для ликвидации явлений постовариектомического синдрома. В этом плане заслуживает внимания препарат Климадинон® («Бионорика АГ», Германия), содержащий специальный экстракт — BNO 1055 цимицифуги рацемозы (*Cimicifuga racemosa*, ЦР). Полагают, что субстанции экстракта ЦР играют активную терапевтическую роль. К ним относятся: тритерпеновые гликозиды, включая актеин, 27-деоксиактеин и цимикугосид [1]. В ряде экспериментальных работ доказано эстрогеноподобное воздействие ЦР на гипоталамус, мезолимбическую область, костную ткань и влагалище. Результаты крупного многоцентрового исследования свидетельствуют о позитивном влиянии ЦР BNO 1055 на костный метаболизм, сердечно-сосудистую систему, отсутствии влияния на эндометрий [3]. В последние годы появились исследования, посвященные применению препарата Климадинон® у онкологических больных. В частности, оценивали безопасность и эффективность использования ЦР в сочетании с тамоксифеном у пациенток с раком молочной железы. Выявлено снижение тяжести вегетососудистых и психоэмоциональных симптомов менопаузы, улучшение качества жизни данного контингента больных [2]. В другом исследовании ЦР BNO 1055 использовали у пациенток с РТМ, РШМ и раком яичников для купирования посткастрационного синдрома. В выводах отмечена высокая эффективность и безопасность применения Климадинона® у онкологических больных [4].

Материалы и методы

Исследование проводилось в Пермском краевом онкологическом диспансере в период с 2004 по 2007 г. Нами обследованы 60 больных (средний возраст $33,2 \pm 5,5$ года) с гистологически верифицированной плоскоклеточной формой РШМ. Пациенткам проведены различные виды лечения в зависимости от стадии процесса. Сроки клинической ремиссии составили в среднем 11,6 мес (табл. 1).

Все пациентки предъявляли жалобы на симптомы, свойственные посткастрационному синдрому. Рандомизацию больных осуществляли конвертным методом. Были выделены 2 группы по 30 женщин в каждой: **1-я (основная) группа** — пациентки, получающие реабилита-

ционную терапию препаратом Климадинон® в сочетании с антиоксидантами и гепатопротекторами, **2-я (контрольная) группа** — больные, которым назначена традиционная общеукрепляющая и симптоматическая терапия. Климадинон® был рекомендован к применению по 30 капель (1 таблетка) 2 раза в день. Длительность наблюдения составила 6 мес.

Всем больным до начала лечения, а также через 3 и 6 мес проведены гинекологический осмотр, кольпоскопия, цитологическое исследование влагалищного отделяемого, общеклинические методы обследования: общий и биохимический анализы крови, мочи. По показаниям выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, молочных желез, щитовидной железы. Выраженность проявлений климактерического синдрома и их динамика в процессе лечения оценивались по модифицированному менопаузальному индексу (ММИ, Е.В. Уварова, 1983). Интенсивность проявления симптома подразделяется на слабую (1 балл), среднюю (2 балла) и сильную (3 балла). Подсчет общего числа баллов позволяет оценить тяжесть заболевания в соответствии с ММИ (< 15 баллов — легкая степень, $15-20$ — средняя, > 20 — тяжелая степень). Оценка качества жизни пациенток проводилась в соответствии с анкетой MENQOL (1993), которая состоит из 30 вопросов, определяющих качество жизни, связанное с менопаузальным периодом, по 4 основным разделам: 1) вазомоторные симптомы, 2) психоэмоциональная сфера, 3) физическое состояние, 4) сексуальная сфера. Больным предлагалось оценить свое состояние по 6-балльной системе, затем суммировались баллы по основным разделам.

Расчет статистических показателей производился с использованием программ «Биостат», «Microsoft Excel». Для статистического анализа динамики и различия полученных данных рассчитывали параметрические критерии — среднюю арифметическую и ее ошибку ($M \pm m$), критерий t Стьюдента и вероятность различий (p).

Результаты и обсуждение

Все пациентки жаловались на симптомы, свойственные хирургической менопаузе (табл. 2).

Подсчет ММИ позволил оценить степень тяжести течения климактерического синдрома у обследованных больных (табл. 3).

До лечения ММИ в обеих группах составил $22,5 \pm 5,6$ и $21,8 \pm 5,5$ соответственно, что характерно для тяжелой степени климактерического синдрома. Появление первых симптомов хирургической менопаузы 73% пациенток отмечали в первые недели послеоперационного периода: приливы жара, потливость, головные боли, нарушение сна, сердцебиение. Данное состояние сопровождалось резким снижением качественных характеристик жизни. По результатам анкеты MENQOL (табл. 4) в разделе «Вазомоторные симптомы» средний показатель в основной группе был равен $9,25 \pm 2,3$ балла, в контрольной — $8,92 \pm 2,2$.

Климадинон® / Климадинон® Уно



Не сдавайся
в плен годам!



Рег. уд. П № 014246/01 от 30.07.2007, П № 014246/02 от 03.04.2007,
ЛС - 001972 от 08.09.2006

- натуральное негормональное лечение климактерических расстройств
- хорошая переносимость
- простота и удобство в применении



BIONORICA®

The **phytoneering** company

ООО "БИОНОРИКА"





Через 3 мес после проведенного лечения у пациенток основной группы суммарный балл ММИ составил $14,8 \pm 3,7$, снизившись относительно показателя до лечения в 1,5 раза, но достоверной разницы с контрольной группой выявлено не было ($p > 0,05$). Больные, получающие лечение препаратом Климадинон®, уже через 1 мес отмечали улучшение общего состояния, значительное уменьшение числа приливов жара,

нормализацию сна, что отразилось в показателях качества жизни.

До лечения в соответствии с опросником MEN-QOL степень выраженности вегетососудистых расстройств в основной группе составила $9,25 \pm 2,3$ балла (в контрольной $8,92 \pm 2,2$). Через 3 мес терапии этот показатель снизился до $3,33 \pm 0,8$ балла, что достоверно ($p < 0,05$) отличается от аналогичного показателя

в контрольной группе. Оценивая психоэмоциональное и физическое состояние пациенток основной группы через 3 мес лечения необходимо отметить достоверное улучшение показателей. Так, до лечения суммарные баллы, характеризующие психоэмоциональное и физическое состояние, составляли $24,51 \pm 6,1$ и $28,91 \pm 7,2$ соответственно, а через 3 мес — $9,11 \pm 2,3$ и $11,32 \pm 2,8$ балла. Больные отмечали уменьшение тревожности, улучшение памяти, внимания, повышение работоспособности.

В обеих группах пациентки предъявляли жалобы на сухость во влагалище, невозможность половых контактов, болезненное мочеиспускание. Гинекологический осмотр и цитологическое исследование влагалищного отделяемого позволили поставить диагноз «радиоэпителиит» 26 ($86,67 \pm 6,7\%$) больной основной группы и 25 ($83,33 \pm 7,45\%$) пациенткам контрольной (см. рисунок). Известно, что программа лечения РШМ включает в зависимости от стадии заболевания оперативное лечение и/или сочетанную ЛТ, а также химиотерапевтическое воздействие [5]. При лучевом лечении возникает повреждение не только злокачественных клеток, но и неповрежденных тканей. При цитологическом исследовании влагалищного отде-

Таблица 1. Виды проводимого лечения у обследованных больных

Вид лечения	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
Расширенная экстирпация матки с придатками	2 (6,7)	4 (13,3)
Комбинированное лечение (хирургическое и лучевое)	13 (43,3)	18 (60)
Сочетанная ЛТ (внутриполостная и дистанционная γ-терапия)	10 (33,3)	6 (20)
Химиолучевое лечение	5 (16,7)	2 (6,7)

Примечание. Здесь и в табл. 2 в скобках представлен процент больных. ЛТ — лучевая терапия.

Таблица 2. Основные жалобы обследованных больных

Симптом	Основная группа	Контрольная группа
Приливы жара	30 (100)	30 (100)
Потливость	28 (93,3)	27 (90)
Нарушение сна	25 (83,3)	27 (90)
Сексуальная дисфункция	21 (70)	19 (63,3)
Боли в костях	16 (53,3)	13 (43,3)
Увеличение массы тела, подъемы артериального давления	11 (36,7)	12 (40)

Таблица 3. Оценка выраженности хирургической менопаузы у обследованных пациенток по ММИ в динамике лечения (суммарный балл, $M \pm m$)

Группа	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес
Основная	$22,5 \pm 5,6$	$14,8 \pm 3,7^*$	$7,2 \pm 1,8^*$
Контрольная	$21,8 \pm 5,5$	$19,2 \pm 4,8$	$22,3 \pm 5,6$

* $p < 0,05$ — при сравнении с данными контрольной группы.

Таблица 4. Оценка качества жизни в соответствии с анкетой MENQOL (суммарный балл, $M \pm m$)

Показатель	До лечения		Через 3 мес		Через 6 мес	
	I	II	I	II	I	II
Вазомоторные симптомы	$9,25 \pm 2,3$	$8,92 \pm 2,2$	$3,33 \pm 0,8^*$	$9,12 \pm 2,3$	$2,50 \pm 0,6^*$	$9,81 \pm 2,4$
Психоэмоциональное состояние	$24,51 \pm 6,1$	$25,14 \pm 6,3$	$9,11 \pm 2,3^*$	$27,32 \pm 6,8$	$6,42 \pm 1,6^*$	$28,15 \pm 7,03$
Физическое состояние	$28,91 \pm 7,2$	$26,83 \pm 6,7$	$11,32 \pm 2,8^*$	$28,35 \pm 7,1$	$10,18 \pm 2,5^*$	$28,93 \pm 7,2$
Сексуальная сфера	$8,42 \pm 2,1$	$8,17 \pm 2,01$	$4,15 \pm 1,02$	$8,82 \pm 2,2$	$3,55 \pm 0,9^*$	$9,16 \pm 2,3$

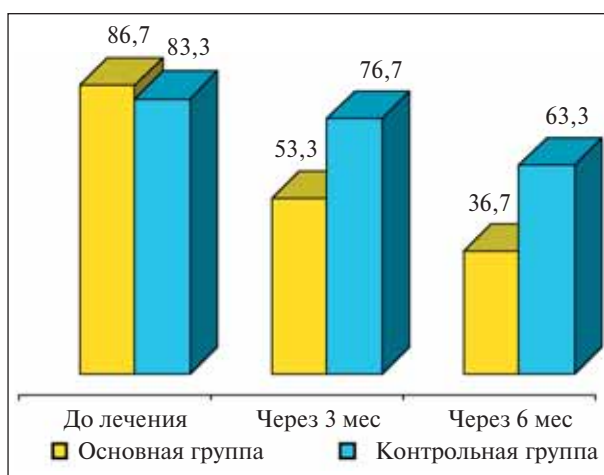
Примечание. I — основная группа, II — контрольная группа. * $p < 0,05$ — при сравнении с данными контрольной группы.

ляемого определяется большое количество лейкоцитов, эритроциты; признаки лучевого патоморфоза — 2- и многоядерные клетки, признаки псевдопаракаротоза. В отличие от изменений в клетках при папилломавирусной инфекции вакуоли мелкие распределены в цитоплазме беспорядочно, отсутствует четкая околоядерная зона просветления.

Через 3 мес лечения только половина пациентов из основной группы предъявляли жалобы на диспареюнию, сухость во влагалище. При цитологическом исследовании влагалищного отделяемого выявлен лучевой патоморфоз у 16 ($53,3 \pm 12,5\%$) больных основной группы и 23 ($76,67 \pm 8,8\%$) пациенток контрольной группы ($p > 0,05$). Остальные больные отмечали уменьшение сухости и дискомфорта во влагалище, при осмотре слизистая влагалища бледно-розовая с незначительным количеством петехиальных кровоизлияний.

Через 6 мес радиоэпителиит обнаружен только у 11 ($36,67 \pm 14,5\%$) пациенток основной группы и 19 ($63,33 \pm 11,06\%$) — контрольной ($p > 0,05$). Хотя достоверной разницы между показателями обеих групп не обнаружено, частота встречаемости радиоэпителиита у пациенток основной группы снизилась на фоне проводимого лечения в 2,4 раза. Уменьшение случаев развития радиоэпителиита у пациенток основной группы может быть связано с усилением регенерирующей способности слизистой оболочки влагалища. Данный эффект, возможно, обусловлен эстрогеноподобным действием ЦР ВНО 1055.

В задачи исследования входило также определение переносимости препарата Климадинон®. Во время каждого визита больные заполняли анкету, где предлагалось указать нежелательные явления, имевшие место в течение истекшего периода наблюдения, и оценить переносимость препарата. Через 3 мес лечения 5 (16,7%) больных из основной группы отметили тошноту после приема препарата, 1 (3,3%) пациентка — нагрубание молочных желез в первый месяц лечения. Данные побочные эффекты не требовали отмены препарата. Через 6 мес терапии только 2 (6,7%) больные предъявляли жалобы на незначительный дискомфорт в эпигастральной области, что также не послужило поводом для отмены



Частота обнаружения радиоэпителиита у обследованных больных, %

препарата. За весь период наблюдения (6 мес) рецидивов основного заболевания отмечено не было, что подтверждалось данными клинко-лабораторных исследований (общеклинические, цитологическое, УЗИ).

