

80,
4

ОЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

МАММОПЛАСТИКА —
ДИАГНОСТИКА
ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

ИММУНОФЕНОТИП РМЖ —
РЕЗУЛЬТАТЫ
НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

ЭНДОМЕТРИОЗ
И ЭНДОМЕТРИОИДНЫЙ
РАК ЯИЧНИКОВ:
ЧТО ОБЩЕГО?

ЭКО И РАК. ПЕРВЫЕ ШАГИ
РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РАКА —
АХИЛЛЕСОВА ПЯТА
ОНКОГИНЕКОЛОГИИ



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

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}



Список литературы

1. Вспомогательное лечение: АРОМАЗИН® (Аромасин®), торговое название. Регистрационный № 16. По протоколу от 08.12.2008. 2. Gosselin M et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years tamoxifen treatment: Intergroup Exemestane Study: a randomized controlled trial. Lancet. 2007 Feb 17;369(9571):579-85. 3. Gosselin M 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. 2008 May;44(10):1375-82. 4. Wang Y et al. Efficacy of exemestane in the management of breast cancer. Expert Opin Pharmacother. 2008;9(4):511-22. 5. Gosselin M. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of hormonal antiestrogen inhibitors: a phase II trial. J Clin Oncol. 2009 Jun 15;27(24):44-46. 6. Berridge G et al. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. Oncology. 2005;69(4):471-7. 7. Cullis P et al. Clinical evaluation of the use of exemestane as further hormonal therapy after nonsteroidal aromatase inhibitors in postmenopausal metastatic breast cancer patients. Cancer Invest. 2007 Mar;27(3):165-9.

АРОМАЗИН®
таблетки, покрытые оболочкой
ЭКСЕМЕСТАН 25 мг

phytoneering

Раскрывая силу растений

Мастодинон®

Растительный негормональный препарат

Нежная забота
о Вашей груди



Рег. уд.
П № 014026/02
от 09.10.2007
П № 014026/01
от 09.10.2007

- Эффективен при мастодинии, мастопатии и предменструальном синдроме
- Хорошо переносится
- Прост и удобен в применении



BIONORICA®

The **phytoneering** company

БИОНОРИКА АГ
<http://www.bionorica.ru>



ИНДИНОЛ®

Индол-3-карбинол

ЭПИГАЛЛАТ®

Эпигаллокатехин-3-галлат

**Негормональное блокирование
гиперпластических процессов.**

- Индинол® блокирует патологическую пролиферацию
- Эпигаллат® блокирует неоангиогенез
- Доказаны эффективность и безопасность при длительном приеме



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



ЗАО «МираксФарма»

121059, Москва, ул. Брянская, д. 5

Тел.: +7 (495) 721 20 58

www.mirax-pharma.ru

www.indigal.ru

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

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

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4'08

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

Ответственный секретарь:

доктор мед. наук Ю.Г. Паяниди

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

акад. РАМН Л.В. Адамян (Москва)

проф. Л.А. Ашрафян (Москва)

проф. В.В. Баринин (Москва)

проф. А.М. Гарин (Москва)

проф. А.Н. Грицай (Москва)

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

проф. В.П. Козаченко (Москва)

канд. 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)

канд. мед. наук 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)

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: azizz@mail.ru

Заведующая редакцией Е.В. Колесникова

Редактор Н.В. Черножукова

Корректор А.Ф. Матвейчук

Дизайн и верстка А.В. Амаспор

Служба подписки и распространения С.А. Горбунова

abv@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе

по надзору за соблюдением законодательства

в сфере массовых коммуникаций

и охране культурного наследия

9 июня 2005 г. ПИ № ФС 77 — 21305

При перепечатке материалов ссылка
на журнал «Опухоли женской
репродуктивной системы» обязательна
ISSN 1994—4098. Опухоли женской
репродуктивной системы. 2008.
№ 4, 1—76.

© 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

А.Б. Абдураимов

Роль мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике послеоперационных осложнений увеличивающей маммопластики	7
---	---

Проблема

В.П. Летьгин, И.В. Высоцкая

Реабилитация больных, перенесших радикальную мастэктомию.	12
---	----

Диагностика опухолей молочной железы

О.Г. Григорук, Л.М. Базулина, Л.Н. Добровольская, Т.А. Максименко, М.Н. Чечулин, А.Ф. Лазарев

Особенности карциноматозных плевритов при раке молочной железы с использованием цитологического метода диагностики.	18
--	----

Лечение опухолей молочной железы

М.С. Пирогова, В.П. Летьгин, С.Б. Петерсон

Органосохраняющие операции в комплексном лечении ранних форм рака молочной железы.	23
--	----

Л.Т. Алимходжаева

Влияние лимфокинов на лекарственную резистентность опухоли молочной железы	27
--	----

Новые технологии

С.Н. Наврузов, Л.Т. Алимходжаева

Влияние <i>in vitro</i> химиопрепаратов на опухолевые клетки молочной железы в условиях 24-часового инкубирования.	29
---	----

А.А. Субботина, В.П. Летьгин, Н.Н. Тупицын, И.В. Высоцкая, В.Д. Ермилова

Анализ результатов неoadъювантного лечения больных с учетом иммунофенотипических особенностей рака молочной железы	31
---	----

Съезды, конференции

В.П. Летьгин

V съезд онкологов и радиологов СНГ (14—16 мая 2008 г., Ташкент)	35
---	----

В.П. Летьгин

Итоги работы VI Европейской конференции по раку молочной железы (ЕВСС-6, Берлин, Германия, 15—19 апреля, 2008 г.)	35
--	----

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

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

Возможности адъювантной эндокринной терапии рака молочной железы (часть II)	37
---	----

Н.В. Артымук, Е.Л. Харенкова, А.Г. Тришкин

Альтернативные подходы к терапии гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе	43
---	----

Н.И. Рожкова, Е.В. Меских

Оценка эффективности фитотерапии мастодиномом и гелариумом у больных с диффузными формами мастопатий	46
---	----

ГИНЕКОЛОГИЯ

Актуальная тема

М.М. Сонова

Эндометриоз и эндометриозидный рак яичников: что общего?	48
--	----

А.А. Пароконная, М.И. Нечушкин, Е.Б. Кампова-Полевая, Л.Н. Любченко

Рак молочной железы и программа экстракорпорального оплодотворения	52
--	----

Диагностика опухолей репродуктивной системы

Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, И.О. Басова, С.В. Ивашина, А.В. Люстик, М.А. Антошечкина

Возможные пути реорганизации первичной медико-санитарной помощи в гинекологии в аспекте эффективной ранней диагностики рака репродуктивных органов	57
---	----

Лечение опухолей репродуктивной системы

С.В. Хохлова

Новые тенденции в лечении распространенного рака яичников	64
---	----

М.Е. Синицина, М.А. Чекалова, В.В. Брюзгин, Е.Е. Махова

Место эхографии в уточнении подходов к лечению рака яичников	72
--	----

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

Topical Subject

A.B. Abduraimov

Role of multislice computed tomography in the diagnosis of postoperative complications of augmentation mammoplasty	7
---	----------

Problem

V.P. Letyagin, I.V. Vysotskaya

Rehabilitation of patients undergoing radical mastectomy	12
---	-----------

Diagnosis of Breast Tumors

O.G. Grigoruk, L.M. Bazulina, L.N. Dobrovolskaya, T.A. Maximenko, M.N. Chechulin, A.F. Lazarev

The specific features of neoplastic pleurisies in breast cancer, by using the diagnostic cytological technique	18
---	-----------

Treatment for Breast Tumors

M.S. Pirogova, V.P. Letyagin, S.B. Peterson

Conservative surgery in the complex treatment for early breast cancer	23
--	-----------

L.T. Alimkhodzhaeva

Effect of lymphokines on drug resistance of breast tumor	27
---	-----------

New Technologies

S.N. Navruzov, L.T. Alimkhodzhaeva

<i>In vitro</i> effects of chemical agents on breast tumor cells under 24-hour incubation	29
--	-----------

A.A. Subbotina, V.P. Letyagin, N.N. Tupitsyn, I.V. Vysotskaya, V.D. Yermilova

Analysis of the results of neoadjuvant treatment in patients with consideration for the immunophenotypical features of breast cancer	31
---	-----------

Congresses, Conferences

V.P. Letyagin

5th Congress of CIS Oncologists and Radiologists (May 14—16, 2008, Tashkent)	35
--	-----------

V.P. Letyagin

Results of the 6th European Conference on Breast Cancer (EUCC-6, Berlin, Germany, April 15—19, 2008)	35
--	-----------

PHARMACOTHERAPY

N.Yu. Dobrovolskaya, E.K. Vvoznyi, Yu.M. Bychkov

Potentialities of adjuvant endocrine therapy for breast cancer (Part II)	37
---	-----------

N.V. Artymuk, Ye.L. Kharenkova, A.G. Trishkin

Alternative approaches to therapy for endometrial hyperplastic processes in perimenopause	43
--	-----------

N.I. Rozhkova, Ye.V. Meskikh

Evaluation of the efficiency of phytotherapy with mastodinone and gellarium in patients with diffuse forms of mastopathies.	46
--	-----------

GYNECOLOGY

Topical Subject

M.M. Sonova

Endometriosis and endometrioid cancer of the ovaries: what is common to them?	48
--	-----------

A.A. Parokonnaya, M.I. Nechushkin, Ye.B. Kampova-Polevaya, L.N. Lyubchenko

Breast cancer and <i>in vitro</i> fertilization program	52
--	-----------

Diagnosis of Reproductive System Tumors

L.A. Ashrafyan, I.B. Antonova, I.O. Basova, S.V. Ivashina, A.V. Lyustik, M.A. Antoshechkina

Possible ways of reorganizing primary health care in gynecology in the light of effective early diagnosis of reproductive system cancer	57
--	-----------

Treatment for Reproductive System Tumors

S.V. Khokhlova

New trends in the treatment of disseminated ovarian carcinoma.	64
---	-----------

M.Ye. Sinitsina, M.A. Chekalova, V.V. Bryuzgin, Ye.Ye. Makhova

Place of echography in specifying approaches to treating ovarian cancer	72
--	-----------

РОЛЬ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ УВЕЛИЧИВАЮЩЕЙ МАММОПЛАСТИКИ

А.Б. Абдураимов

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

ROLE OF MULTISLICE COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS OF AUGMENTATION MAMMOPLASTY

A.B. Abduraimov

Department of Radiation Diagnosis and Therapy, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Analysis of the findings has shown that the complex use of radiation studies allows the valid diagnosis of the complications due to augmentation mammoplasty to be established.

Due to its high informative value, multislice computed tomographic (MSCT) mammography should be used as an adjuvant in high-risk patients and when there are contraindications to magnetic resonance imaging.

Bolus intravenous contrast-enhanced MSCT mammography has proved to be highly effective in differentiating scar tissue from cancer recurrences.

The inclusion of this technique into the examination program for patients with the nodules of irregular shape being around the implant, detected at ultrasonography and magnetic resonance mammography, may increase the specificity of noninvasive diagnosis of cancer, thus reducing the number of excision biopsies.

Введение

Увеличение молочных желез (аугментационная маммопластика) с помощью имплантатов в последние годы является одной из самых часто выполняемых операций в пластической хирургии.

Основные преимущества этого метода заключаются в короткой по протяженности и более простой по хирургической технике оперативной процедуре, незначительной кровопотере, небольшом числе койко-дней и отсутствии использования дополнительных донорских тканей.

Так, по данным Американского общества пластических хирургов (2005), ежегодно в США выполняется более 350 000 эндопротезирований молочных желез. В Дании число таких операций ежегодно увеличивается на 1000 [1].

Чаще всего к этой операции прибегают пациентки, испытывающие душевный дискомфорт в связи с небольшим размером груди, ее несовершенной формой, врожденной асимметрией, изменением формы груди после родов или хирургических вмешательств.

В настоящее время наиболее широко используют имплантаты, наружная оболочка которых изготовлена из силикона. Самыми распространенными наполнителями являются силиконовый гель или изотонический раствор натрия хлорида. Оболочка большинства современных имплантатов имеет текстурированную (шероховатую) поверхность, которая служит средством профилактики образования рубцовой капсулы вокруг эндопротеза.

С увеличением числа пластических операций возрастает риск развития осложнений, которые отличаются большим разнообразием. Наиболее частыми причинами для удаления имплантата молочной железы являются: наличие данных, подтверждающих разрыв имплантата и утечки его содержимого, капсульная контрактура, воспаление, гематома, серома, изменение размера или формы груди, диагноз рака молочной железы (РМЖ).

Актуальность визуальной оценки состояния имплантата и окружающих его тканей после увеличивающей маммопластики не вызывает сомнений.

Для визуализации имплантатов молочных желез в настоящее время используются такие методы, как ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгеновская, магнитно-резонансная (МР-) и компьютерно-томографическая мультиспиральная (МСКТ-) маммография.

Рентгеновская маммография малоинформативна для оценки разрывов имплантатов, рубцовых изменений или выявления рецидивов при протезировании молочных желез. Кроме того, ее выполнение сопряжено с обязательной компрессией молочной железы, что в раннем послеоперационном периоде приводит к травматизации перипротезной фиброзной капсулы.

УЗИ совершенно безвредно для пациентов, атравматично и позволяет проводить многократные динамические исследования ткани, окружающей имплантат.

Вместе с тем УЗИ имеет определенные ограничения, обусловленные пределами его возможностей:



Рис. 1. МР-маммография. Внекапсулярный разрыв имплантата. В молочной железе определяются затеки силикона в верхние и нижние отделы кнаружи от фиброзной капсулы имплантата (стрелка). Визуализируются изогнутые линейные структуры, имеющие слабоинтенсивный МР-сигнал в силиконе (пунктирная стрелка). Внешнее вместилище имплантата полностью разорвано

- субъективность интерпретации полученного изображения, зависящая от положения трансдюсера;
- малое поле изображения, что дает лишь прицельное изображение или удлинняет исследование;
- не всегда удается определить нарушение целостности имплантата.

В последнее время МР-маммография стала методом выбора в оценке состояния имплантатов молочных желез. Исследование проводится без применения контрастных препаратов с использованием специальных поверхностных катушек [2, 3].

Выбор импульсных последовательностей для исследования силиконовых имплантатов основан на различиях резонансной частоты и времени релаксации воды, жировой ткани и силикона. Специальная импульсная последовательность для имплантатов с селективным возбуждением силикона позволяет провести дифференцировку жидкости вокруг имплантата от отложений силикона [4, 5].

Противопоказаниями к проведению МР-маммографии являются общие противопоказания к проведению МР-томографии (искусственные водители ритма, искусственные клапаны сердца, ферромагнитные сосудистые клипсы, клаустрофобия, клапаны на двухконтурных имплантатах молочных желез).

К недостаткам МР-томографии относят: достаточно большое время, необходимое для получения изображений, что приводит к артефактам от дыхательных движений. Проблемы возникают при большом объеме молочных желез, когда они не соответствуют отверстиям поверхностных катушек.

МР-маммография не используется в дифференциальной диагностике воспалительных и злокачественных изменений. В то же время лечение эстрогенами и гормональный статус в первой части менструального цикла могут приводить к диффузному захвату парамагнитных контрастных препаратов на основе гадолиния (при внутривенном контрастировании) нормальной тканью железы и маскировать рак или симулировать мультифокальное поражение.

Для изучения патологических процессов в молочной железе нами разработана и внедрена в клиническую практику методика МСКТ-маммографии.

Принцип получения послойного изображения при МСКТ-маммографии обуславливает преимущества метода, включая возможность его реконструкции в нужной проекции, выявление дефектов имплантатов, а также высокую способность к передаче низкоконтрастных объектов, гораздо большую, чем у других методов построения рентгеновского изображения, что важно для такого мягкотканного органа, как молочная железа.

Методика в/в контрастирования при МСКТ-маммографии позволяет выявить злокачественные опухоли диаметром <1 см как участки усиленного контрастирования в венозную фазу.

Исследование необходимо проводить в положении пациентки лежа на животе с заведенными вперед руками, на специальной подставке. Подставка состоит из двух валиков, между которыми свободно располагаются молочные железы, не касаясь деки стола. Такое положение молочных желез создает оптимальные условия для равномерного распределения железистой и жировой ткани, а также улучшает выявление и правильную оценку всех структурных изменений молочных желез и имплантатов.

Целью данного исследования являлось изучение возможностей МСКТ в комплексной диагностике осложнений после увеличивающей маммопластики.

Материалы и методы исследования

Обследованы 157 женщин с подозрением на осложнение после увеличивающей маммопластики. Возраст пациенток варьировал в пределах 18—65 (в среднем 35) лет.

Показаниями для выполнения увеличивающей маммопластики были гипоплазия у 78 (49,7%)

пациенток, птоз — у 40 (25,4%), мастэктомия — у 39 (24,9%).

В зависимости от осложнений обследованные больные распределились следующим образом: внекапсулярный разрыв имплантата выявлен у 38 (24,2%) пациенток, внутрикапсулярный разрыв — у 27 (17,2%), капсульная контрактура — у 49 (31,2%), серома — у 30 (19,1%), инфекционные осложнения — у 4 (2,5%), рецидив РМЖ — у 9 (5,8 %).

На первом этапе диагностики проводили клинический осмотр, где после собранного анамнеза и пальпации предполагали наличие осложнения, требующее дальнейшего диагностического обследования.

Диагностическое обследование включало в себя УЗИ, МР- и МСКТ-маммографию.

УЗИ молочных желез осуществляли с помощью линейных датчиков с частотой 7,5—10 МГц.

МР-маммографию выполняли на томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Исследование проводили с использованием стандартных импульсных последовательностей, с толщиной среза 23 мм. МСКТ-маммографию выполняли в режиме спиральной томографии (толщина среза 0,51 мм) с дальнейшим построением мультипланарных и трехмерных реконструкций.

Результаты исследования и обсуждение

Клинический осмотр в большинстве наблюдений не позволял своевременно установить характер возникших осложнений после увеличивающей маммопластики.

С помощью УЗИ молочных желез разрывы имплантатов в виде прерывистости изображения контура протеза и появления в этих участках акустических теней выявлены в 14 (21,5%) наблюдениях.

Наличие выраженных рубцовых и воспалительных изменений вокруг имплантатов в 51 (78,5%) случае не позволило с помощью УЗИ визуализировать дефекты имплантатов. В 10 (15,3%) наблюдениях серозная жидкость вокруг имплантата была ошибочно принята за фрагмент вышедшего в окружающие ткани силикона.

Серома при УЗИ определялась в 12 случаях в виде анэхогенной зоны, однородной по структуре. Вместе с тем в 8 наблюдениях наличие жидкости по задней стенке имплантата визуализировано не было.

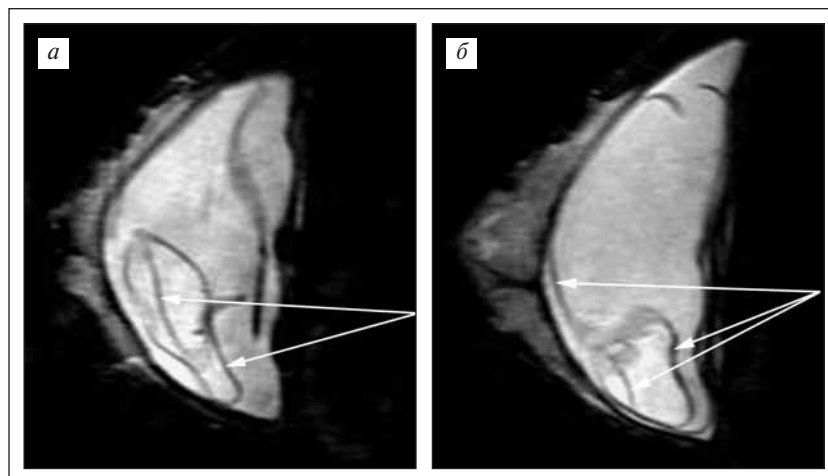


Рис. 2. МР-маммография. В силиконовой жидкости определяются тонкие линейных структуры (стрелка), имеющие слабоинтенсивный МР-сигнал — внутрикапсулярный разрыв имплантата (а). Дольчатость контуров имплантата в виде линейных структур (стрелка) симулирует внутрикапсулярный разрыв (б)

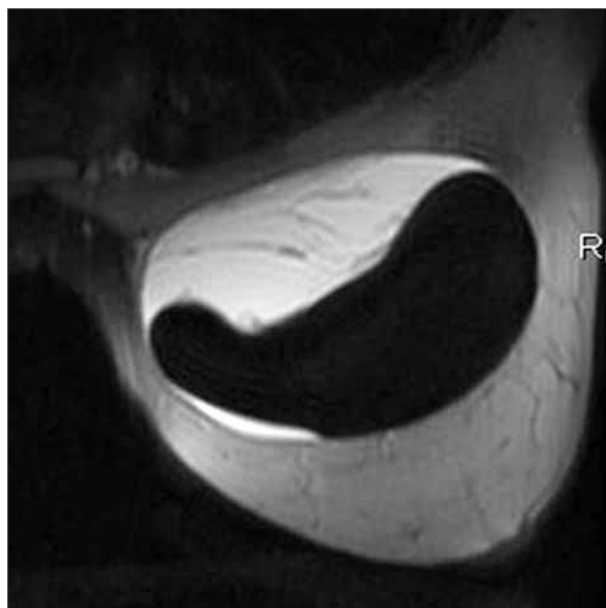


Рис. 3. МР-маммография. Аксиальная проекция. Пластика молочной железы силиконовым имплантатом. Имплантат имеет однородную структуру, содержимое гипоинтенсивное на T1-взвешенной импульсной последовательности. Вокруг имплантата определяется гиперинтенсивная жидкость

При проведении МР-маммографии без в/в контрастирования в 38 (24,2%) случаях выявлен внекапсулярный разрыв имплантата (рис. 1). Внекапсулярные затеки силикона хорошо визуализировались при использовании специальной силиконовой последовательности для исследования имплантатов.