Выводы

1. Климадинон® — эффективный и безопасный фитопрепарат, который может быть использован для повышения качества жизни женщин после применения у них онкогинекологических методов лечения.

2. Важным эффектом препарата Климадинон® является купирование вегетососудистых нарушений у онкогинекологических больных после выключения функции яичников.

3. Анализ результатов анкеты MENQOL свидетельствует об улучшении качества жизни пациенток уже через 3 мес лечения препаратом Климадинон®.

4. Улучшение состояния урогенитального тракта у пролеченных больных, возможно, связано с эстрогеноподобным эффектом ЦР ВНО 1055.

Таким образом, на сегодняшний день критерием эффективности лечения онкологической патологии должно быть не только излечение основного заболевания, но и проведение реабилитационных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медицина климактерия. Под ред. В.П. Сметник. Ярославль, Литера; 2006.
2. Урманчеева А.Ф., Берштейн Л.М. Онкологические вопросы эстрогенной заместительной гормонотерапии. Методические рекомендации. М., 2002.

3. Wuttke W, Gorkow C., Seidlova-Wuttke D. Effects of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) on bone turnover, vaginal mucosa. *Menopause* 2006;13(2):185—96.
4. Кулаков В.И., Юренина С.В., Майчук Е.Ю. Постоварикотомический

- синдром. Методические рекомендации. М., 2003.
5. Ульрих Е.И., Михайлюк Г.И. Вопросы гормональной реабилитации молодых больных раком тела матки после радикального лечения. *Практ онкол* 2004;5(1):68—76.



УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕЙОМИОСАРКОМ МАТКИ

Л.К. Мнацаканян, В.В. Кузнецов, М.А. Чекалова, Т.И. Захарова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Одним из наиболее сложных разделов клинической онкологии является диагностика и лечение злокачественных неэпителиальных опухолей гениталий. Сведения о заболеваемости саркомами матки (СМ), как в России, так и во многих экономически развитых странах мира, основываются преимущественно на данных крупных онкологических центров. По статистике, в мире на 1 млн женского населения выявляется 8 случаев заболевания. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН ежегодно в среднем регистрируется приблизительно 16 первичных больных СМ [1]. Скудность и отсутствие специфических клинических симптомов обуславливают позднюю выявляемость лейомиосарком (ЛМС) тела матки. Вместе с тем ЛМС отличаются в большинстве своем агрессивным течением, характеризующимся быстрым ростом первичной опухоли и развитием отдаленных метастазов [2–5].

Наиболее информативными прогностическими факторами для больных ЛМС являются: глубина инвазии опухоли в миометрий, характер метастазов, возраст, радикальность операции, наличие полей некроза в опухоли, число митозов и состояние менструальной функции [1]. Кроме того, отмечена прямая зависимость между размерами первичной опухоли, глубиной инвазии опухоли в миометрий и результатами 5- и 10-летней выживаемости больных ЛМС [1]. Критическим является размер опухоли 5 см. При меньших размерах 5-летняя общая выживаемость больных ЛМС составляет $70,7 \pm 8,0\%$, 10-летняя — $58,9 \pm 9,0\%$. При размерах опухоли от 5 до 10 см эти показатели снижаются в 2 раза и составляют $37,1 \pm 7,7$ и $29,0 \pm 8,0\%$ соответственно. При подслизистом расположении опухолевого узла 5- и 10-летняя выживаемость достигает 100%. [1]. Очевиден тот факт, что достижение высоких показателей выживаемости больных ЛМС возможно благодаря не только адекватному лечению, но и своевременной уточняющей диагностике.

В связи с этим, безусловно, оправдан поиск диагностических тестов, способствующих раннему выявлению ЛМС. За последние десятилетия в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН накоплен большой клинический опыт, который позволяет выявить особенности диагностики и клинического течения ЛМС.

Материалы и методы

Материалом для настоящего исследования послужили результаты обследования 24 больных ЛМС, которые лечились и наблюдались в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1996 по 2006 г. Всем больным проведены клинические методы исследования, сбор анамнеза и физикальный осмотр, состоящий из визуального осмотра шейки матки в зеркалах и бимануального гинекологического исследования. В полном объеме обследованы внутренние гениталии, брюшная полость и забрюшинные пространства. Ультразвуковое исследование (УЗИ) у женщин осуществлялось с помощью диагностических аппаратов фирмы «Сименс» Adara и Verso Pro и Toshiba Aplio, работающих в режиме реального времени с применением конвексных датчиков частотой 3,5 МГц (трансабдоминальное исследование) и 5–8 МГц (трансвагинальное исследование).

Результаты и обсуждение

В соответствии с морфологической классификацией (LION, 2003) сарком больные распределены следующим образом: у 6 (25%) пациенток при гистологическом исследовании выявлена высокодифференцированная ЛМС, у 8 (33,3%) — умеренно дифференцированная, у 10 (41,7%) — низкодифференцированная. При гистологическом исследовании послеоперационного материала инвазия опухоли в миометрий отсутствовала у 13 (54,2%) больных, в эту группу включены также наблюдения, где ЛМС была представлена множественными узловыми образованиями без признаков инвазии. Инвазия опухоли до половины миометрия выявлена у 3 (12,5%) пациенток. Инвазия на глубину более половины миометрия установлена у 8 (33,3%) больных, в том числе в 2 наблюдениях опухоль проросла до серозы.

Средний возраст пациенток составил $51,4 \pm 1,9$ года, минимальный — 32 года, максимальный — 65 лет. 10 (41,7%) больных находились в репродуктивном, 2 (8,3%) — в перименопаузальном, 12 (50,0%) — в постменопаузальном периоде жизни. Различные гинекологические заболевания отмечены в анамнезе у 14 (58,3%) пациенток. Практически в половине наблюдений ЛМС сопутствовала миома матки ($n=11$, 45,8%), в 1 (4,2%) случае — аденомиоз. Для ЛМС

наиболее характерными симптомами оказались боли внизу живота ($n=11$, 45,8%), кровянистые выделения в постменопаузе (6; 25%), меноррагии ($n=6$, 25%) и быстрый рост матки ($n=5$, 20,8%). У каждой четвертой больной ЛМС размеры матки соответствовали 20 нед беременности и более. Пальпаторно при ЛМС выявлены неровные контуры матки ($n=18$, 75%); одинаково часто определялась как мягкая ($n=13$, 54,2%), так и плотная консистенция матки ($n=11$, 45,8%). В большинстве наблюдений ($n=15$, 62,5%) матка сохраняла подвижность, в 9 (58,3%) наблюдениях при пальпации матки отмечалась безболезненность.

В 29,2% случаев результаты отдельного диагностического выскабливания матки были информативными, т.е. установлен диагноз злокачественной опухоли, причем в 2 (8,3%) случаях диагностирована карциносаркома, в 1 (4,2%) — ЛМС, в 1 — эндометриальная стромальная саркома, в 2 — СМ и в 1 наблюдении — рак эндометрия.

В большинстве наблюдений ($n=21$, 87,5%) при УЗИ возникало подозрение на наличие СМ. У 3 пациенток при УЗ-томографии (УЗТ) были получены ложноотрицательные результаты: в 2 (8,3%) случаях диагностирована опухоль яичников, в 1 (4,2%) — карцинома эндометрия. При УЗИ помимо стандартных параметров (размеры, локализация по отношению к оболочкам, глубина инвазии и др.) выделены такие признаки УЗ-визуализации, как вид опухоли и форма новообразования. На основе вышеуказанных признаков дана подробная УЗ-характеристика и систематизированы УЗ-семиотические признаки, с помощью которых составлена эхографическая картина ЛМС.

Чаще всего для УЗ-картины ЛМС были характерны размеры опухолевых узлов > 8 см



Рис. 2. УЗ-томограмма больной ЛМС 2-й группы, выполненная трансвагинальным доступом в поперечной плоскости

(66,7%), при этом встречались наблюдения, при которых структура матки практически полностью была замещена узлами дольчатого строения. Следует отметить, что только в 1 (4,2%) случае размер опухолевого узла не достигал 3 см. Типичными для ЛМС УЗ-признаками оказались: преимущественно интерстициальное и субсерозное расположение опухолевых узлов (62,5%) по отношению к оболочкам матки; деформация полости матки опухолью (50%); снижение плотности, о чем свидетельствовало отсутствие дистальных акустических теней у подавляющего большинства больных (97,2%).

Детальное изучение УЗ-томограмм, сопоставление эхографических и морфологических данных, а также математический анализ позволили нам выделить 3 семиотических варианта ЛМС. В 1-ю группу нами включены больные ЛМС с множественными сливающимися и несливающимися узловыми образованиями ($n=12$, 50%, рис. 1), 2-ю группу составили па-



Рис. 1. УЗ-томограмма больной ЛМС 1-й группы, выполненная трансабдоминальным доступом в поперечной плоскости



Рис. 3. УЗ-томограмма больной ЛМС 3-й группы, выполненная трансабдоминальным доступом в поперечной плоскости

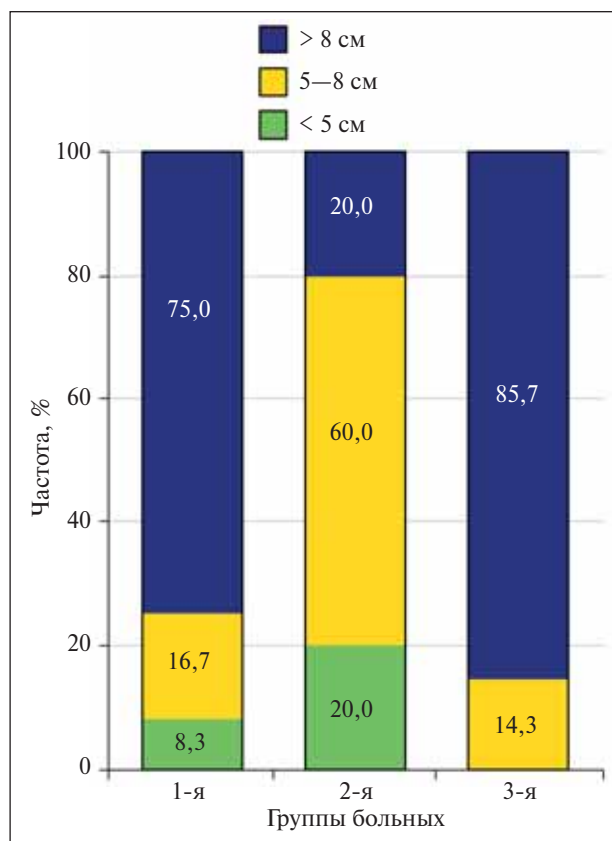


Рис. 4. Размеры опухоли в разных группах больных ЛМС (%)

пациентки с небольшими единичными, преимущественно субмукозными, опухолевыми узлами ($n=5$, 21%, рис. 2), в 3-ю группу вошли

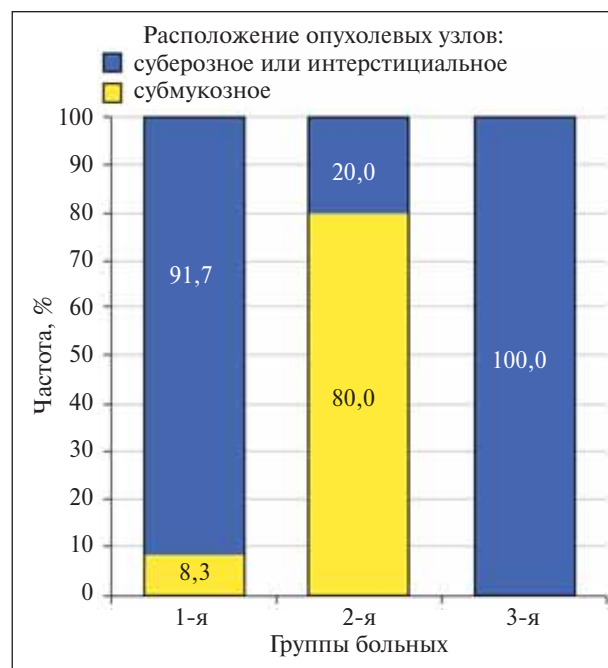


Рис. 5. Расположение опухоли в разных группах больных ЛМС (%)

больные с единичными, расположенными субсерозно, опухолевыми узлами ($n=7$, 29%, рис. 3).

В то время как для 1-й (75%) и 3-й (85,7%) групп больных типично наличие узлов опухоли размером > 8 см, то во 2-й группе (80%) преобладали опухолевые образования значительно меньших размеров (рис. 4).