Характерным МР-признаком внутрикапсулярных (12 наблюдений) разрывов являлось выявление тонких линейных структур, имеющих сла-

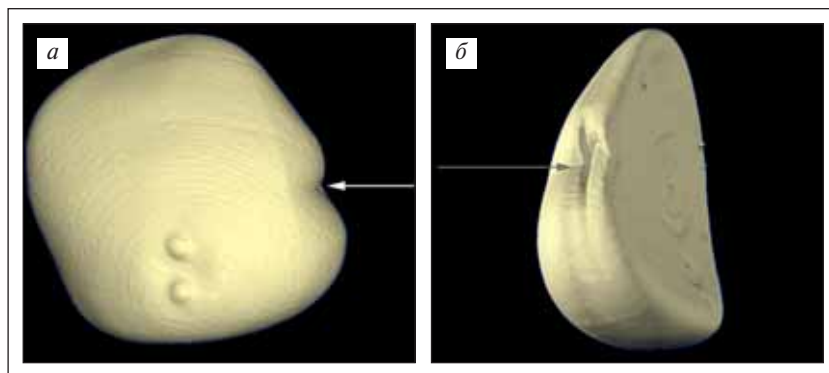


Рис. 4. МСКТ-маммография. Трехмерная реконструкция имплантата: а — передняя поверхность; б — боковая поверхность. Определяется деформация и разрыв имплантата по боковой поверхности (стрелка)

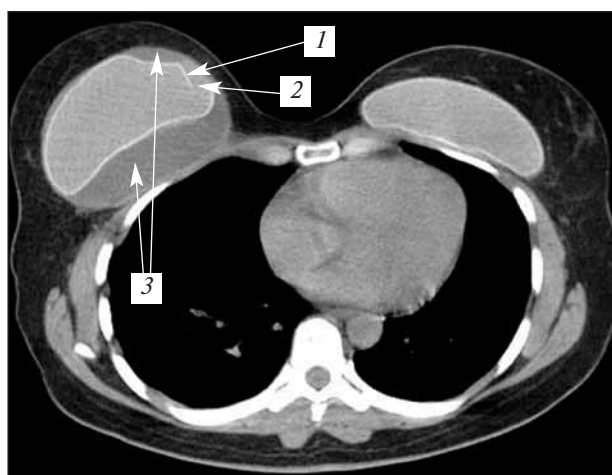


Рис. 5. МСКТ-маммография. Мультипланарная реконструкция. Внекапсулярный разрыв имплантата (1). Скопления силикона в тканях молочной железы за пределами оболочки имплантата (2). Серома (3)

боинтенсивный МР-сигнал и находящихся в силиконовой жидкости внутри имплантата (рис. 2, а). Однако в 15 случаях данный признак при МР-маммографии не определялся. В 26 наблюдениях при МР-маммографии изогнутые складки имплантата визуализировались в виде тонких линейных структур, что создавало трудности в дифференциальной диагностике с внутрикапсулярным разрывом (рис. 2, б).

Серомы были правильно распознаны при МР- и МСКТ-маммографии во всех 30 наблюдениях (рис. 3). В 49 случаях с помощью МР- и МСКТ-маммографии выявлен фиброз капсулы (контрактура) в виде утолщения соединительной ткани, окружающей имплантат.

Проведение МСКТ-маммографии без в/в контрастирования с построением мультипланарных и трехмерных реконструкций (рис. 4) позволило обнаружить разрывы имплантатов во всех 65 наблюдениях. Скопления силикона в тканях молочной железы за пределами оболоч-

ки имплантата, являющиеся признаком внекапсулярного разрыва, имели плотность 80—120 ЕД/НУ (рис. 5).

Внутрикапсулярные разрывы имплантатов определялись на МСКТ-маммограммах в виде дефектов стенки без выхода силикона в окружающие ткани молочных желез.

Для диагностики скрытых форм РМЖ и исключения рецидива опухолевого процесса в тканях вокруг имплантата исследование дополняли методикой болюсного в/в контрастирования.

Рецидив РМЖ при такой методике выявлен в 9 наблюдениях в тканях вокруг имплантата (рис. 6). При этом пик контрастирования определялся в венозную фазу, денситометрические показатели в зоне расположения рецидивной опухоли увеличились в 2 раза и более. В одном случае обнаружено прорастание рецидивной опухоли в переднюю грудную стенку, при этом опухоль проросла только большую грудную мышцу. При анализе состояния региональных лимфатических узлов, костных структур и легочной ткани на аксиальных срезах, мультипланарных и трехмерных реконструкциях при МСКТ-маммографии также возможна их оценка на наличие метастазов.

Следует отметить, что при маммографии и УЗИ во всех наблюдениях была затруднена оценка рецидивов опухолевых образований после хирургических вмешательств в связи с отеком тканей молочных желез и развитием рубцовых изменений. При проведении МР-маммографии с в/в контрастированием рубцовые изменения давали «усиление», что затрудняло диагностику.

Заключение

Риск развития осложнений после увеличения молочных желез с помощью имплантатов достаточно велик.

Анализ полученных результатов показал, что комплексное применение лучевых методов исследования позволяет надежно установить диагноз осложнений, развившихся после увеличивающей маммопластики.

УЗИ целесообразно применять в качестве первого метода визуализации для диагностики таких осложнений, как серома и гематома. Вместе с тем точность метода ограничена при рубцовых и воспалительных изменениях, что приводит к ошибкам при диагностике разрывов имплантатов и выявлении рецидивов опухолей в окружающих тканях молочных желез.

Использование МР-маммографии целесообразно для уточнения характера изменений имплантатов и молочных желез, выявленных при УЗИ. Однако признак внутрикапсулярного разрыва, характеризующийся наличием линейных структур извитой формы со слабоинтенсивным МР-сигналом, является неспецифичным, так как может быть обнаружен при возникновении складок имплантата и привести к диагностическим ошибкам.

Вследствие высокой информативности МСКТ-маммографии необходимо применять этот метод в качестве дополнительного у пациентов группы высокого риска, а также в случаях, когда имеются противопоказания к проведению МР-томографии.

Использование МСКТ-маммографии с болюсным в/в контрастированием оказалось высокоэффективным в дифференциации рубцовой ткани от рецидивов рака.

Включение данного метода в программу обследования больных с выявленными при УЗИ и МР-маммографии узловыми образованиями неправильной формы вокруг имплантата может повысить специфичность неинвазивной диагно-

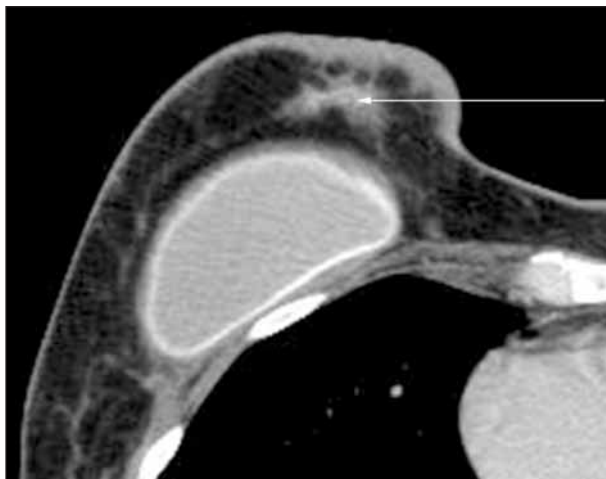


Рис. 6. МСКТ-маммография.

Состояние после радикальной мастэктомии справа с последующей пластикой молочной железы силиконовым имплантатом. Определяется опухолевый узел с неровными тяжистыми контурами (стрелка), утолщение кожи. В выявленном узловом образовании отмечается накопление контрастного вещества с пиком контрастирования в венозную фазу

стики рака и, соответственно, снизить число эксцизионных биопсий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Henriksen T.F., Hölmich L.R., Friis S. et al. The Danish Registry for Plastic Surgery of the Breast: establishment of a nationwide registry for prospective follow-up, quality assessment, and investigation of breast surgery. *Plast Reconstr Surg* 2003;111(7):218—291.
2. Orel S.G. MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2000;38(4): 899—913.
3. Gorczyca D.P. MR imaging of breast implants. *Magn Reson Imaging Clin North Am* 1994;2(4):659—72.
4. Morgan D.E., Kenney P.J., Mekks M.C., Pile N.S. MR imaging of breast implants and their complications. *Am J Roentgenol* 1996;167(5):1271—5.
5. Huch R.A., Künzi W., Debatin J.F. et al. MR imaging of the augmented breast. *Eur Radiol* 1998;8(3):371—6.

В Издательском доме «АБВ-пресс» вышла новая книга под редакцией проф. В.П. Летягина

«ФИТОТЕРАПИЯ ДИФУЗНОЙ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ».

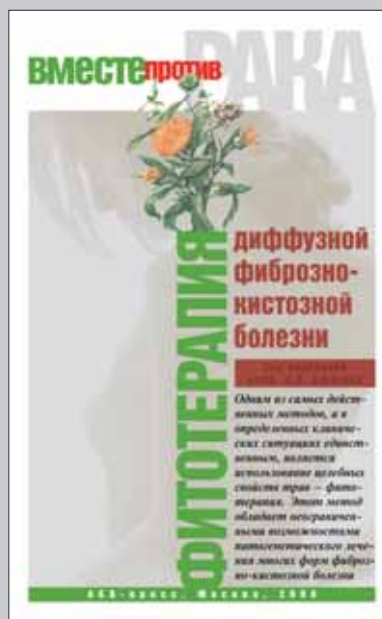
Книга посвящена фитотерапии при диффузной фиброзно-кистозной болезни (ФКБ). Доброкачественные заболевания молочных желез диагностируются у каждой 4-й пациентки в возрасте до 30 лет и у каждой 6-й после 40 лет. Половину из них составляют различные варианты ФКБ. Боли, сопровождающие мастопатию, доставляют 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 КНИГИ



РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ РАДИКАЛЬНУЮ МАСТЭКТОМИЮ

В.П. Летягин, И.В. Высоцкая
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Проблема

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частой онкологической патологией. По данным ВОЗ, по поводу данного заболевания в мире наблюдается и лечится более 11 млн женщин. Практически все пациентки получают различную комплексную терапию, один из основных компонентов которой — хирургическое вмешательство. Несмотря на рост числа больных, у которых удалось сохранить молочную железу (выполнить органосохраняющую операцию), радикальная мастэктомия продолжает оставаться основным видом операционных вмешательств при РМЖ. Потеря молочной железы, особенно в молодом возрасте, для многих пациенток является психологически трудно преодолимой ситуацией. Утерянная эстетическая и сексуальная привлекательность очень часто ведет к «уходу в болезнь», разрыву социальных связей, создавая профессиональные, бытовые и семейные проблемы.

Помимо того, требуются коррекция физического состояния и профилактика возможных послеоперационных осложнений. Таким образом, необходимость применения комплексной реабилитационной программы не вызывает сомнений.

Кроме профессиональной психологической помощи и коррекции физического состояния (лечебная физкультура, физиотерапия), каждая женщина, перенесшая мастэктомию, нуждается в эстетической коррекции своей фигуры. Максималь-

но быстро и эффективно достичь этого можно с помощью экзопротезирования.

В настоящее время разработано и успешно реализуется целое направление в производстве высококачественных и функциональных протезов, специальных бюстгалтеров и купальников для пациенток, перенесших мастэктомию. Эта категория женщин требует к себе особого подхода, что является приоритетным для компаний, разрабатывающих корректирующее белье.

Современные экзопротезы (например, производимые фирмой «Anita», Германия) учитывают все анатомо-топографические особенности проведенной операции, эффективно устраняют образовавшийся дефект, обеспечивая естественность и хорошее самочувствие, что является важнейшим компонентом реабилитационной программы. Протезы имеют достаточно разнообразную форму. Существуют овальные, треугольные, каплевидные варианты. Изготавливаются они, как правило, из силикона и полиуретановой оболочки, производимых из натурального сырья. Материалы проходят строгий дер-



Рис. 1. Силиконовый протез



Рис. 2. Облегченный протез с применением микроволокну



Рис. 3. Протез с системой Flex-gap

матологический и физиологический контроль, благодаря чему обеспечивается отличная совместимость с кожей и телом, быстрая адаптация к температуре тела, прочность к воздействию агрессивных агентов. При этом мягкость, вес, упругая деформация экзопротеза очень близки к свойствам тканей женской груди и соединительных тканей.

На различных этапах послеоперационного периода в зависимости от физиологических особенностей предлагается индивидуальная компенсация с помощью программы протезов AnitaCare.

Непосредственно после операции в качестве щадящей первичной компенсации подходят **первичные текстильные протезы из хлопка или микроволокна** (рис. 1) в сочетании со специальным бюстгальтером, щадящим кожу. Их можно носить практически сразу после удаления дренажа. Такой протез мягкий и легкий, имеет бесшовную сторону к телу из хлопка, объем наполнения регулируется с помощью медицинского волокна. Его использование может быть рекомендовано в раннем послеоперационном периоде до заживления рубцов или во время проведения лучевой терапии. Необходимо отметить, что легкая первичная компенсация не заменяет силиконового протеза.

Комфортные **облегченные протезы с применением микроволокна** (рис. 2) рекомендуются пациенткам с большим тяжелым бюстом, склонным к потливости, или при раздражениях кожи и неровных рубцах. «Дышащее» микроволокно, как и тыльная сторона ребристой конструкции, обеспечивает циркуляцию охлаждающего воздуха во время движения, а также приятную совместимость с кожей, создавая ощущение сухости и свежести при любых климатических условиях.



Рис. 4. Протез с ребристой тыльной стороной

Наиболее естественный внешний вид обеспечивают **протезы с системой Flex-gap** (рис. 3), подразумевающей наличие особой горизонтальной складки на тыльной стороне протеза. Благодаря свойствам Flex-gap при движениях протез «колышется» естественным образом, а в горизонтальном положении опадает так же, как и здоровая грудь. Кроме того, в сочетании с особой мягкостью материалов благодаря новой формуле легкого геля такой протез нежно приспосабливается к послеоперационным неровностям.

Пациенткам, нуждающимся в облегченном протезе, при лимфостазе, а также для занятий спортом (например, плаванием) рекомендуются **протезы с ребристой тыльной стороной** (рис. 4). Со-



Рис. 5. Протез с регулируемым объемом

крашение веса (до 25% по сравнению с полным протезом) происходит за счет использования вертикальных силиконовых «ребер». Ребристая тыльная сторона протеза позволяет воде легко вытекать во время плавания. К тому же с помощью образующихся воздушных камер регулируется микроклимат на поверхности кожи.

Протезы с регулируемым объемом (рис. 5) обеспечивают индивидуальную компенсацию любого дефицита тканей, в том числе после органосохраняющих операций. Через небольшую прорезь на тыльной стороне протез наполняется

медицинским материалом (флисом), который также способствует увеличению потока воздуха между поверхностью кожи и тыльной стороной протеза. Рекомендуется пациенткам с промежуточным размером полноты чашки, тяжелым бюстом, при лимфостазе, представляет наибольшие возможности при компенсации как самого маленького, так и самого большого дефицита тканей.

Контактный протез Vario AnitaCare — уникальный инновационный протез, предполагающий 2 варианта использования: либо в специальном бюстгальтере, как и другие протезы, либо путем фиксации непосредственно к телу благодаря наличию адгезивного элемента. Адгезивный элемент Vario не фиксируется по всей площади прилегания протеза, а имеет форму подковы, способствуя оптимальному доступу воздуха к коже. Помимо того, он эластичен как вдоль, так и поперек, обеспечивая естественность колебаний при движениях. На обе стороны адгезивного элемента нанесен силиконовый гель, прошедший дерматологические испытания и абсолютно безвредный. Для оптимального использования достаточно вымыть поверхность кожи водой с мылом и насухо вытереться. Гель надежно фиксирует протез, исключая соскальзывание или отклеивание. Протез системы Vario AnitaCare прост в обращении, не требует специального моющего средства — достаточно воды и мыла. Видимой со стороны разницы между ношением протеза с или без адгезивного элемента не существует. При обоих вариантах ношения обеспечиваются естественный комфорт и неограниченная свобода движений.

Конечно, женщине достаточно тяжело самой разобраться в широком выборе предлагаемых вариантов компенсации. Лечащий врач, исходя из общего состояния больной и учитывая этапы послеоперационного лечения, должен порекомендовать пациентке но-



Рис. 6, а—г: корректирующее белье



шение экзопротеза в целях максимально быстрого физического, психологического и социального восстановления. Опытные консультанты в специализированных магазинах подбирают для каждой женщины наиболее подходящий именно ей по форме, цвету, размеру и весу экзопротез. Правильно подобранный протез должен отвечать не только эстетическим задачам, но и являться лечебно-профилактическим средством, обеспечивающим наиболее быструю послеоперационную адаптацию и заживление тканей. Такой протез предупреждает нарушение осанки, искривление позвоночника, опущение плеч и т.д.

Основные правила выбора экзопротеза включают в себя следующие принципы:

- 1) масса протеза должна максимально соответствовать массе другой молочной железы;
- 2) размер экзопротеза подбирается по чашечке бюстгалтера;
- 3) экзопротез должен максимально компенсировать возникший после мастэктомии дефект;
- 4) во время примерки женщине лучше не брать протез в руки. Если ей все же любопытно, то необходимо сразу разъяснить, что его тяжесть только видимая. На самом деле молочная железа весит ровно столько же;
- 5) форма экзопротеза должна соответствовать форме молочной железы.

Экзопротез не доставляет женщине много хлопот в гигиеническом плане. Его рекомендуется ежедневно мыть теплой водой с мылом, после чего вытирать мягким полотенцем. Ночью протез хранят в специальной упаковке для сохранения формы неизменной. После посещения бассейна, где вода может быть хлорирован-

ной или морской, необходимо его тщательно вымыть. По возможности протез следует оберегать от булавок и длинных ногтей во избежание его травмы.

В комплект, который предлагается женщине, включено также функциональное и, что немаловажно, весьма эстетическое белье, топы и купальники, делающие косметический дефект практически незаметным (рис. 6). Специальные бюстгалтеры должны обеспечивать надежную фиксацию протеза (кармашки с одной или обеих сторон), изготавливаться из материалов, идеально совместимых с кожей, создавать безупречный комфорт. Конечно, такое белье будет иметь свои особенности:

- достаточно высокое эластическое декольте для оптимальной фиксации протеза;
- эластичные бретели, регулируемые на спине, более широкие при больших размерах. Такие бретели не врезаются в кожу, снимают напряжение в области плеч и шеи;
- завышенная пройма, скрывающая возможные шрамы;
- высокая вставка между чашками;
- широкая, мягкая и эластичная лента под грудью для надежной фиксации.

На сегодняшний день существует возможность выбрать корректирующее белье для любого случая и на любой вкус: для особо чувствительной кожи или после лучевой терапии, после реконструктивных и органосохраняющих операций, при лимфатическом отеке, крупном бюсте.

Задача специалистов — помочь пациентке в оптимальные сроки после операции на молочной железе вернуть себе женственность, привлекательность и чувство уверенности в себе, столь необходимые для восстановления полноценного ритма жизни.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

В статье «Современные принципы лечения хронического болевого синдрома у больных раком молочной железы» *З.В. Павловой, К.П. Лактионова, М.Е. Исаковой, А.М. Павловой, С.В. Погодина*, напечатанной в третьем номере журнала «Опухоли женской репродуктивной системы» за 2008 г., на стр. 7 допущены ошибки:

- в *табл. 4* вместо состав, мг нужно читать состав, доза. В составе препарата солпадеин правильно вместо кофеин 300 мг — 30 мг, а в составе препарата каффетин — вместо кофеин 0,5 г — кофеин 0,05 г;
- в *табл. 5* дозу просидола (зашечные таблетки) 12 мг следует исправить на 20 мг; дюрогезик — вместо 100 мкг/2 — 100 мкг/ч.



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, гиперваскуляризацией, 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. Вартамян; 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





ОСОБЕННОСТИ КАРЦИНОМАТОЗНЫХ ПЛЕВРИТОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ

О.Г. Григорук¹, Л.М. Базулина², Л.Н. Добровольская²,
Т.А. Максименко¹, М.Н. Чечулин², А.Ф. Лазарев¹

¹Алтайский филиал ГУ Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАМН,

²ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул

THE SPECIFIC FEATURES OF NEOPLASTIC PLEURISIES IN BREAST CANCER, BY USING THE DIAGNOSTIC CYTOLOGICAL TECHNIQUE

O.G. Grigoruk¹, L.M. Bazulina², L.N. Dobrovolskaya², T.A. Maximenko¹, M.N. Chechulin², A.F. Lazarev¹

¹Altai Branch, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy
of Medical Sciences, ²Altai Territorial Cancer Dispensary, Barnaul

The cytological characteristics of neoplastic pleurisies were studied in 119 patients with breast cancer. There were some cytological features of pleural fluid in breast cancer and particularities of the cell composition of pleurisies with ductal and lobular breast carcinoma. Differential diagnosis of epithelioid mesothelioma (1.7%) and ovary carcinoma (2.5%) was made and some difficulties were run with lobular carcinoma.

Метастазы при раке молочной железы (РМЖ) могут появляться довольно рано даже при небольшой первичной опухоли, они поражают легкие, кости, печень, кожу, яичники и прочие органы. Нередко диссеминация РМЖ отмечается по плевре. В доступной литературе данные о развитии экссудата в плевральной полости в результате метастатического поражения серозных оболочек разноречивы, выпот в течение заболевания наблюдается, по данным разных авторов, у 3–50% больных РМЖ [1–4]. Исследовательских работ, в которых оценивались возможности цитологического метода диагностики канцероматозного плеврита при РМЖ при первичном обращении больных и после проведенного комплексного лечения, немного [5, 6]. Учитывая разноречивые данные о возможностях цитологического исследования плевритов, была поставлена цель оценить значение метода в определении природы экссудата при РМЖ.

Материалы и методы

В ходе исследования проанализированы данные 190 больных с накоплением плеврита при РМЖ, проходивших лечение в ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер в период с 2001 по 2008 г. Доставленную в цитологическую лабораторию плевральную жидкость центрифугировали по стандартным методикам, окрашивали по методу Паппенгейма, изучали на световом микроскопе. В диагностически сложных случаях использовали возможности цитоцентрифуги Cytospin-4 ($n=15$). Группа сравнения составила 346 наблюдений карциноматозного плеврита с наиболее часто отмечаемыми метастазами

(244 при аденокарциноме легкого, 73 — яичников, 29 — раке желудка).

Результаты исследования были сопоставлены с клиническим течением заболевания и данными канцер-регистра диспансера. Морфологическое подтверждение диагноза первичной опухоли в молочной железе в операционном материале получено у всех больных.