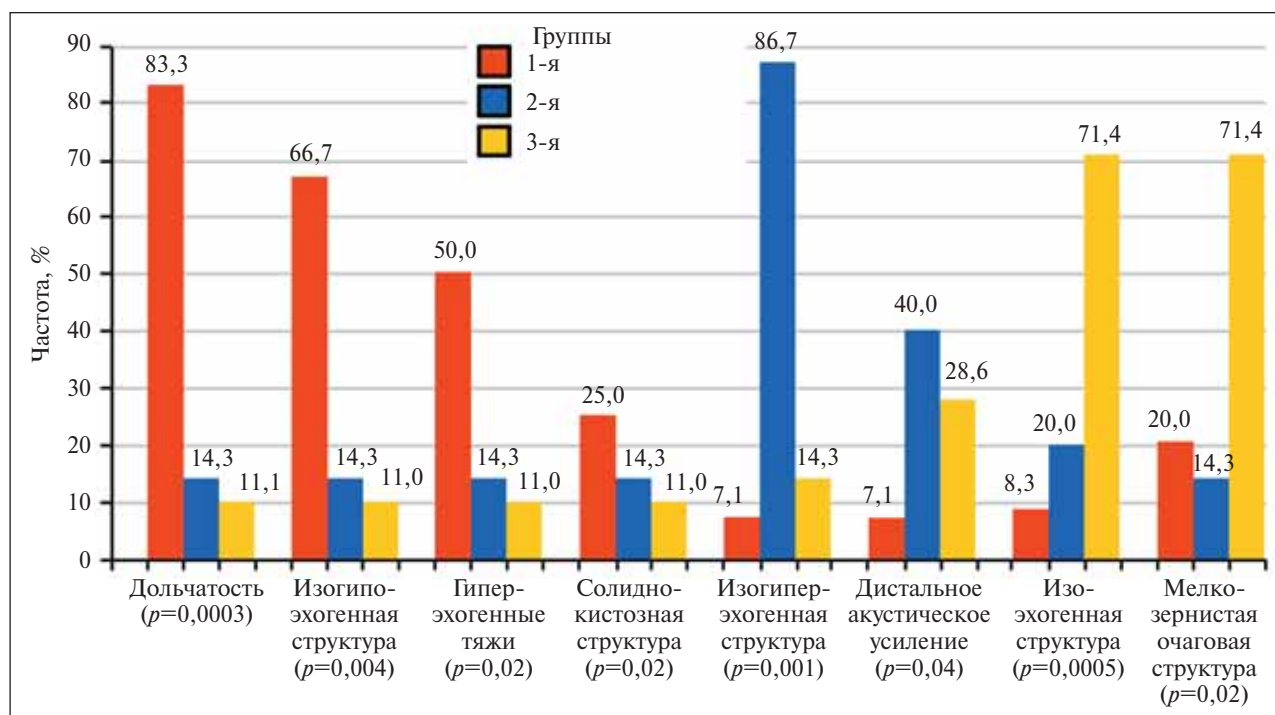


Рис. 6. УЗ-признаки в разных группах больных ЛМС (%)



Рис. 7. УЗ-томограмма больной ЛМС 1-й группы, выполненная трансабдоминальным доступом в поперечной плоскости

Для пациенток 1-й (91,7%) и 3-й (100%) групп в большей степени характерно субсерозное или интерстициальное расположение опухолевых узлов, тогда как во 2-й группе (80%) достоверно чаще встречались субмукозные узлы опухоли (рис. 5).

При 1-м семиотическом варианте достоверно чаще по сравнению со 2-м и 3-м были отмечены дольчатость (83,3%) и изогипоэхогенная структура опухолевого узла (66,7%). Для 2-го варианта ЛМС характерно наличие изогиперэхогенной структуры (87%) и дистальные акустические усиления (40%). В 3-й группе преобладали мелкозернистая очаговая (71,4%) либо изоэхогенная структура опухоли (71,4%). Данные представлены на рис. 6.

Среди особенностей УЗ-изображения ЛМС 1-й семиотической группы следует отметить воз-

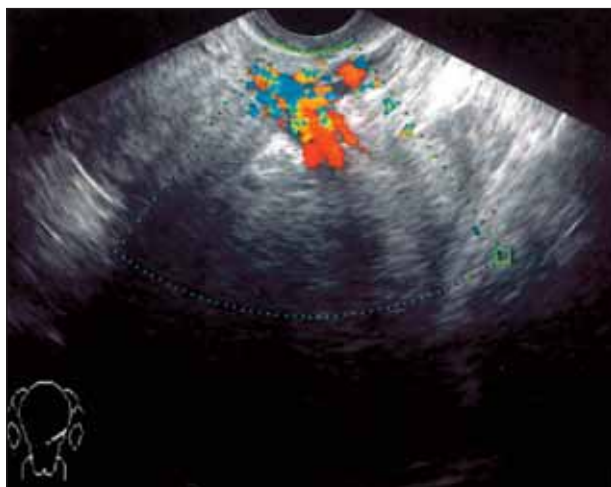


Рис. 8. УЗ-томограмма больной ЛМС 2-й группы, выполненная трансвагинальным доступом в поперечной плоскости

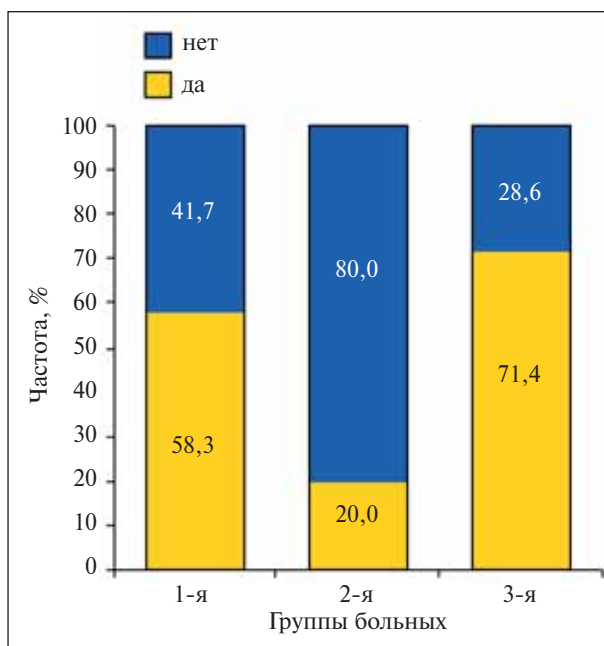


Рис. 9. Распределение больных ЛМС разных групп (%) по инвазии опухоли в миометрий

можность выявления при цветовом доплеровском картировании патологически расширенных сосудов радиальной направленности (рис. 7). УЗ-картина 2-го и 3-го вариантов ЛМС не имела особенностей при цветовой и энергетической доплерографии (рис. 8).

Как показали наблюдения, выделенные нами семиотические варианты ЛМС имеют различия не только по УЗ-признакам, но и по морфологическим и клиническим характеристикам. Отсутствие инвазии опухоли в миометрий в большинстве случаев было зафиксировано нами в 1-й (58,3%) и 3-й (71,4%) группах больных

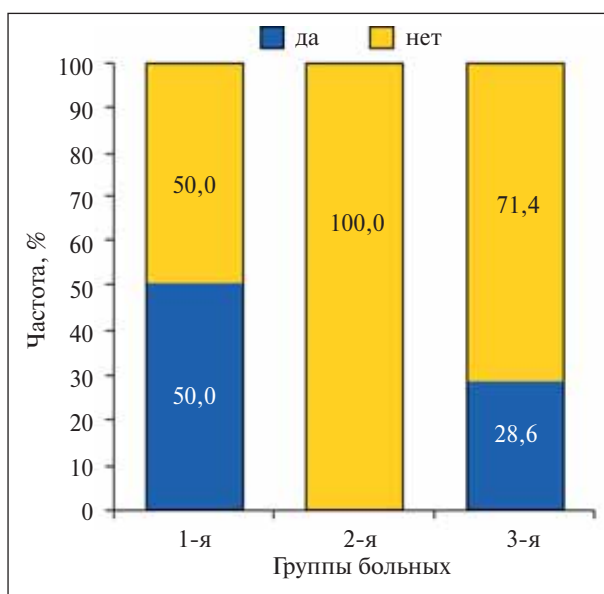


Рис. 10. Распределение больных ЛМС разных групп (%) по наличию метастазов опухоли

(рис. 9). Более благоприятное клиническое течение заболевания отмечено у больных 2-го и 3-го семиотических вариантов, где был диагностирован преимущественно локализованный процесс (рис. 10).

Дооперационная диагностика ЛМС по гистологическому исследованию соскоба из полости матки в большинстве случаев малоинформативна. Число диагностических ошибок, по данным разных авторов, составляет от 26 до 55% [1, 6—9]. Роль эхографии в диагностике ЛМС большинством исследователей оценивается сдержанно, в основном ей придается значение при оценке размеров матки [10]. До сих пор среди клиницистов распространено мнение, что только на основании данных УЗИ установить окончательный диагноз СМ не представляется возможным [11]. УЗ-картина миомы и СМ, по данным В.Н. Демидова и Б.И. Зыкина [7] и A. Kurjak и S. Kupesic [12, 13], указывает на практически полную идентичность эхографического изображения. Описаны некоторые характерные для ЛМС признаки: наличие в миоме матки зоны пониженной эхогенности без признаков акустического усиления, появление в постменопаузе кистозной дегенерации опухоли или увеличение ее размеров, отсутствие четкой границы между миометрием и опухолью. Полученные нами результаты указывают на противоположные данные: в 70,8% случаев эхография позволила диагностировать ЛМС тела матки на дооперационном этапе. При этом были разработаны и систематизированы специфические для ЛМС признаки, кроме того, удалось выделить 3 семиотических варианта УЗ-изображения ЛМС.

По нашим данным, сочетание клинических параметров, таких как возраст, жалобы пациенток на боли внизу живота, пальпаторные размеры матки, соответствующие 20 нед беременности и более, ее неровные контуры, с такими УЗ-признаками, как размеры опухолевых узлов > 8 см, преимущественно интерстициальное и субсерозное расположение опухолевых узлов по отношению к оболочкам матки, деформация полости матки опухолевым узлом, снижение плотности, отсутствие дистальных акустических теней и изогипоэхогенная структура, являются основанием для установления диагноза ЛМС.

Заключение

Учитывая скудность клинических симптомов и ограниченные возможности раздельного диагностического выскабливания матки, проведение эхографии необходимо для уточнения диагноза и получения полноценного представления о местном распространении ЛМС. Эти данные в совокупности с клиническими способствуют адекватному лечению больной. При этом проведение УЗТ на этапе дооперационной диагностики решает следующие задачи:

- 1) возможность установления клинического диагноза ЛМС;
- 2) определение размеров и структуры опухоли;
- 3) уточнение степени местного распространения опухоли и выявление метастазов;
- 4) оценка технических сложностей при выполнении радикальной операции.

Таким образом, эхография является ведущим методом диагностики ЛМС тела матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза). Дис. ... докт. мед. наук. М., 2000.
2. Larson B., Silfversward C., Nilsson B., Pettersson F. Prognostic factors in uterine leiomyosarcoma. A clinical and histopathological study of 143 cases. The Radiumhemmet series 1936-1981. *Acta Oncol* 1990;29:185—91.
3. Leibsohn S., d'Abail G., Mischell D.R. Jr., Schlaerth J.B. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:968—74.
4. Schammel D.P., Tavassoli F.A. Uterine angiosarcomas a morphologic and immunohistochemical study of four cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22(2):246—50.
5. Schwartz L.B., Diamond M.P., Schwartz P.E. Leiomyosarcomas: clinical presentation. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:180—3.
6. Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика злокачественных новообразований матки. Дис. ... докт. мед. наук. М., 1998.
7. Ashraf-Ganjoei T., Behtash N., Shariat M., Mosavi A. Low-grade endometrial stromal sarcoma of uterine corpus, a clinico-pathological and survey study in 14 cases. *World J Surg Oncol* 2006;(4):50.
8. Hendrickson M.R., Kempson R.L. The uterine corpus. In: *Diagnostic surgical pathology*. S.S. Sternberg (ed). N Y, Raven Press; 1989. p. 1591—654.
9. Major F.J., Blessing J.A. Silverberg S.G. et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. *Cancer* 1993;71:1702—170.
10. Доронин Г.Л. Ультразвуковая диагностика саркомы матки. Ультразвук диагност в акуш гинек и педиатр 1993;(1):55—9.
11. Chen C.D., Huang C.C., Wu C.C. et al. Sonographic characteristics in low-grade endometrial stromal sarcoma: a report of two cases. *J Ultrasound Med* 1995;14:165—8.
12. Демидов В.Н., Зыкин Б.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. М., Медицина; 1990.
13. Kurjak A., Kupesic S. Malignant uterine tumors. In: *Ultrasound and uterus*. R. Osmer and A.L. Kurjak (ed). NY, Partonon Publishing Group; 1995. p. 105—13.



ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ СИМУЛЬТАННЫХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания, В.Ю. Сельчук, Ю.А. Барсуков, В.С. Ананьев,
Б.П. Копнин, Т.П. Казубская, О.А. Анурова, П.З. Куталия

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

ADVISABILITY OF PERFORMING SIMULTANEOUS GYNECOLOGIC SURGICAL PROCEDURES FOR COLON CANCER

Yu.G. Panidi, K.I. Zhordania, V.Yu. Selchuk, Yu.A. Barsukov, V.S. Ananyev,

B.P. Kopnin, T.P. Kazubskaya, O.A. Anurova, P.Z. Kutaliya

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

The last decade is characterized by increased concern with problems of primary multiple neoplasm phenomena. Authors discuss various diagnostic methods used in the management of patients with multiple malignancies, in particular, in patients with colon cancer. Applicability of performing simultaneous gynecologic surgical procedures for colon cancer is evaluated.

За последнее десятилетие в онкологии возрос интерес к изучению проблем, связанных с феноменом первичной множественности опухолей (ПМО). Под ПМО понимают независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные, а также мультицентрически один орган.