Результаты и обсуждение

Развитие экссудата в плевральной полости наблюдали у 3,3% больных РМЖ от числа пациенток с данным заболеванием ($n=5731$). Опухолевые клеточные элементы в результате метастатического поражения серозных оболочек обнаружены у 119 (62,6%) женщин, как правило, на стороне поражения. У 71 женщины опухолевых клеток при исследовании экссудатов не наблюдалось, притом что у пациенток отмечены поздние стадии заболевания. Применение в диагностической работе цитоцентрифуги позволило диагностировать опухолевый процесс у 15 (16,1%) из 93 больных при невозможности диагностики в традиционной обработке жидкости. Накапливаемая жидкость у этих пациенток микроскопирована неоднократно, но лишь с использованием цитоцентрифуги удалось диагностировать клетки аденогенного рака высокой дифференцировки (рис. 1, а, б).

Наиболее характерным признаком РМЖ в экссудате является образование скоплений шаровидной формы, подобных очертанию ацинусов молочной железы (рис. 2) [2, 7]. Патогномоничные структуры шаровидной формы имеют радиально расположенные однотипные опухолевые клетки средней величины округлой фор-

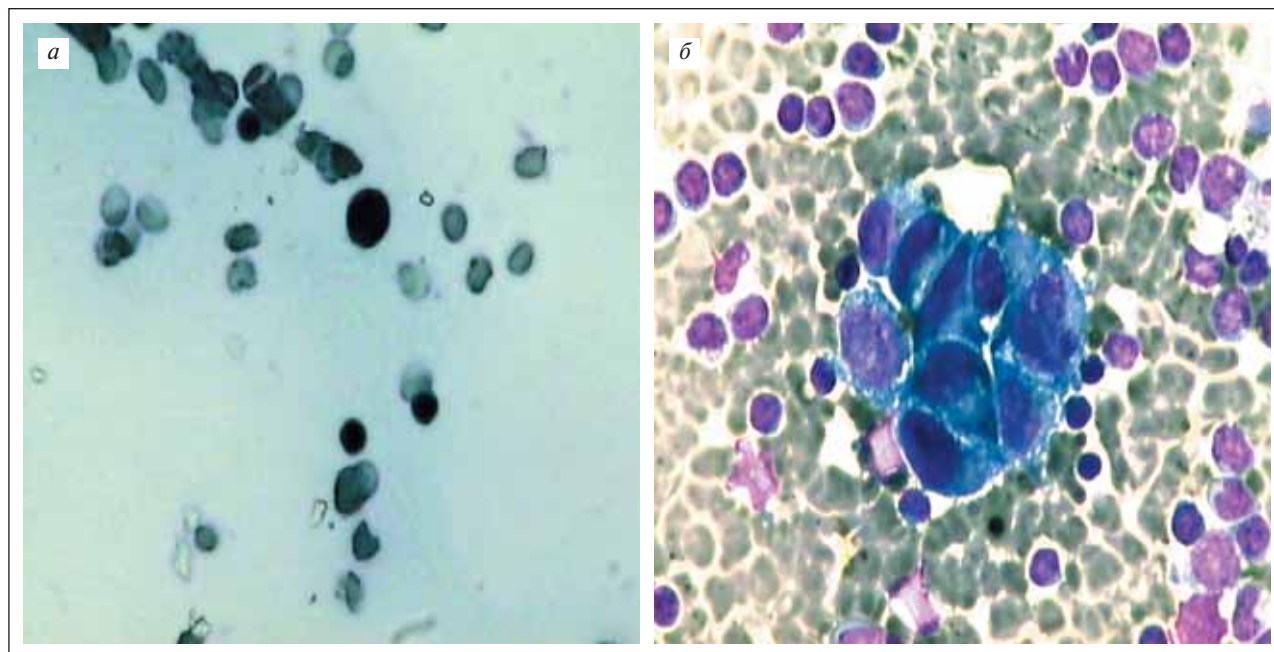


Рис. 1. Больная 3. *а* — единичные клетки опухоли. Плевральная жидкость. Окрашивание по Паппенгейму ($\times 400$); *б* — структура клеток опухоли при использовании цитоцентрифуги. Плевральная жидкость. Окрашивание по Паппенгейму ($\times 400$)

мы. Структуры многослойны, клетки в них плотно прилегают друг к другу. Подобные шаровидные образования позволяют отнести клетки к числу опухолевых даже при небольших размерах и незначительно выраженных признаках анаплазии.

При высокодифференцированном РМЖ (25,2% случаев) в плевральной жидкости присутствуют папиллярные и железисто-папиллярные комплексы из клеток небольшой величины (12—27 мкм) [2]. При понижении дифференцировки опухоли нарастают признаки клеточной анаплазии (40,3% наблюдений). Умеренно дифференцированный РМЖ характеризуется более крупными размерами клеток, выраженным полиморфизмом. Почти во всех ядрах видны гипертрофированные ядрышки. Скопления клеток более рыхлые, многие клетки лежат изолированно, отмечаются разрушенные клетки. При низкодифференцированном РМЖ (5,9% случаев) размер опухолевых клеток обычно больше — 30—40 мкм, с крупными ядрами. Наблюдается большое число митотически и амитотически делящихся клеток. У 28,6% женщин с карциноматозным плевритом при РМЖ степень дифференцировки в практической работе отмечена не была.

В утвердительной форме в цитологическом диагнозе плевральной жидкости указано на принадлежность клеток опухоли к молочной железе на основании описанных патогномичных структур у 61 (51,3%) пациентки. РМЖ по плев-

риту был заподозрен у 14 (11,8%) женщин. Аденогенный рак без указания на первичную опухоль диагностирован у 36 (30,2%) больных. Ретроспективный пересмотр препаратов этих женщин позволяет в половине наблюдений (15,1%) также говорить о РМЖ. Дифференцировали клеточные комплексы РМЖ в плеврите с эпителиоподобной мезотелиомой в 2 (1,7%) случаях,

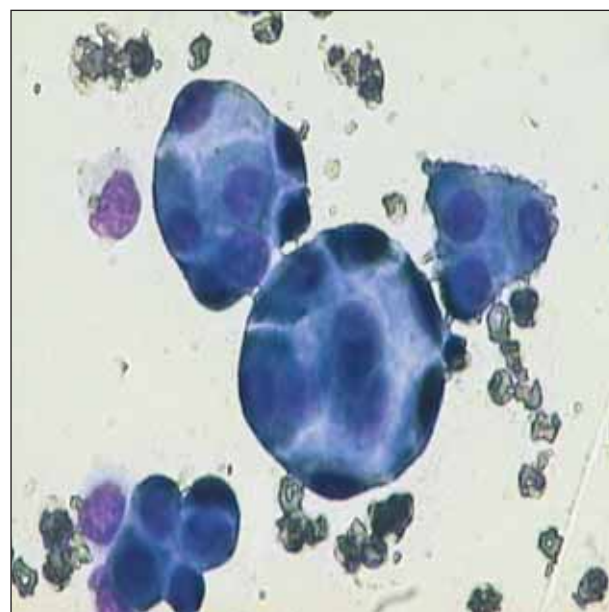


Рис. 2. Шарообразные структуры клеток протокового РМЖ, напоминающего ацинусы молочной железы. Плевральная жидкость. Окрашивание по Паппенгейму ($\times 400$)

при которых с использованием иммуноцитохимических маркеров мезотелиома была исключена. В 3 (2,5%) случаях клетки высокодифференцированной аденокарциномы с наличием секретирующих волоконцев у края клеток имитировали рак яичника, в 3 (2,5%) — цитологически лишь констатировали злокачественные клетки без дальнейшего уточнения принадлежности опухоли. При наличии в препаратах трубчатых и сосочковых структур с беспорядочным расположением клеток говорить о РМЖ проблематично.

У 12 (10,1%) женщин метастатическое поражение плевры было зафиксировано до начала лечения. При проведении дифференциального диагноза цитологическое исследование указывало на РМЖ. Однако успешной диагностика плеврита при РМЖ бывает не всегда.

Для иллюстрации сложности цитологической диагностики РМЖ в определении первичного образования по экссудату плевральной жидкости приводим наблюдение.

Больная 3. 52 лет, направлена в клинику на обследование с наличием экссудата в плевральной полости слева. На рентгенограммах органов грудной клетки левое легочное поле затемнено до уровня переднего отрезка четвертого межреберья за счет неравномерного утолщения плевры. Остальные легочные поля — без инфильтративных и очаговых теней. Периферические лимфатические узлы (ЛУ) не увеличены. Дыхание везикулярное, слева в нижних отделах ослаблено. Клинический диагноз — подозрение на мезотелиому. При фибробронхоскопическом исследовании опухолевой патологии не определяется. При ультра-

звуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости данных, подтверждающих наличие очаговой патологии, нет, в левой плевральной полости определяется экссудат. Под местной анестезией пунктирована плевральная полость, получено 800 мл экссудата. При цитологическом исследовании жидкости установлен диагноз аденогенного рака. Пациентка дополнительно обследована у гинеколога: выполнены УЗИ гениталий, пункция заднего свода, гистероскопия, диагностическое выскабливание полости матки — данных в поддержку первичного процесса в органах репродуктивной системы нет. Также проведена маммография: фиброзно-кистозная болезнь, данных о наличии рака нет. При ирригоскопии отмечены признаки колита, опухолевая патология отсутствует. Многочисленные диагностические процедуры исключали рак легкого, желудка, яичника, молочной железы. Больная прошла 5 курсов полихимиотерапии без первично установленного очага, которые позволили значительно улучшить самочувствие пациентки. При контрольном обследовании в течение 2 лет накопления жидкости в плевральной полости отмечено не было. По истечении этого периода больная поступает в отделение гинекологии с наличием асцита, при цитологическом исследовании которого вновь диагностируется аденогенный рак умеренной дифференцировки. При лапароскопии из брюшной полости удалено до 4,0 л геморрагической жидкости. Печень не увеличена, на висцеральной поверхности левой доли одиночные выбухающие образования белесоватого цвета до 1 см в диаметре. Произведена чрескожная пункция печени, установлен метастаз аденогенного рака. Сероза инфильтрирована множественными выбухающими образованиями белесовато-розового цвета до 0,2—0,5 см в диаметре. Матка не увеличена, подпаяна к передней стенке малого таза. На правом яичнике обнаружено образование до 5 см в диаметре с гладкой капсулой. На рентгенограммах органов грудной клетки отмечен хронический бронхит. При фиброгастроскопических, ректороманоскопических и ирригоскопических исследованиях диагностированы смешанный гастрит, колит и проктосигмоидит.