Диагностика первично-множественных злокачественных новообразований являлась предметом активных дискуссий в литературе на протяжении всей истории изучения этой патологии. Определить, в каких случаях имеется первичная множественность, а в каких — метастазы, порой бывает очень сложно. Практически каждое наблюдение первично-множественного рака сопровождается повышенным вниманием к обоснованию диагноза и дифференциальной диагностике первичной опухоли и метастазов на клиническом, морфологическом, а в последние годы — и молекулярном уровнях. Клинический диагноз первично-множественных злокачественных опухолей без гистологического подтверждения всегда является только предположительным.

Вместе с тем результаты стандартного морфологического исследования не всегда позволяют дифференцировать первично-множественный процесс от метастатического поражения. Чаще всего подобные диагностические ошибки наблюдаются при выявлении вторых опухолей в яичниках, поскольку яичник в силу своих анатомо-топографических особенностей (расположение в малом тазу, обилие кровеносных и лимфатических сосудов, связывающих его прямым путем и посредством обширных анастомозов с регионарными лимфатическими узлами, сосед-

ними и отдаленными органами) является органом, наиболее часто поражаемым метастазами других злокачественных опухолей. Неправильная трактовка диагноза приводит к неадекватному лечению и ухудшает его результаты. В ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в этих целях применяют комплексный подход, который включает в себя целый ряд клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования.

На наш взгляд наиболее интересным и актуальным на сегодняшний день остается вопрос дифференциальной диагностики синхронных и метакронных злокачественных муцинозных опухолей толстой кишки и яичников. Принимая во внимание однотипное морфологическое строение новообразований, очень часто одних только гистологических критериев бывает недостаточно в прояснении клинической ситуации первично-множественного или метастатического поражения [1, 2]. За последние 15 лет в нашей клинике синхронные и метакронные муцинозные злокачественные опухоли в толстой кишке и яичниках были выявлены у 49 больных. У 37 (75,51%) из них первоначально морфологически был подтвержден диагноз рак толстой кишки (РТК) с метастазами в яичниках, а в 12 (24,49%) наблюдениях после планового гистологического исследования был диагностирован первично-множественный синхронный или метакронный рак яичников и РТК. В нашем исследовании для дифференциальной диагностики мы применили иммуногистохимический метод. Эта диагностика основывается на биологических особенностях опухолевого роста, к которым относится сохранение экспрессии функционирующих генов в условиях злокаче-

венной трансформации клетки. Это проявляется в сходстве фенотипа опухолевых клеток и их нормальных аналогов: эпителиальные и мезенхимальные опухоли имеют соответствующие наборы иммуногистохимических признаков, а также характерную ультраструктуру.

Объектом исследования был операционный материал опухолей яичников. В работе использовали антитела к цитокератину-7 (разведение 1:100; Novocastra, Великобритания) и цитокератину-20 (1:50; Novocastra). Цитокератины — основные маркеры эпителиальных клеток. Набор экспрессируемых цитокератинов отражает не только клеточный тип, но и степень дифференцировки. Способность экспрессировать определенный спектр цитокератинов, характерный для данной ткани, сохраняется и у исходящей из нее опухоли. Так, муцинозная аденокарцинома яичников экспрессирует цитокератины простого эпителия (в том числе цитокератин-7), а колоректальный рак (КРР) — специфический набор цитокератинов, характерный для кишечного эпителия (в том числе цитокератин-20, но не цитокератин-7) [3].

В плазматической мембране и цитоплазме большинства клеток опухолей яичников экспрессия цитокератина-20 была выявлена во всех 49 (100%) исследуемых случаях. Напротив, практически полностью отсутствовала иммунореактивность цитокератина-7 (рис. 1).

Таким образом, полученные нами результаты опровергают первоначальный диагноз ПМО

у 12 исследуемых больных и наводят на мысль о том, что подобные случаи в клинической практике встречаются крайне редко, т.е. при наличии муцинозных опухолей толстой кишки в анамнезе муцинозные новообразования яичников носят преимущественно метастатический характер.

К тому же у 12,25% больных РТК наряду с поражением яичников отмечались метастазы в миометрии. При этом следует подчеркнуть, что матка была удалена и морфологически исследована только в 36,7% наблюдений [4]. Поэтому, учитывая высокий процент поражения метастазами яичников (17%) и даже миометрия, женщинам, страдающим РТК, в пре- и менопаузе целесообразно производить симультантную операцию: экстирпацию матки с придатками [4]. Вопрос о большом сальнике решается исходя из конкретной ситуации.

Мысль о целесообразности симультантных операций при РТК у женщин возникает и в случаях так называемого наследственного неполипозного КРР, известного также как синдром Линча II. Этот синдром ассоциируется с развитием в молодом возрасте опухолей толстой кишки и/или злокачественных опухолей эндометрия и яичников и характеризуется высокой частотой проявления первично-множественных злокачественных новообразований как толстой кишки, так и внекишечных локализаций (преимущественно женских половых органов).

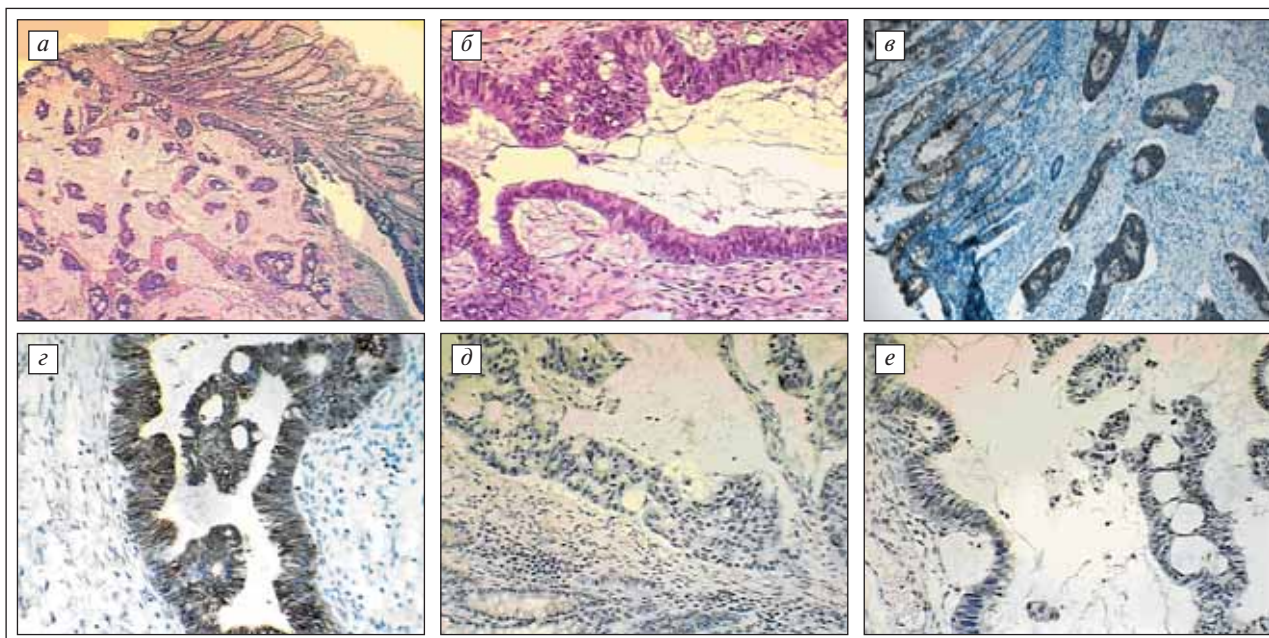


Рис. 1. Муцинозные злокачественные опухоли толстой кишки и яичника: а — муцинозная аденокарцинома толстой кишки. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$; б — метастаз муцинозной аденокарциномы толстой кишки в яичнике. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$; в — выраженная экспрессия цитокератина-20 в неизмененных клетках и клетках опухоли толстой кишки, $\times 100$; г — выраженная экспрессия цитокератина-20 в клетках опухоли яичника, $\times 200$; д — отсутствие экспрессии цитокератина-7 в клетках опухоли толстой кишки, $\times 200$; е — отсутствие экспрессии цитокератина-7 в клетках опухоли яичника, $\times 200$

Однако более объективными критериями для формирования групп повышенного риска развития злокачественных новообразований толстой кишки (как солитарных, так и первично-множественных) является ДНК-диагностика их наследственных форм.

Риск развития новообразований значительно повышается при врожденных дефектах системы репарации неспаренных оснований (mismatch repair), исправляющей главным образом ошибки репликации ДНК и неточности репарации двуниевых разрывов. В результате таких ошибок и потери комплементарности нитей ДНК возникают петли, которые распознаются комплексами белков MSH2/MSH6 или MSH2/MSH3 (они отличаются по способности узнавать разные типы петель, образующиеся при замене оснований, инсерциях и делециях). Эти комплексы рекрутируют к местам с нарушенной структурой ДНК комплексы белков MLH1/PMS2 или MLH1/MLH3, которые в свою очередь привлекают экзо- и эндонуклеазы, осуществляющие эксцизию аномального фрагмента ДНК, а также факторы репликации (PCNA, ДНК-полимеразы), обеспечивающие застройку бреши и восстановление нормальной структуры ДНК [5].

Врожденные гетерозиготные мутации по меньшей мере 4 из компонентов этой системы — MSH2, MLH1, MSH6 и PMS2 — вызывают синдром Линча, который ассоциирован, как это уже было отмечено раньше, с возникновением злокачественных опухолей в толстой кишке, а также эндометрии и яичниках [6]. Возникновение опухолей преимущественно в кишечнике, вероятно, связано с высочайшим пролиферативным потенциалом клеток на дне кишечных крипт, что, соответственно, приводит и к более частому появлению ошибок репликации, которые должны исправляться именно системами репарации неспаренных оснований. Естественно, что бурно размножающиеся полустволовые (амплифицирующие) клетки кишечного эпителия накапливают необходимый для развития опухолей набор мутаций быстрее, чем медленно размножающиеся клетки.

Возникновение опухолей при дисфункции MSH2, MLH1, MSH3 или PMS2 связано, очевидно, с повышенной вероятностью появления мутаций в протоонкогенах и опухолевых супрессорах. Действительно,

при мутациях гена *MSH2* или *MLH1* частота точечных мутаций во всех локусах увеличивается на 1—2 порядка, а в наследственных КРР, как правило, обнаруживаются точечные мутации в генах *b*-катенина, *APC*, *TbR-II*, *Smad2*, *Smad4* и т.д., которые, по-видимому, и являются причиной развития новообразований. Маркером инактивации любого из генов репарации неспаренных оснований является легко выявляемая нестабильность микросателлитных последовательностей ДНК. Нарушения функции генов *MSH2*, *MLH1*, *MSH3*, *MSH6* и *PMS2*, приводящие к нестабильности микросателлитов, характерны и для некоторых форм спорадических (ненаследственных) опухолей: они обнаруживаются в 13—15% опухолей толстой кишки, рака желудка и эндометрия, но значительно реже (<2%) — в других новообразованиях [7].

Необходимо отметить, что при наличии мутаций хотя бы одного из генов системы репарации (*MSH2*, *MLH1*, *MSH3* или *PMS2*) риск развития в течение жизни РТК у женщин составляет около 85%, рака эндометрия — около 30% и рака яичников — около 10% [6]. Это еще раз подчеркивает необходимость проведения у больных РТК симулантной операции — экстирпации матки с придатками.

Выявление подобных мутаций у больных используется для оценки риска развития рака указанных локализаций у их ближайших родственников, что позволяет подтвердить генетический диагноз и идентифицировать носителей мутаций. Ярким примером этому может служить родословная больной Н. [III (3)], представленная на рис. 2. У женщины в 32-летнем возрасте был обнаружен

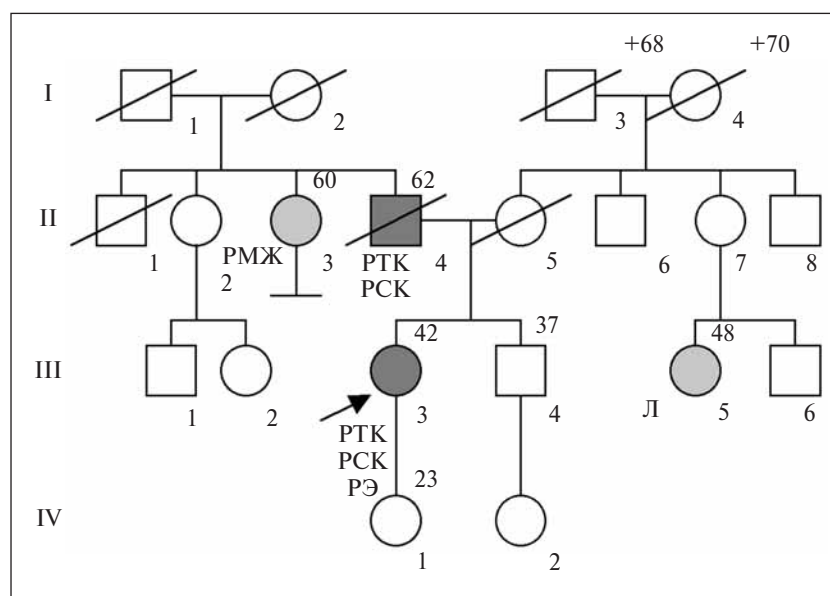


Рис. 2. Родословная больной Н., 42 лет. РМЖ — рак молочной железы; РСК — рак сигмовидной кишки; РЭ — рак эндометрия

рак поперечно-ободочной кишки, а в 40 лет — синхронный рак тела матки и рак сигмовидной кишки. Ее отец [II (4)] в 49 лет оперирован по поводу синхронного рака поперечно-ободочной и слепой кишки, у сестры отца [II (3)] в 57 лет обнаружен рак молочной железы. У больной и ее дочери [IV (4)] проведено ДНК-тестирование в лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра РАМН. При исследовании ДНК выявлена мутация в 1-м экзоне гена *MLH1-67delG* у больной и у ее 23-летней дочери, которая была включена в группу риска.