Были проведены иммуноцитохимические исследования с шестью антителами опухолевых клеток из асцитической жидкости, при которых установлена эпителиальная природа опухоли. Однако рак яичника исключен в связи с положительной реакцией на моноклональный раково-эмбриональный антиген (Clope II-7). Поиски первичного очага были продолжены. На границе наружных квадрантов левой молочной железы латерально обнаружили гипоехогенное образование однородной структуры с ровными контурами размером

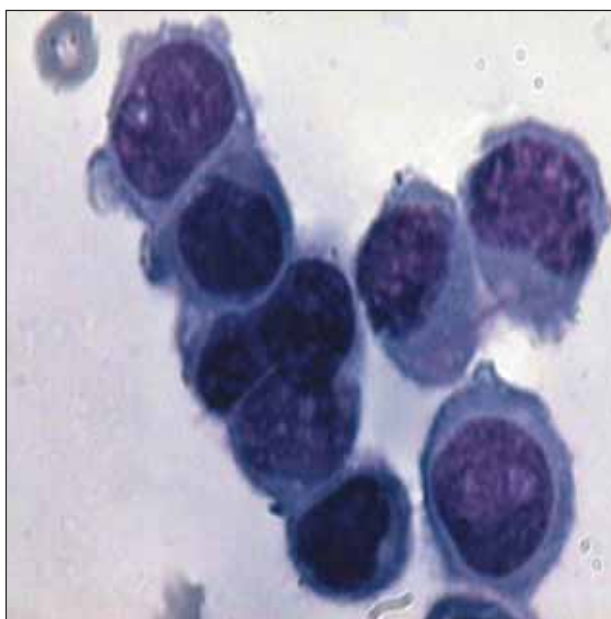


Рис. 3. Клеточные структуры в виде тяжей и цепочек при дольковом РМЖ. Плевральная жидкость. Окрасивание по Паппенгейму (× 1000)

9×6×10 мм. Ретромаммарное пространство не изменено. Млечные протоки не расширены. В левой аксиллярной области определяются 2 ЛУ пониженной эхогенности, неоднородной структуры, с ровными четкими контурами, размером 15×16×18 и 11×11×9 мм. При пункции описанных образований диагностирован умеренно дифференцированный аденогенный рак первичного образования в молочной железе с метастазом в ЛУ аналогичной опухоли. Таким образом, лишь в результате повторного поиска первичного образования был установлен РМЖ.

В случае гистологической формы первичного образования в молочной железе с метастазом в плевральную полость большая часть наблюдений соответствовала инфильтрирующему протоковому раку — 116 (97,5%), дольковый рак отмечен в 3 (2,5%) случаях. Других гистологических форм в первичном образовании молочной железы изучаемой группы больных не выявлено. Все описываемые ранее признаки характеризовали инфильтрирующий протоковый рак. При дольковом раке в карциноматозных плевритах скоплений шаровидной формы, подобных очертанию ацинусов молочной железы, зафиксировано не было [8]. В жидкости наблюдали клеточные структуры в виде тяжей и «цепочек» из прилегающих друг к другу клеток, которые характеризовались неровными контурами, наличием полиморфных ядер и отсутствием ядершек (рис. 3).

Патоморфоз клеток опухоли РМЖ после проведенной химиотерапии (ХТ) в плевральной жидкости наблюдался у 8 (6,7%) пациенток. Цитоморфологические признаки изменений опухолевых клеток характеризовались признаками жировой, вакуольной, гидропической дистрофии клеток, увеличением их размеров и ядер, присутствием гигантских разрушенных клеток с изменением хроматина (рис. 4). В остальных наблюдениях опухолевые клетки имели сохраненный вид.

Исследование рецепторов стероидных гормонов опухолевого клеточного материала из плевральной жидкости после проведенной ХТ при РМЖ в 2 случаях было неинформативным [3].

Из числа пациенток с карциноматозом метастазное возникновение рака в другой молочной железе имело место у 3 (2,5%) больных. Выявлено по 1 наблюдению сочетания РМЖ с другими злокачественными новообразованиями (первично-множественные опухоли) у пациенток с хроническим лимфолейкозом, эпителиоидно-клеточной меланомой, плоскоклеточным ороговевающим раком вульвы, цистаденокарциномой яичника, аденокарциномой эндометрия и прямой кишки.

Диссеминацию РМЖ по плевре отмечали в различные сроки после установления первичного диагноза — в течение года у 33 (27,7%) пациенток. Отдаленные метастазы диагностированы через 11—17 лет у 12 (5,5%) больных, самые поздние метастазы наблюдали у 2 (1,7%) женщин через 21 год и 1 (0,8%) — через 31 год. За изучаемый семилетний период продолжительность жизни после возникновения карциноматозного плеврита у женщин при РМЖ до 1 года зафиксирована в 58 (48,7%) случаях, от 1 года до 4 лет — в 16 (13,4%). От соматического заболевания умерла 1 (0,8%) пациентка, судьбу 26 (21,8%) женщин проследить не удалось. При поддерживающей ХТ в условиях ГУЗ АКОД 17 (14,3%) пациенток живы без признаков прогрессирования опухолевого процесса от 4 до 7 лет.

Чаще всего из онкологических заболеваний в плевральной жидкости отмечен аденогенный рак ($n=482$). Большую часть карциноматозов (53,5%) составил рак легкого. РМЖ с накоплением плевральных выпотов обнаружен в 22,0% случаев всех карциноматозов, рак яичников — в 13,5%, рак желудка — в 5,3% (см. таблицу). В группе сравнения при микроскопии метастазов аденогенного рака различных локализаций всегда выявлялись железистоподобные структуры. Предполагать первичную локализацию опухоли — довольно проблематично [9]. Тем не менее при РМЖ патогномичные структуры с большой вероятностью характеризуют эту опухоль. У больных аденогенным раком других локализаций шарообразных структур, напоминаю-

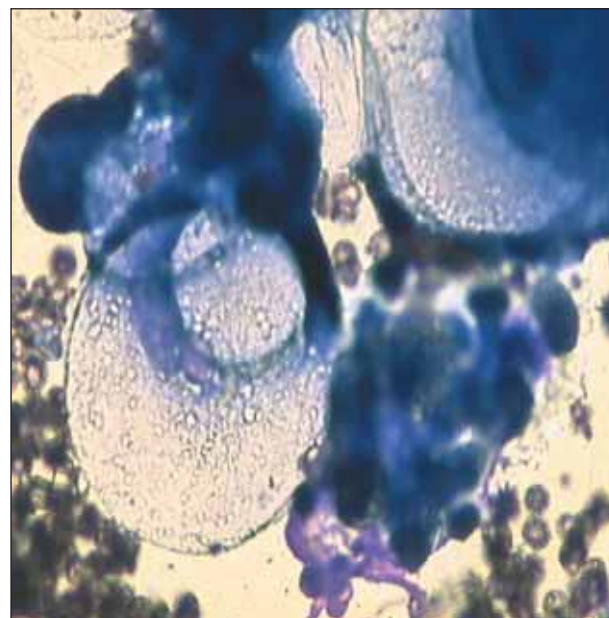


Рис. 4. Патоморфоз клеток опухоли РМЖ после проведенной ХТ. Признаки жировой и вакуольной дистрофии клеток. Плевральная жидкость. Окрасивание по Паппенгейму (× 400)



Характеристика карциноматозных плевритов

Нозология/локализация	Число больных								Всего
	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г. (5 мес)	
Аденокарцинома:									
легкое	23	33	27	30	43	36	37	15	244
молочная железа	7	10	13	18	18	23	23	7	119
яичники	9	9	8	4	13	8	13	9	73
желудок	3	1	5	3	5	3	7	2	29
предстательная железа	—	—	—	—	1	2	1	—	4
поджелудочная железа	—	—	—	—	—	1	1	—	2
эндометрий	—	1	—	1	—	—	1	1	4
кишечник	1	—	—	—	2	1	2	—	6
щитовидная железа	—	—	—	—	—	—	—	1	1
Плоскоклеточный рак легкого	3	—	1	2	5	5	3	2	21
Мелкоклеточный рак легкого	2	2	3	2	5	6	3	1	24
Плоскоклеточный рак пищевода	—	1	—	—	1	—	—	—	2
Почечно-клеточный рак	—	—	3	1	4	—	—	2	10
Переходно-клеточный рак мочевого пузыря	1	—	—	—	—	—	—	—	1
Карциноматоз	49	57	60	61	97	85	91	40	540

щих ацинусы молочных желез, не обнаружено. Дифференциальная диагностика проводилась с мезотелиомой, раком яичника, затруднена при дольковом раке.

Выводы

В плевральной жидкости при диссеминации РМЖ присутствуют специфические патогномичные признаки, позволяющие отличить его от аденогенного рака других локализаций. Накоп-

ление плевральных выпотов отмечено у 3,3% женщин с данным заболеванием. В большинстве наблюдений гистологическая форма в первичном образовании соответствовала инфильтрирующему протоковому раку, при котором в экссудате были выявлены шарообразные структуры. При дольковом РМЖ клеточные структуры имели вид тяжей и цепочек из прилегающих друг к другу клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глузман Д.Ф., Скияренко Л.М., Надгорная В.А., Крячок И.А. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей. Киев: Морион, 2003. с. 78—91.
2. Липова В.А., Котов В.А. Дифференциальная диагностика опухолей по клеточному составу серозных жидкостей. СПб., 2003. с. 10—9.
3. Schwarz C., Lubbert H., Rahn W. et al. Medical thoracoscopy: hormone recaptor content in pleural metastases due to breast cancer. J Eur Respir 2004;24:728—30.
4. Sears D., Hajdu S.I. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusion. Acta cytol 1987;31:85.
5. Davidson B. Malignant Effusions. From diagnosis to biology. Diagn Cytopathol 2004;31:246—54.
6. Light R.W. Diagnostic principles in pleural disease. Eur Respir J 1997;10(2):476—8.
7. Долгов В.В., Шабалова И.П., Миронова И.И. и др. Выпотные жидкости. Лабораторное исследование. М.: Триада, 2006. с. 62—6.
8. Di Bonito L. Immunocytochemistry's role in detecting primary tumor site of malignant effusions. 34th European Congress of Cytology, Rovaniemi, Finland. J Cytopathol 2008; 19(Suppl 1):52.
9. Longatto A. Identification of the primary site of metastatic adenocarcinoma in serous effusion. Acta Cytol 2002;46:651—8.



ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАННИХ ФОРМ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.С. Пирогова, В.П. Летягин, С.Б. Петерсон

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

CONSERVATIVE SURGERY IN THE COMPLEX TREATMENT FOR EARLY BREAST CANCER

M.S. Pirogova, V.P. Letyagin, S.B. Peterson

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

State Education Institution Post-Graduate Education of Russian State Medical University of Russian Public Health, Moscow

Particularities of various types of breast-conserving surgery in the framework of complex treatment of early breast cancer are discussed. Combined modality (breast-conserving surgery combined with radiotherapy) is preferred: it makes possible to reach favorable long-term results. Implementation of this approach allows most patients to rehabilitate in short period of time and to return to adequate life style.

Хирургическое лечение опухоли молочной железы предпринималось еще в древности. Несколько тысяч лет до нашей эры в папирусе Эдвина Смита было представлено 8 наблюдений опухолей и язв молочной железы, которые рекомендуются местно прижигать раскаленным металлическим наконечником. Полное удаление молочной железы впервые было описано Цельзиусом в конце I в. до н. э., а врач из Александрии Леонидес советовал заканчивать операцию прижиганием ложа опухоли раскаленным железом. Первым, наряду с удалением молочной железы, стал удалять подмышечные лимфатические узлы (ЛУ) Маркус Аурелиус Северинус (1580—1656). Ли Дран (1757) указывал на способность рака молочной железы (РМЖ) распространяться по лимфатическим путям. Однако только Ч. Мур в 1867 г. на заседании Королевского медицинского и хирургического общества в Лондоне впервые четко сформулировал положения, которые могли бы обеспечить радикальность хирургического лечения РМЖ — одномоментное удаление всей молочной железы и подмышечных ЛУ. При этом он отметил пагубность попытки сохранения измененной кожи и необходимость избегать нарушения целостности опухоли или ее обнажения. Постепенно эти идеи получили распространение, была улучшена методика удаления подмышечных ЛУ. Дальнейшее развитие хирургии РМЖ привело к разработке методов радикальной мастэктомии по Холстеду—Майеру (1891—1894) и модифицированной радикальной мастэктомии по Пэйти (1948) [1].