Своевременная идентификация подобных генетических нарушений чрезвычайно важна. Их обнаружение позволяет разрабатывать наиболее эффективную стратегию для лечения уже протекающего заболевания и осуществлять профилактику других злокачественных новообразований. В частности, в зарубежных клиниках разработана целая программа профилактических мероприятий (в том числе и проведение профилактических операций у практически здоровых носительниц мутаций), что позволило значительно снизить заболеваемость [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Cury M., Forones N.M. Multiple primary neoplasms in colorectal cancer patients *Arq Gastroenterol* 2000;37(2):89—92.
2. Fante R., Roncucci L, Di Gregorio C. et al. Frequency and clinical features of multiple tumors of the large bowel in the general population and in patients with hereditary colorectal carcinoma. *Cancer* 1996;77(10):2012—21.
3. Berezowski K., Stastny J.F., Komstein M.J. Cytokeratins 7 and 20 and carcinoembryonic antigen in ovarian and colonic carcinoma. *Mod Pathol* 1996;9:426—9.
4. Паяниди Ю.Г. Метастатические опухоли яичника. Дис. ... канд. мед. наук. М., РОНПЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; 2001.
5. Kunkel T., Erie D. DNA Mismatch Repair. *Annu Rev Biochem* 2005;74:681—710.
6. Vasen H., Moslein G., Alonso A. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007;44:353—62.
7. Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:335—45.
8. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L. et al. Prevention and observation of surgical and points study group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616—22.

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



СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ САРКОМ ВУЛЬВЫ

Е.В. Коржевская, В.В. Кузнецов
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

CONTEMPORARY PATHOGENETIC APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT FOR SARCOMAS OF VULVA

Ye.V. Korzhevskaya, V.V. Kuznetsov

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

Etiology, clinical and morphologic particularities of various types of sarcomas of vulva is reviewed, their clinical classification and histopathologic grading are discussed and up-to-date pathogenetic approaches to diagnosis and treatment for sarcomas of vulva are described.

Термин «саркомы» женских половых органов является собирательным и объединяет несколько больших групп опухолей мезенхимального, нейроэктодермального и дизэмбриогенетического происхождения. Большая часть сарком женских гениталий локализуется в матке и только около 10% [1] составляют саркомы яичников, шейки матки, маточной трубы, влагалища и вульвы.

Заболеваемость

Саркомы вульвы относятся к числу достаточно редких опухолей. На их долю приходится 1—2% общего числа злокачественных опухолей вульвы [2]. Эти опухоли возникают у женщин любого возрастного периода, начиная с младенчества (рабдомиосаркомы) и заканчивая глубокой менопаузой.

Этиология

Этиология гинекологических сарком пока не установлена. Вирусная природа опухоли показана на животных. Е. Mastac и соавт. [3] вызывали саркому матки у кроликов путем инокуляции нуклеиновых кислот, экстрагированных из клеточной культуры, инфицированной HSV-2. Описаны некоторые мягкотканые негинекологические саркомы, возникшие после длительного воздействия химических канцерогенов (винил хлорид, мышьяк и асбест). Обращает на себя внимание тот факт, что все женские гениталии содержат значительное количество мезенхимальной ткани по отношению к эпителиальной — 95:5. При этом менее 5% опухолей гениталий — мезенхимальные, а 95% — эпителиальные. Можно предположить, что это связано с высокой активностью и цикличностью эпителиальных клеток, подвергающихся в большей степени гормональным воздействиям, чем мышечные клетки, а также влиянию внешних раздражителей, таких как бактериальная и вирусная инфекции, сексуальная активность и пр. [4].

По новой гистологической классификации опухолей WHO (Lyon, 2003) саркомы вульвы входят в общий раздел под названием «Мягкотканые опухоли» и подраздел «Злокачественные мягкот-

каные опухоли». Злокачественные опухоли мягких тканей, которые возникают в области вульвы из ее тканевых элементов, подразделяются на следующие гистологические типы:

- ботриоидная саркома;
- лейомиосаркома (ЛМС);
- эпителиоидная саркома;
- альвеолярная саркома мягких тканей;
- липосаркома;
- дерматофибросаркома взрывающаяся.

Клинико-морфологические особенности

Сигналами тревоги, при наличии которых должно быть высказано подозрение на саркому мягких тканей, являются:

- наличие постепенно увеличивающегося опухолевого образования;
- ограничение подвижности имеющейся опухоли (один из наиболее характерных и важных для диагностики симптомов);
- появление опухоли, исходящей из глубоких слоев мягких тканей; кожа обычно не изменена, но по сравнению со здоровой стороной над опухолью имеется местное повышение температуры, а при массивных быстро растущих и достигающих поверхности образованиях появляется сеть расширенных подкожных вен, отмечаются цианотичная окраска и инфильтрация и/или изъязвление кожи.

Ботриоидная саркома, или эмбриональная рабдомиосаркома вульвы в основном встречается у девочек младше 10 лет, однако ее возрастной диапазон достаточно широк: от 6 до 64 лет. Описаны несколько наблюдений у беременных женщин.

Чаще всего встречается ЛМС вульвы, которая гистологически дифференцируется как гладкомышечная ткань. Возраст больных варьирует в широких пределах, нет «любимой» локализации. Клиническое течение непредсказуемо, прогноз зависит от глубины локализации. При поражении кожи ЛМС растет в виде единичного узла, болезненного

при пальпации и склонного к изъязвлению. Истинной капсулы саркомы мягких тканей не имеют, однако в процессе роста новообразование сдавливает окружающие ткани, последние уплотняются, образуя так называемую ложную капсулу. Границы новообразования при наличии выраженной ложной капсулы четкие. При более глубоком поражении мягких тканей контуры опухоли нечеткие, ЛМС развивается бессимптомно и метастазирует гематогенным путем. Больные погибают от метастазов в легкие. Гистологически в большинстве наблюдений — это высокодифференцированные опухоли с некрозами, участками инфильтрации окружающих тканей, митотический индекс составляет > 10 митозов в 10 полях зрения под большим увеличением микроскопа. Прогрессирование проявляется рецидивом или метастазированием опухоли в забрюшинные лимфатические узлы (ЛУ). Проанализировав 32 случая ЛМС вульвы, F.A. Tavassoli и H.J. Norris [5] пришли к выводу, что риск прогрессирования высок при опухолях диаметром > 5 см, в случае выраженного инфильтративного роста и при наличии 5 и более митозов в 10 полях зрения при большом увеличении.

Для ЛМС, как и для ряда других сарком вульвы, нехарактерно лимфогенное метастазирование, поэтому лечение сводится к широкому иссечению опухоли. Однако при диагностировании низкодифференцированной ЛМС вульвы должна проводиться вульвэктомия с двусторонней паховой лимфаденэктомией, хотя метастазы в ЛУ определяются редко. У больных, подвергшихся недостаточно широкому иссечению опухоли вульвы, повышается риск возникновения локального рецидива, поэтому они должны находиться под очень пристальным наблюдением.

Hauss и соавт. (1998) наблюдали 9 больных ЛМС вульвы в возрасте от 1 года до 19 лет. Всем им ошибочно ставили диагноз «бартолинит». Пациенткам была проведена химиотерапия (ХТ) с включением дакарбина, циклофосфана, доксорубина в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) или без нее. До и после ХТ выполнялось хирургическое вмешательство в объеме широкого иссечения опухоли с или без пахово-бедренной лимфаденэктомии. Безрецидивный период у 7 из 9 больных составил 4 года, у 1 — 5 лет. Еще одна больная жива с признаками прогрессирования заболевания.

Приведем примеры из нашего наблюдения 2 больных ЛМС вульвы III стадии (размер опухоли в наибольшем диаметре 7 см). У одной 17-летней больной опухоль располагалась на коже большой половой губы в виде «фиброза», в ложной капсуле, без инвазии слизистой. Ей выполнено иссечение опухоли. Больная жива и наблюдается без признаков заболевания в течение 12 мес. У второй пациентки 41 года опухоль в виде узла располагалась на

промежности, занимая все пространство от входа во влагалище до наружного сфинктера прямой кишки. Произведено иссечение опухоли, через 2 года развился локальный рецидив заболевания. Больной проведено хирургическое лечение. Еще через год развился повторный рецидив ЛМС вульвы. После удаления опухоли пациентка получала ЛТ (СОД 32 Гр). Спустя 4 мес выявлен третий рецидив, после удаления рецидивной опухоли проведена внутритканевая ЛТ (СОД 35 Гр). Через 7 лет больной по поводу выпадения матки и полипоза эндометрия выполнена операция в объеме экстирпации матки с придатками, через 2 мес после которой обнаружены метастазы ЛМС вульвы во влагалище и солитарный метастаз в легком. Произведена лобэктомия и назначена ЛТ на область опухолевых очагов во влагалище. Ремиссия продолжалась 4 года, затем были выявлены множественные метастазы в легких, в течение года проводилось симптоматическое лечение. Общая продолжительность жизни больной составила 15 лет, безрецидивный период — 24 мес.

Эпителиоидная саркома вульвы, или злокачественная рабдоидная опухоль зрелого типа гистологически и иммунологически сходна с эпителиоидной саркомой, поражающей мягкие ткани конечностей. Ulbright и соавт. описали два собственных наблюдения и проанализировали 3 случая этой опухоли, описанные в литературе [6]. Они отметили, что при эпителиоидной саркоме вульвы часто ставится диагноз кисты большой железы преддверия. По их мнению, эпителиоидная саркома вульвы отличается более злокачественным течением, чем та же опухоль конечностей.

Многочисленные рецидивы эпителиоидной саркомы вульвы и высокая вероятность метастазирования определяют клиническую тактику ведения таких больных. Ранняя диагностика и своевременное лечение (на ранних этапах обычно достаточно широкого иссечения опухоли) — вот возможные пути улучшения результатов лечения данной категории больных.

Липосаркома вульвы — злокачественная опухоль мягких тканей, возникающая обычно в межмышечных межфасциальных пространствах, а затем прорастающая в подкожную жировую ткань. Изолированное поражение подкожной клетчатки встречается редко. Низкодифференцированные липосаркомы обычно метастазируют в легкие и печень.

Выбухающая дерматофибросаркома вульвы — тоже достаточно редкое заболевание: в литературе описано всего 10 наблюдений. Гистологически верифицируется как высокодифференцированная злокачественная опухоль, происходящая из дермы. Однако часто это рецидивирующее заболевание, схожее с саркомой кожи туловища низкой



степени дифференцировки. Сначала появляется очень плотный подкожный узел, позднее увеличивающийся в размерах, образующий бугристое красно-фиолетовое выпячивание, из-за которого опухоль получила название «выбухающая». Выполняют широкое иссечение опухоли. Эффективность лечения выше при использовании метода Моса — интраоперационной микроскопии замороженных горизонтальных срезов для определения объема операции.

В дифференциальной диагностике сарком важную роль играют иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, определяющее белок мышечной дифференцировки (актин, миоглобин и десмин), и электронная микроскопия, выявляющая микрофиламенты и цитоплазматические рецепторы. С недавних пор для определения прогноза и планирования лечения активно исследуется ИГХ-профиль, а также изучается экспрессия белков p53, Ki-67, S-100, RE, RP и целого ряда других, так называемых молекулярно-биологических маркеров. В последние годы, в первую очередь с помощью **ИГХ и цитогенетики**, было установлено, что опухолевые клетки часто сохраняют органо-, ткане- и цитоспецифические особенности исходной для данного новообразования ткани [7]. Это проявляется в сходстве фенотипа опухолевых клеток и их нормальных аналогов. Так, эпителиальные, мышечные, сосудистые и другие опухоли имеют соответствующие наборы ультраструктурных и ИГХ-признаков. Выявление этих признаков активно применяется в дифференциальной диагностике гладкомышечных опухолей с другими новообразованиями, как неэпителиальной, так и эпителиальной природы. Значительное число белков, обнаруженных в опухолях с помощью ИГХ, кодируется отдельными функциональными генами, экспрессия которых подчиняется определенным правилам (например, промотор гена виментина активен в тканях, происходящих из мезенхимы, промотор десминового гена — в мышцах и т.д.). Именно эти особенности фенотипа опухолевых клеток явились теоретическим обоснованием для практического использования электронной микроскопии и ИГХ в дифференциальной диагностике новообразований различного гистогенеза. Грамотная ИГХ-диагностика требует большого комплекса специальных знаний в методическом и особенно фактическом плане [4]. ИГХ — достаточно простой и воспроизводимый метод, который может быть применен на свежем, замороженном или архивном материале.

Диагностика

Раннее диагностирование имеет большое значение для прогноза. При обнаружении опухоли мягких тканей не следует использовать метод динамического наблюдения. Часто возникают

ошибки при постановке диагноза, срок его установления нередко откладывают на 6—12 мес. Необходимо выполнение биопсии или удаление опухоли. Саркомы мягких тканей имеют склонность к рецидивированию после операции, особенно при размере > 5 см и низкой дифференцировке опухоли. Отдаленные метастазы появляются в легких, реже в других органах. Метастазы в регионарные ЛУ диагностируют только у 5—20% больных. Для установления степени распространения опухолевого процесса применяется комплекс первичного стандартного обследования онкогинекологических больных.

Стадирование

Существует несколько систем стадирования сарком мягких тканей. Для всех них главным прогностическим признаком является местное распространение опухоли, т.е. ее размер и связь с соседними тканями. Распространена международная система стадирования TNM. Необходимо также определять степень злокачественности опухоли. На протяжении многих лет злокачественными считались опухоли, имеющие > 10 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа. В настоящее время степень злокачественности саркомы оценивается по совокупности таких морфологических параметров, как степень дифференцировки, митотическая активность, клеточный полиморфизм и наличие некрозов.

Американский противораковый союз (AJCC) стадирует саркомы мягких тканей в соответствии с 4 критериями: размером опухоли (Т), состоянием регионарных ЛУ (N), степенью дифференцировки (G) и наличием/отсутствием отдаленных метастазов (M) (TNM) [8].

Клиническая классификация TNM и гистопатологическая дифференцировка

Первичная опухоль (Т)

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 — первичная опухоль не определяется.

T1 — опухоль < 5 см в наибольшем измерении:

— T1a — поверхностно расположенная опухоль;

— T1b — глубоко расположенная опухоль.

T2 — опухоль > 5 см в наибольшем измерении:

— T2a — поверхностно расположенная опухоль;

— T2b — глубоко расположенная опухоль.

Регионарные ЛУ (N)

Nx — регионарные ЛУ не могут быть оценены.

N0 — нет признаков поражения регионарных ЛУ.

N1 — регионарные ЛУ поражены метастазами.

Отдаленные метастазы (M)

Mx — отдаленные метастазы не могут быть оценены.



M0 — нет признаков наличия отдаленных метастазов.

M1 — имеются отдаленные метастазы.

Гистопатологическая дифференцировка (G)

Gx — степень дифференцировки не может быть установлена.

G₁ — высокая степень дифференцировки.

G₂ — средняя степень дифференцировки.

G₃₋₄ — низкая степень дифференцировки и недифференцированные опухоли.

Группировка по стадиям

Стадия IA

Опухоль стадии IA определяется как высоко- и среднедифференцированная, небольшая, поверхностная или глубоко расположенная:

- G₁, T1aN0M0;
- G₁, T1bN0M0;
- G₂, T1aN0M0;
- G₂, T1bN0M0.

Стадия IB

Опухоль стадии IB — средней степени дифференцировки, большая, поверхностная или глубоко расположенная:

- G₂, T2aN0M0;
- G₂, T2bN0M0.

Стадия IIA

Опухоль стадии IIA определяется как низкодифференцированная или недифференцированная, большая, поверхностная или глубоко расположенная:

- G₃, T1aN0M0;
- G₃, T1bN0M0;
- G₄, T1aN0M0;
- G₄, T1bN0M0.

Стадия IIB

Опухоль стадии IIB — низкодифференцированная или недифференцированная, небольшая, поверхностно расположенная:

- G₃, T2aN0M0;
- G₃, T2bN0M0;
- G₄, T2aN0M0;
- G₄, T2bN0M0.

Стадия III

Опухоль стадии III — низкодифференцированная или недифференцированная, большая, глубоко расположенная:

- G₃, T2bN0M0;
- G₄, T2bN0M0.

Стадия IV

Опухоль стадии IV устанавливается при наличии отдаленных метастазов:

- любая G, любая T, N1, M0;
- любая G, любая T, любая N, M1

Лечение

Комплекс лечебных мероприятий при саркомах вульвы зависит в первую очередь от гистологического типа опухоли и стадии процесса. Мето-

дом выбора лечения всех сарком вульвы обязательно должны быть хирургическое вмешательство (по возможности радикальное) и проведение ЛТ в высоких дозах (СОД 45–55 Гр), а в ряде случаев показано применение ХТ.

Саркомы мягких тканей обычно растут вдоль фасциальных футляров, сдавливая окружающие ткани. В результате образуется ложная капсула, придающая саркоме обманчивый вид отграниченного образования. На самом деле вылушивание и экономное иссечение таких опухолей в 50–90% наблюдений приводит к возникновению рецидивов. В связи с этим при отсутствии метастазов проводят широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей, включая место выполнения биопсии.

Лечение по стадиям

Широкое иссечение опухоли с отступом не менее 2 см от ее краев считается методом выбора при I стадии заболевания. В случаях, когда осуществить такое иссечение невозможно, целесообразно назначение ЛТ.

Саркома II и III стадии обладает более высокой потенцией к метастазированию. И все же широкое иссечение в сочетании с пред- или послеоперационной ЛТ является методом выбора. Лечение можно дополнить проведением предоперационной ХТ. При невозможности выполнения широкого иссечения целесообразно назначение ЛТ, однако высока вероятность проявления локального рецидива.

Опухоли IVB стадии при наличии метастазов только в легкие в некоторых случаях могут быть излечены с помощью агрессивной терапии очага поражения и удаления легочных метастазов, даже при наличии билатерального поражения. Разработаны также режимы комбинированной ХТ, включающей доксорубин, ифосфамид, месну, циклофосфан, винкристин, адриамицин, дакарбазин [9, 10]. Однако ни одна схема не продемонстрировала особых преимуществ перед моно-ХТ доксорубином.

Проведение высокодозной ХТ с трансплантацией стволовых клеток крови или костного мозга при IV стадии прогноза не улучшает.

Лечение рецидивов и метастазов

При мягкотканых саркомах часто возникают местные рецидивы, что связывают с тем, что имеющаяся ложная капсула и прилежащие к саркоме мягкие ткани могут содержать опухолевые сателлиты. После локального иссечения количество местных рецидивов, по данным К. Enneking, достигает 93%, при широком иссечении — 49%, при повторном широком иссечении — 73%, при радикальной резекции — 20%.

При наличии метастазов прогноз в целом неблагоприятный. Однако если существует возмож-



ность их иссечь, это необходимо сделать, так как, по данным К. Enneking, у 27% больных повторное иссечение метастазов дает хорошие результаты.

Цель лечения состоит в достижении полной ремиссии с помощью ХТ и хирургического вмешательства, так как почти 20% больных, у которых удается достичь ремиссии, живут 5 лет и более.

Обобщая данные литературы по проблеме сарком вульвы, следует подчеркнуть, что за последнее 10-летие сделаны значительные шаги в исследовании патогенетических особенностей поведения данных опухолей, однако многие вопросы до сих пор остаются не изученными и требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Horn L.C., Fischer U., Reuter S. et al. Leiomyosarkome und leiomyome der scheide. Zentralblatt Gynakologie 1998;120:38—41.
2. Bodurka D.C., Gershenson D.M. Sarcomas of the reproductiv tract. In: Atlas of Clinical Oncology: Soft tissue sarcomas. Hamilton, Ontario. BC Decker; 2002. p. 213—27.
3. Mastac E. et al. Uterine leiomyosarcoma in the rabbit following in situ inoculation of nucleic acid extract from cell cultures infected with type 2 (MSV-2). Virology 1975;26:149—50.
4. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза): Дис. ... докт. мед. наук. М.; 2003. с. 17—8.
5. Tavassoli F.A., Norris H.J. Smooth muscle tumors of the vulva. Obstet Gynecol 1979;53:218—25.
6. Хэкер Н. Злокачественные опухоли вульвы. В кн.: Гинекология по Эмилу Новаку. Под ред. Дж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. М., Практика; 2002. с.793—6.
7. Райхлин Н.Т., Петров С.В. Способность опухолевых клеток к специфической дифференцировке как основа для иммуногистохимической диагностики опухолей человека. Вестн Онкол 1998;(3):3—10.
8. Soft tissue sarcoma. In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. NY, Springer; 2002. p. 193—7.
9. Antman K., Crowley J., Balcerzak S.P. et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. J Clin Oncol 1993;11(7):1276—85.
10. Van Geel A.N., Pastorino U., Jauch K.W. et al. Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. Cancer 1996;77(4):675—82.

ПЯТИЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ II СТАДИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ОПУХОЛИ

Е.А. Мустафина, В.В. Баринов, М.А. Шабанов,
Л.И. Бокина, В.П. Козаченко, В.И. Пескова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

5-YEAR SURVIVAL OF PATIENTS WITH STAGE II UTERINE CANCER DEPENDING ON MORPHOLOGIC FEATURES OF TUMOR

Ye.A. Mustafina, V.V. Barinov, M.A. Shabanov, L.I. Bokina, V.P. Kozachenko, V.I. Peskova

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

Retrospective data of treatment results of 109 patients with rarely observed stage II uterine cancer, admitted to N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center from 1980 to 2000 is analyzed. Correlation of overall 5-year survival rates of stage IIA and IIB uterine cancer patients with a number of tumor morphologic features is studied. The influence of some non-elucidated morphologic features of stage IIA and IIB uterine cancer such as the degree of cellular anaplasia, the depth of tumor invasion into the uterine neck, lympho-vascular invasion into the myometrium and uterine neck, microscopic vessels density in the area of the most extensive invasion, the presence of necrotic areas in the tumor tissue on long-term treatment results are analyzed.

Введение

В соответствии с системой стадирования FIGO, принятой в 1988 г., рак тела матки (РТМ) стадии II определяется на основании морфологических данных о распространении опухоли на шейку матки (ШМ) и подразделяется на IIA (поражение только эндоцервикальных желез) и IIB (вовлечение опухолью стромы шейки матки — СШМ) стадии [1], а по системе TNM (2003) — на T2AN0M0 и T2BN0M0 стадии соответственно.

В настоящее время существует сравнительно ограниченное число публикаций о больных с морфохирургической II стадией РТМ. Это связано с относительно редкой частотой выявления пациентов на данной стадии заболевания. По сведениям разных авторов, рак эндометрия с поражением ШМ составляет от 6,1 до 16,8% всех случаев неоплазии эндометрия [2—8].

По данным литературы, результаты 5-летней выживаемости при РТМ II стадии колеблются от

47 до 93%, и этот показатель не имеет достаточной тенденции к улучшению [2, 3, 9—20].

Однако за последние годы в нескольких работах [13, 15—17, 19] отмечены высокие показатели результатов лечения, что, возможно, объясняется строгим отбором больных в группы. В этих исследованиях участвовали пациентки, прошедшие первичное хирургическое стадирование (расширенная экстирпация матки с придатками и цитологическое исследование смывов из брюшной полости), что исключает неточности в определении распространенности опухолевого процесса, присущие клиническому стадированию, существовавшему до 1988 г.

Согласно данным литературы, показатели выживаемости при II стадии РТМ варьируют и существует относительно устоявшееся утверждение о более благоприятном течении заболевания при поражении только слизистой цервикального канала, т.е. при ПА стадии [18, 21, 22]. Так, 5-летняя выживаемость при ПА стадии составляет 68—95%, а при ПВ стадии 47—70% [10, 13—15, 17, 18, 22—24].

Несмотря на увеличивающееся число публикаций, посвященных этой проблеме и основанных на кооперированных исследованиях ведущих клиник Европы и США, вопрос о морфологических особенностях РТМ с переходом на ШМ, с учетом поражения только эндоцервикальных желез (ПА стадия) и/или СШМ (ПВ стадия), и их влияние на отдаленные результаты лечения пока остается полностью нерешенным.

Следует отметить, что на данном этапе при РТМ ПА и ПВ стадий такие прогностические морфологические факторы, как гистологическое строение опухоли, глубина инвазии в СШМ, лимфоваскулярная инвазия в миометрий и СШМ, изучались отрывочно на небольшом клиническом материале и четко не сформулированы. Что касается влияния ряда морфологических характеристик на выживаемость больных РТМ ПА и ПВ стадий (степень клеточной и ядерной анаплазии опухоли, характер инвазии миометрия и ШМ, наличие очагов некроза в опухолевой ткани, плотность микрососудов в зоне наибольшей инвазии опухоли), то они вообще не изучены.

Переход опухоли на ШМ происходит под воздействием неблагоприятных факторов, характеризующих первичную опухоль [14, 25]. Само распространение опухоли на ШМ вносит ряд особенностей в течение заболевания. Остается неясным, значение каких морфологических признаков, характеризующих первичную опухоль в ТМ, опухоль в ШМ или их сочетание, превалирует при РТМ II стадии. Оценку значимости морфологических характеристик опухоли при РТМ II стадии, касающихся как ТМ, так и ШМ, следует рассматривать только в совокупности.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что в настоящее время еще до конца не изучены морфологические признаки, влияющие на отдаленные результаты лечения больных РТМ с распространением на ШМ с учетом стадии заболевания (ПА, ПВ стадии). Таким образом, исследование этой проблемы остается актуальным.