Исторический путь, пройденный хирургией молочной железы, завершился появлением консервативных типов оперативных вмешательств, таких как квадрантэктомия, лампэктомия и туморэктомия, широко применяемых в последние годы [2].

Совершенствование диагностических методов, осуществление скрининговых программ

и ориентация населения привели в последние годы к увеличению процента больных ранними формами РМЖ. В связи с этим на повестку дня встал вопрос об объеме лимфодиссекции. В последнее время все более широко используется методика исследования сигнальных (или «сторожевых») ЛУ. Сигнальный, или «сторожевой», ЛУ — это барьер, который первым поражается при локорегионарном прогрессировании. Стандартное исследование обычно включает в себя контрастирование и введение радиоизотопного препарата. Чувствительность метода — 93—95%, специфичность — 100%. Применение только контрастирования выявляет ЛУ в 59—75% случаев, радионуклеидное исследование — в 98,7%. В случае отсутствия поражения сигнального ЛУ при раннем раке лимфодиссекция I—III уровня считается процедурой выбора. При поражении «сторожевого» ЛУ вопрос о лимфодиссекции не стоит.

Наиболее часто сохраненные оперативные вмешательства используются при хирургическом лечении ранних форм РМЖ.

Тем не менее существует ряд клинических ситуаций, когда их выполнение становится по тем или иным причинам невозможным. К ним относят:

- центральную локализацию опухоли;
- принадлежность к мужскому полу;
- беременность;
- мультицентрический рост;
- визуализацию рассеянных кальцификатов на маммограмме, подозрительных на рак;
- облучение молочной железы или грудной стенки в анамнезе, когда невозможно повторное облучение;
- наличие 2 опухолей, требующих отдельных разрезов;
- развитие системных заболеваний соединительной ткани с поражением кожи (склеродермия, системная красная волчанка);

- наличие опухолей диаметром > 5 см при небольшой молочной железе — в этом случае вероятен выраженный косметический дефект.

Во всех остальных случаях, без сомнения, подобный тип хирургических вмешательств является предпочтительным, поскольку несет в себе большой «косметический» заряд, способствующий скорейшей социально-психической реабилитации.

Однако решение вопроса контроля локальных рецидивов невозможно без проведения послеоперационного облучения.

Лучевая терапия (ЛТ) при РМЖ чрезвычайно важна. Этот способ лечения может применяться как самостоятельно, так и в сочетании с другими методиками.

В комбинации с оперативным вмешательством (до него) ЛТ позволяет проводить операцию в более оптимальных условиях за счет гибели большинства опухолевых клеток и резкой девитализации оставшихся. Адьювантное облучение после сохраненных операций является наиболее частым. В зону лучевого воздействия включаются молочная железа и ложе опухоли. Разовая доза равняется 2 Гр, проводится 5 раз в неделю до суммарной дозы 50 Гр. При наличии метастазов в регионарных ЛУ они также включаются в зону облучения. Регионарные зоны облучают до суммарной дозы 45 Гр [2].

Применение только локальных методов лечения (хирургическое, лучевое) в определенных клинических ситуациях бывает недостаточным. У части больных необходимо использовать и системные варианты терапии. Рекомендации по применению адьювантной химиотерапии (ХТ) на ранних стадиях РМЖ стали появляться в основном в конце 80-х годов. За последние 15 лет в рандомизированных исследованиях было показано, что проведение ХТ может повысить выживаемость и у больных без поражения регионарных ЛУ [3].

На основании разработанных критериев определены следующие алгоритмы проведения послеоперационной терапии.

- Лечебная группа с низким риском не требует системного лечения. Терапией выбора может служить применение тамоксифена или ингибиторов ароматазы при положительных рецепторах.
- Ведущая роль в терапии группы умеренного риска отводится тамоксифену.
- Для больных с высоким риском обязательным является проведение ХТ + гормонотерапии (ГТ), причем вне зависимости от рецепторного статуса (постменопауза, престарелый возраст) [2].

По материалам РОНЦ им. Н.Н. Блохина, за десятилетний период наблюдалось 920 больных ранними формами РМЖ, из них у 53 пациентов отмечена преинвазивная форма процесса.

Преинвазивный РМЖ считается начальным раком, вероятность развития которого, по данным разных авторов, колеблется в пределах 15—25% [4].

За последние годы активный скрининг с помощью маммографического исследования привел к увеличению частоты выявляемости этой патологии на 4—6%. Характерными рентгенологическими критериями протокового преинвазивного рака большинство авторов считают определяемые на маммограммах микрокальцинаты (60—87%), а присутствующая на рентгенологических снимках тень уплотнения в 50% случаев соответствует дольковому неинвазивному раку [5].

В разных возрастных группах эта патология встречается с различной степенью вероятности. Так, у женщин моложе 40 лет преинвазивный рак диагностируется в 5% случаев РМЖ, а в возрасте 40—55 лет — до 37%. По данным одних авторов, средний возраст пациенток с раком *in situ* составляет 53 года, по сведениям других — не превышает 44,3 года [6].

Тактические подходы к лечению преинвазивного РМЖ можно свести к нескольким направлениям, роль и место которых до настоящего времени широко обсуждаются во всем мире.

- Хирургическое лечение:
 - ограниченная или секторальная резекция;
 - необходимость выполнения лимфаденэктомии, избирательная или тотальная лимфаденэктомия;
 - мастэктомия с выполнением реконструктивной операции.
- Применение ЛТ:
 - немедленная или отсроченная ЛТ;
 - облучение всей молочной железы и целесообразность проведения ЛТ на регионарные зоны.
- Консервативное лечение

Лечение преинвазивного РМЖ может иметь некоторые нюансы, зависящие от морфологических данных (дольковый *in situ* или внутрипротоковый неинвазивный рак).

1. Дольковый рак *in situ*

Это рак с вовлечением в процесс внутридольковых млечных ходов [7]. Многие считают его предраковым состоянием, а не раком [2].

Данный тип часто встречается в возрастной группе 44—47 лет, а преимущественной его локализацией считается левая молочная железа.

Обычно диагноз долькового рака *in situ* ставится при оперативных вмешательствах по поводу доброкачественных заболеваний либо является случайной находкой [8].

Характерная особенность дольковой преинвазивной карциномы — высокая частота мультицентричности [4].

Клиническое течение этого процесса отличается относительной благоприятностью. Частота



появления на фоне долькового преинвазивного рака инвазивного РМЖ, по данным разных авторов, колеблется от 5,3 до 25% [9].

Тактические подходы к лечению долькового рака *in situ* достаточно многообразны и до сих пор широко обсуждаются.

Одним из вариантов хирургического лечения при наличии микрофокусов долькового рака *in situ* является оперативное вмешательство в объеме секторальной резекции с последующим клиническим и рентгенологическим контролем. При малом раке (опухолевый узел диаметром < 5 мм) показана широкая секторальная резекция с подмышечной лимфаденэктомией или без нее [10]. При обнаружении мультицентричного роста рекомендуется выполнение простой или радикальной мастэктомии с последующей реконструкцией молочной железы или без таковой [11]. Разработка лечебной тактики должна учитывать факторы риска и психологический статус больной, степень ее желания сохранить молочную железу. Авторы рекомендуют дополнить сохранное оперативное вмешательство подмышечной лимфаденэктомией и биопсией противоположной молочной железы [2]. Вероятность возникновения послеоперационных осложнений после лимфодиссекции, как и решение вопроса об ее уровне, можно оценить после выполнения биопсии сигнальных ЛУ.

М.С. Dias Nils и соавт. изучили результаты экономных оперативных вмешательств, проведенных 26 из 63 больных дольковым раком *in situ*. Из них только у одной больной развился рак в этой же молочной железе, рак второй железы не выявлен. Авторы приходят к выводу о целесообразности выполнения экономных оперативных вмешательств в аналогичных ситуациях [2].

В пользу комбинированного варианта лечения высказываются и R.F. Phipps и соавт., считающих, что с учетом менее агрессивного (по сравнению с протоковым) течения долькового рака *in situ* и гормональной зависимости последнего применение комбинации широкой секторальной резекции с последующей ГТ тамоксифеном и тщательным мониторингом является наиболее адекватной схемой лечения этой категории больных [2].

К аналогичным выводам пришли J.L. Connolly и соавт. [12].

Приведенные P. Varillari и соавт. результаты комбинированного лечения данной патологии, включающего широкую секторальную резекцию с последующим проведением ЛТ, позволившей добиться 100% общей выживаемости, свидетельствуют в пользу данного варианта лечебной тактики [13].

2. Внутрипротоковый неинвазивный рак

По данным S. Swain и соавт., частота случаев внутрипротокового неинвазивного рака составля-

ет от 5 до 8%, а по данным B. Giarad и соавт. — от 2 до 11% среди всех злокачественных новообразований молочных желез. Средний возраст больных, страдающих этой патологией, — 51–59 лет, т.е. несколько больше, чем при дольковом раке *in situ*. В последнее время наметилась тенденция увеличения выявляемости протокового рака *in situ* в связи с использованием активного маммографического скрининга. Наиболее распространенные рентгенологические характеристики протокового преинвазивного рака — скопление микрокальцинатов (75%) либо наличие небольших участков уплотнения с деформированной структурой (25%) [2].

Так же как и дольковая преинвазивная карцинома, протоковый рак *in situ* редко встречается у мужчин.

Протоковая карцинома *in situ* представляет собой рак протоков, инвазирующий окружающую строму и характеризующийся 5 типами роста: солидный, папиллярный, угревидный, криброзный и камедокарцинома [2].

Наиболее неблагоприятным течением отличается камедокарцинома, в силу своей агрессивности имеющая более высокую степень микроинвазии [2].

При разработке лечебной тактики в отношении данной патологии, без сомнения, необходимо учитывать все своеобразные проявления этой формы РМЖ.

В ряде работ в наиболее унифицированном виде разработаны подходы к хирургическому и комбинированному лечению протокового рака *in situ* [2, 14–16].

- Широкое иссечение рекомендуется при одиночных непальпируемых поражениях, отсутствии данных, указывающих на угревидный тип рака, наличии высокой клеточной дифференцировки, отсутствии опухолевых клеток по краю резекции и маммографическом подтверждении всех удаленных микрокальцинатов с последующим динамическим наблюдением за больной.

- Широкое иссечение + ЛТ (от РОД 2 Гр до СОД 50 Гр с двух тангенциальных полей) применимо при одиночных поражениях большого размера — до 4 мм, отсутствии мультицентричности роста и признаков рака Педжета, отсутствии элементов опухоли по краю резекции, маммографическом подтверждении отсутствия микрокальцинатов и возможности дальнейшего динамического контроля.