Материалы и методы

В основе работы — ретроспективный анализ результатов лечения 109 больных РТМ II стадии, находившихся на обследовании и лечении в отделении гинекологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1980 по 2000 г. Диагноз рака эндометрия с переходом на ШМ у всех пациенток был верифицирован морфологическим исследованием пересмотра готовых гистологических препаратов операционного материала. Стадия РТМ определялась в соответствии с классификацией FIGO (1988).

Нами проведен анализ общей 5-летней выживаемости больных РТМ как II стадии в целом, так и каждой в отдельности — ПА и ПВ стадий. Изучено влияние на отдаленные результаты лечения различных морфологических признаков заболевания в целях выявления наиболее характерных из них. Рассмотрены и оценены ранее не изученные морфологические характеристики опухоли РТМ ПА и ПВ стадий, такие как степень клеточной анаплазии опухоли, глубина инвазии опухоли в СШМ, лимфоваскулярная инвазия в миометрий и СШМ, плотность микрососудов в зоне наибольшей инвазии, наличие очагов некроза в опухоли.

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании общая 5-летняя выживаемость больных РТМ II стадии составила $72,9 \pm 4,3\%$. При этом данный показатель для пациенток ПА и ПВ стадий был равен $81,2 \pm 6,8$ и $69,5 \pm 5,3\%$ соответственно. Наблюдается тенденция к улучшению отдаленных результатов при ПА стадии по сравнению со ПВ стадией ($p > 0,05$).

При оценке отдаленных результатов лечения больных РТМ II стадии с учетом гистологического строения опухоли необходимо отметить, что более высокая ($90 \pm 5,4\%$) общая 5-летняя выживаемость имела место у больных с высокодифференцированной эндометриодной аденокарциномой (ЭАК) эндометрия. Снижение показателей выживаемости наблюдалось у больных с умеренно и низкодифференцированной ЭАК ($60,7 \pm 10,9$ и $61,5 \pm 13,4\%$ соответственно). При сравнении последних с показателем выживаемости при высокодифференцированной ЭАК разница статистически достоверна (табл. 1).

Все вышеизложенное еще раз подтверждает мнение, что наличие высокой степени дифференцировки опухоли является благоприятным прогностическим фактором, а умеренно и низкодифференцированная ЭАК — одинаково неблагоприятные признаки заболевания.

При сопоставлении отдаленных результатов лечения ПА и ПВ стадий, представленных в табл. 1, сохраняются аналогичные тенденции, как и при II стадии в целом. Также нами не было получено достоверных различий в выживаемости больных с учетом стадии (ПА, ПВ) и гистологического строения опухоли.

Следует отметить, что разница показателей выживаемости у больных с ЭАК с плоскоклеточной метаплазией при ПА и ПВ стадиях статистически недостоверна в связи с неравномерным распределением больных по группам.

Рассматривая 5-летнюю выживаемость больных РТМ II стадии с учетом степени клеточной и ядерной анаплазии опухоли, можно сделать вывод, что данный признак оказывает определенное влияние на отдаленные результаты лечения и является одним из факторов прогноза. Так, при сравнении выживаемости у больных с низкой степенью анаплазии опухоли ($87,5 \pm 5,2\%$) определяется статистически достоверная разница по сравнению с пациентками, имевшими умеренную ($67,5 \pm 6,2\%$) и высокую ($50,1 \pm 14,4\%$) степень. При сопоставлении последних между собой отмечается тенденция к улучшению результатов лечения при умеренной степени анаплазии опухоли (табл. 2).

Согласно данным табл. 2, при ПА стадии общая 5-летняя выживаемость составила 100 и $54,5 \pm 15\%$ для пациенток с низкой и умеренной степенью клеточной и ядерной анаплазии опухоли, разница показателей статистически достоверна. Отмечается тенденция к снижению отдален-

ных результатов при высокой степени анаплазии по сравнению с низкой.

При ПВ стадии с низкой и умеренной степенью анаплазии опухоли отдаленные результаты лечения практически одинаковы.

При сопоставлении ПА и ПВ стадий определяется достоверная статистическая разница в показателях выживаемости в группе больных с низкой степенью клеточной и ядерной анаплазией опухоли, 100% против $77,2 \pm 8,9\%$ соответственно.

В исследовании также были оценены отдаленные результаты лечения больных РТМ II стадии с учетом следующих морфологических признаков: характер инфильтрации по слизистой цервикального канала, характер инвазии, как в ШМ, так и в ТМ.

Обращают на себя внимание данные о влиянии характера инфильтрации по слизистой оболочке цервикального канала без инвазии в СШМ (ПА стадия). Так, была выявлена инфильтрация, как сплошным пластом, так и отдельными имплантатами (одиночные и множественные). Общая 5-летняя выживаемость последних составила 100%, а при инфильтрации сплошным пластом $76 \pm 8,5\%$ ($p < 0,05$). Полученные данные статистически достоверны, следовательно, наличие инфильтрации отдельными имплантатами при ПА стадии является фактором более благоприятного прогноза заболевания.

Кроме того, при РТМ с распространением опухолевого процесса в СШМ (ПВ стадия) были оценены данные о влиянии на отдаленные результаты лечения характера инвазии в цервикальном

Таблица 1. Общая 5-летняя выживаемость (в %) больных РТМ II стадии в зависимости от гистологического строения опухоли

Показатель	II стадия		ПА стадия		ПВ стадия	
	n (абс.)	5-летняя выживаемость	n (абс.)	5-летняя выживаемость	n (абс.)	5-летняя выживаемость
Степень дифференцировки ЭАК:						
высокая	31	$90 \pm 5,4^*$	14	$92,8 \pm 6,8^*$	17	$87,5 \pm 8,2^*$
умеренная	21	$60,7 \pm 10,9^*$	7	$71,4 \pm 17$	14	$55,7 \pm 13,6^*$
низкая	13	$61,5 \pm 13,4^*$	4	$50 \pm 25^*$	9	$66,7 \pm 15,7$
ЭАК с плоскоклеточной метаплазией	26	$69,2 \pm 9,1^*$	3	100	23	$65,2 \pm 10^*$
Редкие формы РТМ	18	$72 \pm 10,6^*$	4	$75 \pm 21,6$	14	$71 \pm 12,2$

*Здесь и далее различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 2. Общая 5-летняя выживаемость (в %) больных РТМ II стадии в зависимости от степени клеточной и ядерной анаплазии опухоли

Степень клеточной и ядерной анаплазии	II стадия		ПА стадия		ПВ стадия	
	n (абс.)	5-летняя выживаемость	n (абс.)	5-летняя выживаемость	n (абс.)	5-летняя выживаемость
Низкая	40	$87,5 \pm 5,2^*$	18	100*	22	$77,2 \pm 8,9^*$
Умеренная	56	$67,5 \pm 6,2^*$	11	$54,5 \pm 15^*$	45	$70,7 \pm 6,8$
Высокая	13	$50,1 \pm 14,4^*$	3	$66,7 \pm 27,2$	10	$44,7 \pm 16,5^*$



канале. При инфильтрирующем характере инвазии в цервикальный канал $66,5 \pm 6,1\%$ больных дожили до 5-летнего срока наблюдения по сравнению с $75 \pm 10,8\%$ при оттесняющем характере инвазии. Полученные данные статистически недостоверны. Можно предположить, что этот морфологический фактор не оказывает влияния на общую 5-летнюю выживаемость.

Проанализированы отдаленные результаты лечения больных РТМ II стадии с учетом характера инвазии в миометрий. Так, при инфильтративном характере инвазии общая 5-летняя выживаемость составила $70,2 \pm 4,6\%$, а при оттесняющем $85 \pm 7\%$ ($p < 0,05$). Полученные данные статистически достоверны. Можно сделать вывод, что этот признак оказывает влияние на отдаленные результаты лечения и служит одним из факторов прогноза.

Рассматривая выживаемость больных РТМ II стадии в зависимости от глубины инвазии опухоли в миометрий, мы наблюдали уменьшение данного показателя при увеличении глубины врастания в мышечную оболочку матки. Тенденция к снижению результатов лечения выявлена в группе больных с распространением опухоли в миометрий от 0,5 до 1 ($78 \pm 6,8\%$) см по сравнению с пациентками, у которых глубина инвазии опухоли в миометрий не превышала 0,5 ($87,8 \pm 5,1\%$) см. Только $45,6 \pm 9,2\%$ больных с инвазией в миометрий более 1 см дожили до 5-летнего срока. Отличие показателей 5-летней выживаемости у больных с инвазией в миометрий до 0,5 см, от 0,5 до 1 см и более 1 см статистически достоверно, $p < 0,05$ (рис. 1).

При ПА стадии общая 5-летняя выживаемость у больных с инвазией в миометрий до 0,5 см и от 0,5 до 1 см практически одинакова ($87,5 \pm 8,2$ и $90 \pm 9,4\%$ соответственно). Установлено статистически достоверное различие в снижении пока-

зателя выживаемости ($50 \pm 20,4\%$) при опухолях с глубиной врастания в мышечную оболочку матки более 1 см ($p < 0,05$). При ПВ стадии отмечается аналогичная картина, т.е. у пациенток с инвазией в миометрий более 1 см разница в выживаемости с другими группами больных статистически достоверна — $44,8 \pm 10,3\%$ ($p < 0,05$). Также наблюдается тенденция к снижению отдаленных результатов лечения среди больных с инвазией опухоли от 0,5 до 1 см по сравнению с теми, у кого врастание аденокарциномы ограничено 0,5 см ($73,7 \pm 8,5$ и $88 \pm 6,4\%$ соответственно).

При сопоставлении выживаемости больных РТМ ПА и ПВ стадий с учетом глубины инвазии в миометрий статистически достоверной разницы найдено не было, отмечена лишь тенденция к улучшению показателей выживаемости при РТМ с врастанием опухоли от 0,5 до 1 см в мышечную оболочку матки ($90 \pm 9,4$ и $73,7 \pm 8,5\%$ соответственно).

Нами рассмотрены отдаленные результаты лечения пациенток в зависимости от глубины инвазии в СШМ (ПВ стадия).

При распространении опухоли в СШМ не более 0,5 см до 5-летнего срока дожили $82,3 \pm 6,5\%$ больных, при инвазии ШМ от 0,5 до 1,0 см — $62,5 \pm 9,3\%$, а с инвазией ШМ, превышающей 1 см, $49,5 \pm 14,6\%$ ($p < 0,05$). Разница между вышеперечисленными показателями статистически достоверна. При прорастании опухоли до серозной оболочки ШМ до 5 лет дожили лишь $33,3 \pm 12,3\%$ пациенток, однако небольшое число наблюдений создает трудности в интерпретации результатов лечения. Таким образом, при увеличении глубины инвазии опухоли в СШМ выявлено снижение общей 5-летней выживаемости больных РТМ ПВ стадии.

Проведен анализ отдаленных результатов лечения больных РТМ II стадии в зависимости от на-

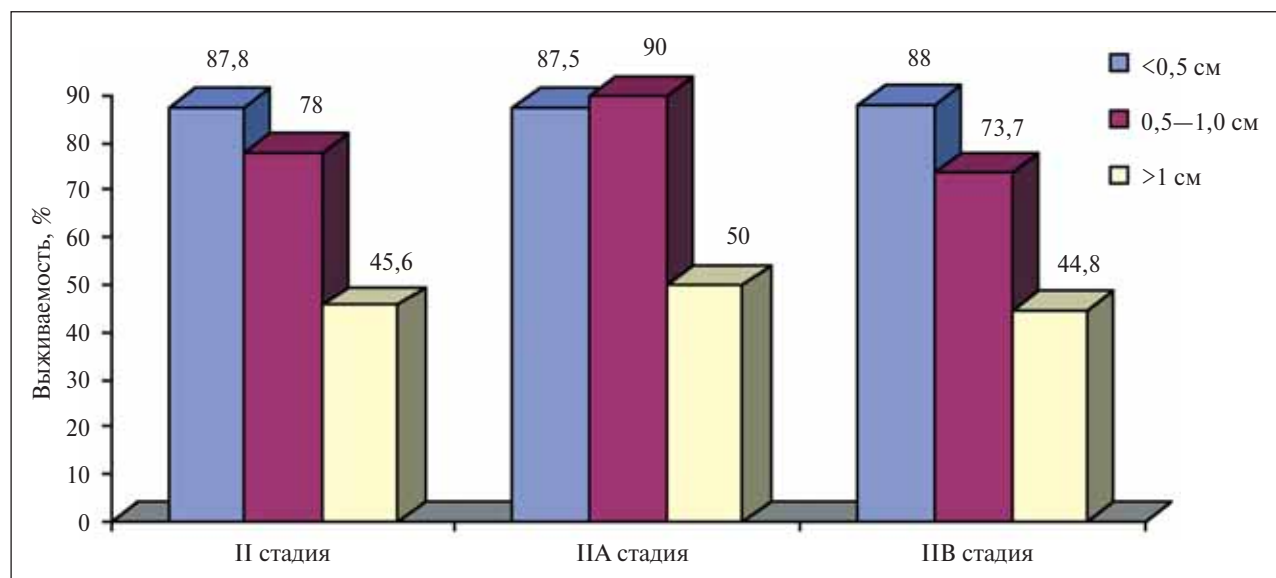


Рис. 1. Общая 5-летняя выживаемость больных РТМ II стадии в зависимости от глубины инвазии опухоли в миометрий

личия лимфоваскулярной инвазии в миометрии. Общая 5-летняя выживаемость при отсутствии данного признака составила $94,7 \pm 3,6\%$, а при его наличии $58,2 \pm 6,5\%$, разница этих показателей статистически достоверна. Подобная картина наблюдается как при ПА, так и при ПВ стадиях (табл. 3).

При сопоставлении отдаленных результатов лечения больных при ПА и ПВ стадиях РТМ следует отметить, что при наличии лимфоваскулярной инвазии в миометрии различия в выживаемости на данных стадиях не выявляются. При отсутствии инвазии в лимфоваскулярные пространства в миометрии отмечается тенденция к улучшению результатов лечения у больных РТМ с вовлечением только эндоцервикальных желез (ПА стадия).

При изучении влияния наличия лимфоваскулярной инвазии в ШМ при РТМ ПВ стадии (инвазия опухоли в СШМ) на отдаленные результаты лечения, выявлено, что присутствие данного признака ведет к снижению общей 5-летней выживаемости ($60,2 \pm 7,3\%$) по сравнению со случаями, где она отсутствует ($79,3 \pm 6,5\%$). Разница показателей статистически достоверна ($p < 0,05$).

Анализируя общую 5-летнюю выживаемость больных РТМ II стадии с учетом такого морфологического признака, как высокая плотность микрососудов в зоне наибольшей инвазии, мы установили наличие тенденции к ухудшению отдаленных результатов лечения при наличии данной характеристики опухоли. Дожили до 5 лет наблюдения $63,4 \pm 7,5\%$ пациенток против $78,7 \pm 5\%$ при высокой и низкой плотности микрососудов соответственно (табл. 4). Аналогичная картина наблюдается и при ПВ стадии ($62,2 \pm 8,3$ и $75,6 \pm 6,7\%$ соответственно).

Не обнаружено статистически достоверной разницы в показателях общей 5-летней выживаемости при сравнении групп больных с высокой и низкой плотностью микрососудов в зоне наибольшей инвазии при ПА стадии ($71,4 \pm 17$

и $84,7 \pm 7,3\%$ соответственно) и при сопоставлении последней и ПВ стадии.

Заслуживают внимания данные, полученные при исследовании отдаленных результатов лечения больных РТМ II стадии с учетом наличия очагов некроза в опухоли. Так, при отсутствии данного морфологического признака общая 5-летняя выживаемость составила $80,9 \pm 4,5\%$, а при его наличии $55,5 \pm 8,5\%$ ($p < 0,05$). Полученные результаты статистически достоверны. Подобная картина наблюдается и при ПВ стадии (рис. 2).

При анализе данных о выживаемости в зависимости от наличия очагов некроза в опухоли при ПА стадии отмечена тенденция к улучшению этого показателя при отсутствии указанного морфологического признака. При сравнении общей 5-летней выживаемости среди групп больных ПА и ПВ стадий установлено, что результаты лечения одинаковы у пациенток с наличием некроза в опухоли. Однако при отсутствии данного признака имеется тенденция к улучшению выживаемости при РТМ с вовлечением только эндоцервикальных желез (ПА стадия).

Заключение

Для оценки отдаленных результатов лечения РТМ ПА и ПВ стадий при морфологическом изучении операционного материала необходимо включать в гистологическое заключение целый ряд вышеописанных признаков, характеризующих как первичную опухоль, так и морфологические изменения в ШМ, и рассматривать последние в совокупности. Анализируя морфологические характеристики опухоли при РТМ ПА и ПВ стадий и сопоставляя их с показателями выживаемости, можно выявить благоприятные и неблагоприятные факторы прогноза.

Благоприятными признаками прогноза являются: наличие ЭАК высокой степени дифференцировки, низкая степень клеточной и ядерной

Таблица 3. Общая 5-летняя выживаемость (в %) больных РТМ II стадии в зависимости от наличия лимфоваскулярной инвазии в миометрии

Лимфоваскулярная инвазия в миометрий	II стадия		ПА стадия		ПВ стадия	
	n (абс.)	5-летняя выживаемость	n (абс.)	5-летняя выживаемость	n (абс.)	5-летняя выживаемость
Есть	66	$58,2 \pm 6,5^*$	16	$64,2 \pm 12,8^*$	51	$56,5 \pm 7,5^*$
Нет	43	$94,7 \pm 3,6^*$	16	100*	26	$91,6 \pm 5,6^*$

Таблица 4. Общая 5-летняя выживаемость (в %) больных РТМ II стадии в зависимости от плотности микрососудов в зоне наибольшей инвазии

Плотность микрососудов	II стадия		ПА стадия		ПВ стадия	
	n (абс.)	5-летняя выживаемость	n (абс.)	5-летняя выживаемость	n (абс.)	5-летняя выживаемость
Высокая	43	$63,4 \pm 7,5$	7	$71,4 \pm 17$	36	$62,2 \pm 8,3$
Низкая	66	$78,7 \pm 5$	25	$84,7 \pm 7,3$	41	$75,6 \pm 6,7$

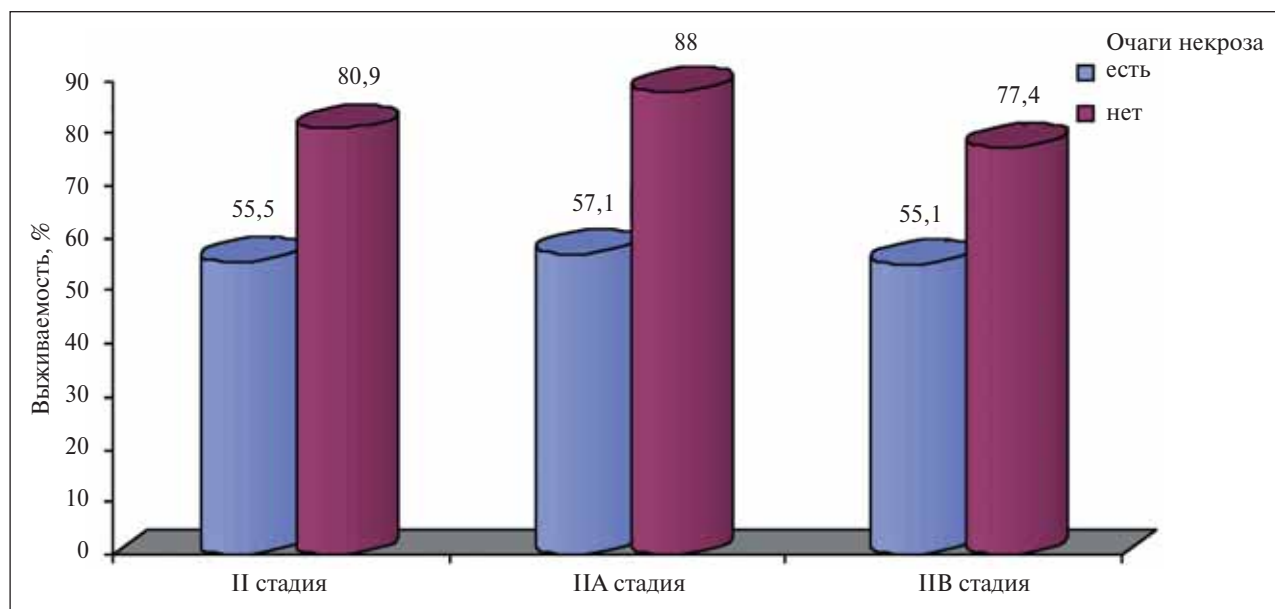


Рис. 2. Общая 5-летняя выживаемость больных РТМ II стадии в зависимости от наличия очагов некроза в опухоли

анаплазии опухоли, отесняющий характер прорастания мышечной оболочки ТМ, распространение опухоли по слизистой оболочке цервикального канала в виде отдельных имплантатов (IIA стадия), глубина инвазии в миометрий — не более 1 см,

глубина врастания в СШМ — не более 0,5 см, отсутствие инвазии опухоли в лимфатические и кровеносные сосуды в миометрии и в СШМ, низкая плотность микрососудов в зоне наибольшей инвазии и отсутствие очагов некроза в опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

- Announcements: FIGO stages 1988 revision. Gynecol Oncol 1989;35:125—6.
- Бохман Я.В., Бонтэ Я., Вишневецкий А.С. и др. Гормонотерапия рака эндометрия. СПб., Гиппократ; 1993.
- Максимов С.Я. Минимальный рак эндометрия. СПб., Гиппократ; 1992.
- Ahmad K., Kin Y.V., Deppe G. et al. Radiation therapy in stage II carcinoma of endometrium. Cancer 1989;63:854—8.
- Berman M.L., Muhammed A.A., Kanbor A. et al. Risk factors and prognosis in stage II endometrial cancer. Gynecol Oncol 1982;14:49—61.
- Blake P., Lodge N., A'Hern R. An audit of outcome of adjuvant post-operative radiotherapy for 52 women with stage II carcinoma of endometrium. Br J Radiol 2000;73:987—93.
- Novak's Gynecology. J.S. Berek, E.Y. Adashi, P.A. Hillard. Eds. Philadelphia, Williams and Wilkins; 2002.
- Wolfson A.H., Sightler S.E., Markoe A.M. et al. The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol 1992;45:142—6.
- Абрамова Т.А. Лабораторный скрининг опухолевых заболеваний. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск; 1997.
- Баринов В.В. Рак тела матки (диагностика, лечение, факторы прогноза). Дис. ... докт. мед. наук. М.; 1999.
- Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., Медицина; 1989.
- Олейник В.В. Актуальные вопросы онкологии. В сб.: Материалы международного симпозиума. Санкт-Петербург, 14—17 мая 1996 г. СПб.; 1996. с. 216—7.
- Cornelison T.L., Trimble E.L., Kosary C.L. SEER Data, Corpus Uteri Cancer: Treatment trends versus survival for FIGO stage II, 1988—1994. Gynecol Oncol 1999;74:350—5.
- Creasman W.T., Weed J.C. Carcinoma of endometrium (FIGO stages I and II): clinical features and management. In: Gynecologic Oncology, ed. 2. London, Churchill Livingstone; 1992.
- Eltabbakh G.H., Alison D., et al. Survival of women with surgical stage II endometrial cancer. Gynecol Oncol 1999;74:80—5.
- Feltmate C.M., Duska L.R., Chiao Y. et al. Predictors of recurrence in surgical stage II endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol 1999;73:407—11.
- Ng T.Y., Nicklin J.L., Perrin L.C. et al. Postoperative vaginal vault brachytherapy for node-negative stage II (occult) endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 2001;81:193—5.
- Pettersson F. Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. Stockholm, Sweden: Radiumhemmet. FIGO;1995. p. 65—82.
- Sartori E., Gadducci A., Landoni F. et al. Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. Int J Gynecol Cancer 2001;11:430—7.
- Irvin W.P., Rice L.W. Benefit in treatment of endometrial carcinoma. J Reprod Med 2002;47(3):173—89.
- Jobsen J.J., Schutter E.M., Meerwaldt J.H. Treatment results in women with clinical stage I and pathologic stage II endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2001;11(1):49—53.
- Sevin B.U., Knapstein P.G., Kochli O.R. Multimodality therapy in gynecologic oncology. Stuttgart, N Y, Thieme; 1996. p. 31—53.
- COZA-NZ-UK Endometrial cancer study group. Pelvic lymphadenectomy in high risk endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 1996;6:102—7.
- Kadar N., Malfetano J.H., Homesley H.D. Determinants of survival of surgically staged patients with endometrial carcinoma histologically confined to the uterus: implications for therapy. Obstet Gynecol 1992;80:655—9.
- Morrow C.P., Brain N.B., Roberts J. et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 1991;40:55—65.

Справиться оказалось
не так сложно. Спасибо.

Дорогой Доктор,
когда был поставлен диагноз «рак»,
сама мысль о химиотерапии
приводила меня в ужас.
Однако справиться с болезнью
оказалось не так сложно.

Каждое
МГНОВЕНИЕ ЖИЗНИ
бесценно...

RU.DOC 07.10.03.



КОНТРОЛЬ над болезнью

При рецидиве или прогрессировании гормонопозитивного рака молочной железы у женщин в постменопаузе*

*Фазлодекс® показан для лечения метастатического РМЖ с положительными рецепторами эстрогенов у женщин в постменопаузе при прогрессировании после или на фоне терапии антиэстрогенами (инструкция по медицинскому применению препарата Фазлодекс®)

ФАЗЛОДЕКС®
фулвестрант

Фазлодекс® — антиэстроген
нового типа с **уникальным**
механизмом действия,
обеспечивающий **эффективный**
контроль заболевания
при **хорошей переносимости**
лечения

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь
в Представительство компании «АстраЗенекa ЮК Лимитед» (Великобритания) в Москве
119334 Москва, ул. Вавилова, д. 24, корп. 1. Тел.: (495) 799 5699; факс: (495) 799 5698
www.astrazeneca.ru

FAS1028, дата одобрения 12.02.08

АстраЗенекa 
ОНКОЛОГИЯ
прогресс науки - в клиническую практику