- Мастэктомия при протоковом неинвазивном раке является операцией выбора и не должна включать удаление аксиллярных ЛУ. Мастэктомия выполняется при размерах поражения > 5 мм, в случае наличия диффузных микрокальцинатов, при мультицентричном росте, наличии элементов рака Педжета, повторной операции в связи с гис-

тологическим выявлением опухоли по краю резекции или отказе больной от проведения ЛТ. Кроме того, назначение мастэктомии целесообразно при угрожающем или низкодифференцированном раке.

Аналогичных принципов лечебной тактики придерживается М. Маггю и соавт.: они рекомендуют использовать только одну эксцизионную биопсию у пациенток с преинвазивным протоковым раком при отказе от другой тактики лечения и поражении < 1 см. При большем объеме первичного очага в комбинацию с секторальной резекцией лучше добавлять ЛТ. Частота местных рецидивов, по данным авторов, колеблется от 2 до 10% [2].

T.S. Fentiman и соавт. не только рекомендуют включать ЛТ в комбинированный вариант лечения (не позднее 8 нед после оперативного вмешательства в объеме секторальной резекции), но также утверждают, что частота рецидива заболевания при этом снижается до 5% [2].

Схожие результаты получили J.L. Connolly и соавт. [12].

E.R. Fisher и соавт. считают оправданным и предпочтительным применение сохранных операций, несмотря на возможность развития многоочагового характера опухоли. По мнению авторов, все очаги располагаются вблизи основного, и проведение послеоперационной ЛТ дополняет эффект операционного этапа. Аналогичной точки зрения на проблему придерживается М. Трояни [2].

Активно обсуждаются вопросы о необходимости выполнения лимфаденэктомии и уровне удаления ЛУ. Например, G.F. Schwartz и соавт. [15] показали, что в 25% случаев при преинвазивном раке присутствуют метастазы в подмышечных ЛУ. В связи с этим выполнение лимфаденэктомии целесообразно во всех отношениях. Схожие данные получены в исследованиях M.J. Silverstein и соавт. [16] и А. Грueвой и соавт. [17].

Как отмечалось выше, в программах лечения ранних форм РМЖ лидирующие позиции занимают органосохраняющие операции. Подобный тип хирургических вмешательств, дополняемый проведением ЛТ, позволяет добиться высоких отдаленных результатов. По данным В.П. Летагина [7], среди 337 больных I—IIA стадией РМЖ, одинаковые 5-летние результаты выживаемости получены

в группах пациентов, которым выполнялись операция Холстеда ($n=100$, 84,4%), модифицированная радикальная мастэктомия Пэйти ($n=139$, 90,6%) и радикальная резекция с последующей ЛТ по показаниям ($n=98$, 82,4%).

Комбинированное лечение 38 больных I—II стадией РМЖ с использованием крупнофракционного облучения с последующей радикальной резекцией позволило В.П. Харченко и соавт. [18] получить следующие результаты: все больные живы на протяжении 58 мес, рецидивов и метастазов в регионарных зонах не отмечено, у 2 пациентов через 11 и 14 мес после окончания лечения выявлены метастазы в костях скелета; у 95% больных признаки возврата заболевания отсутствуют. Авторы отмечают у большинства пациентов удовлетворительные функциональный, косметический и психологический эффекты.

Возникновение рецидивов после органосохраняющих вмешательств без применения локального воздействия наблюдается у 43% больных [14]. При проведении дополнительной адъювантной ЛТ число местных рецидивов снижается до 12%, а по данным других авторов — до 10%.

Появление поздних местных рецидивов J.M. Kurtz и соавт. [19] связывают именно с назначением неадекватной методики облучения.

Необходимость осуществления послеоперационного облучения подчеркивают О. Вудури и соавт., а также ряд других зарубежных и отечественных авторов. По представленным данным, около 26% местных рецидивов локализируются вблизи ложа опухоли. При отказе от облучения после экзотомической операции рецидив РМЖ возникает в 15—40% случаев. Также увеличилась продолжительность жизни пациенток, получавших ЛТ, по сравнению с необлученными больными, что и продемонстрировали в своей работе J. Marinello и соавт. [2].

Таким образом, комбинированный вариант (сохранная операция + ЛТ) лечения больных ранними формами РМЖ, несомненно, является предпочтительным. Использование его при равной результативности сохранения молочной железы позволяет большинству пациенток наиболее полноценно реабилитироваться и в более короткие сроки вернуться к полноценной жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиквадзе В.Д. Хирургия рака молочной железы. В сб.: Клиническая маммология. Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. Вып. 1. М.; 2005.
2. Высоцкая И.В., Летагин В.П., Абашиян С.Ю. и др. Лечение ранних форм рака молочной железы. М.; 2000.
3. Baillet F. Conservative treatment of breast cancer. Path Biol 1994;42(10):961—2.
4. Steward H.J., Forrest A. et al. Randomized comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. Br J Cancer 1996;74:297—9.
5. Дадченко В.С. Эволюция методик предоперационной лучевой терапии при раке молочной железы. Вопр Онкол 1990;36(12):1448—54.
6. Кушлинский Н.Е., Портной С.М., Лактионов К.П. Рак молочной железы. М.: РАМН; 2005.
7. Летагин В.П. Первичный рак молочной железы. М.; 1996.
8. Barrie R.C., Mary A.E. Breast disease. USA; 1995.
9. Волчков А.В., Третьяков И.В., Шевченко И.Г. и др. Органосохраняющие операции при раке молочной железы. Актуальные проблемы профилактики

и лечения рака молочной железы: Тезисы симпозиума. Орел, 9—10 июня, 1993 г. Орл обл онкол диспансер. СПб., 1993. с. 23—4.

10. Gonzales B.M., Lopes-Maniz J.T., Battel F.J. et al. Estado actual de los tratamientos locoregionales en el cancer de mama en estadios precoces. *Oncologia* 1991;14(1):11—2, 17—8, 21—2.

11. Villeirs G. et al. Ductal carcinoma in situ (DCIS): Correlation between mammological differentiation. *Abstr 10th European congress of Radiology, Vienna, Austria. March 2—7, 1997. Amsterdam, 1997. p. 2—29.*

12. Connolly J.L., Rocht A., Boyages J. et al. In situ carcinoma of the breast. *Annu Rev Med.* 1989;40:173—80.

13. Barillari P., Leuzzi R., Nardi M. et al.

Resultati della chirurgia conservativa net carcinoma mammario T1. *Nostra esperieza su 66. Casi trattati.* Minerva chir 1994;49(11):1083—8.

14. Fisher E.R., Leeming R., Anderson S. et al. Conservative management of intraductal carcinoma of the breast. *J Surg Oncol* 1991;47:139—47.

15. Schwartz G.F., Finkel G.C., Garcia J.C., Patchefsky A.S. Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast. Treatment by local excision and surveillance alone. *Cancer* 1992;70(10):2468—74.

16. Silverstein M.J., Waisman J.R., Gamagami P. et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases). Clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990;66(1):102—8.

17. Груева А., Тодоров В., Гаврилов И. и др. Выживаемость больных внутрипротоковым раком молочной железы. Влияние микроинвазии на метастазирование в подмышечных лимфоузлах. *Онкология* 1993;30(Suppl 1):122—3.

18. Харченко В.П., Панышин Г.А., Чхиквадзе В.Д. и др. Варианты органосохранного лечения рака молочной железы I стадии. Актуальные проблемы профилактики и лечения рака молочной железы. Тезисы симпозиума. Орел, 9—10 июня, 1993 г. Орл обл онкол диспансер. СПб., 1993. с. 115—6.

19. Kurtz J.M., Spitalier J.M., Amalric R. et al. The prognostic significance of late local recurrence after breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18(1):87.

ВЛИЯНИЕ ЛИМФОКИНОВ НА ЛЕКАРСТВЕННУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.Т. Алимходжаева

Республиканский онкологический научный центр МЗ Республики Узбекистан, Ташкент

EFFECT OF LYMPHOKINES ON DRUG RESISTANCE OF BREAST TUMOR

L.T. Alimkhodzhaeva

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

The paper considers the effect of cytokines isolated from autologous peripheral lymphocytes on the kinetics of breast cancer, which is exhibited by induced apoptosis and inhibited proliferation. The effect achieved leads to the conclusion that the isolated cytokines have antitumor action.

В настоящее время лечение онкологических больных неразрывно связано с хирургическим вмешательством в комплексе с химиолучевой терапией. К сожалению, применение любых цитотоксических препаратов — синтетических, полусинтетических, природных — нередко ограничено из-за их высокой токсичности и недостаточной избирательности. В связи с этим проблема поиска дополнительных методов лечения, способных подавить рост и распространение злокачественных опухолей, устранить последствия традиционной полихимиотерапии, достичь у больного состояния стабильной и, по возможности, максимально длительной ремиссии, чрезвычайно актуальна. При этом поиск лекарственных средств должен быть направлен не только на уничтожение популяции опухолевых клеток, но и на восстановление противоопухолевой резистентности организма [1—3]. Именно поэтому внимание исследователей все больше привлекает перспектива применения в схеме лечения онкологических больных естественных цитокинов, в частности препаратов интерферона (ИФН). Установленное антиканцерогенное действие ИФН положило начало изучению его участия в формировании противоопухолевой резистентно-

сти организма [4, 5]. Современные данные о роли ИФН в канцерогенезе не исключают, что ингибирующее действие этого цитокина на этапе инициации опухолевого процесса обусловлено его участием в регуляции экспрессии онкогенов и других участков генома, ответственных за злокачественную трансформацию клеток. В исследованиях показано, что ИФН не только тормозит формирование трансформированного фенотипа клеток, индуцированного онкогенами *ras*, *mos* и некоторыми другими, но и способствует его реверсии к нормальному фенотипу. На этапе прогрессирования злокачественного роста более важную роль играют, по-видимому, такие эффекты ИФН, которые вносят свой вклад в процесс формирования противоопухолевой резистентности организма [6].

Несмотря на впечатляющие положительные результаты при лечении онкологических больных ИФН, их использование лимитировано из-за высокой стоимости и большого числа осложнений, развивающихся при длительном применении [7].

Наряду с этим известны сообщения, свидетельствующие о возможном использовании для восстановления противоопухолевой резистентности и повышения эффективности лечения онколо-

гических больных различных локализаций цитокинов, выделяемых из крови самого пациента [8]. Однако полученные результаты не дают представлений о механизме действия на опухоль цитокинов из аутокрови и, значит, не позволяют судить о роли этих биологических факторов в достижении противоопухолевого эффекта. Следовательно, основной целью нашего исследования было изучение морфологических изменений в опухоли под действием цитокинов, полученных путем ультразвуковой (УЗО) и гравитационной обработок аутокрови и сопоставление их с действием циклоферона, наиболее доступного и широко применяемого в онкологии препарата из класса рекомбинантных ИФН.

После УЗО периферической крови выделенные при этом факторы функциональной активности лимфоцитов вызывают различные изменения при действии на опухолевые клетки.

В предлагаемом способе цель достигается однократным озвучиванием взвеси лимфоидных клеток частотой 3 МГц, интенсивностью 0,6 Вт/см² при экспозиции 1 мин в непрерывном режиме (указанные параметры являются оптимальными, и их выбор осуществлен эмпирически в экспериментальных условиях). При этом из лимфоцитов, подвергаемых УЗ-воздействию, за короткий промежуток времени без дополнительного введения каких-либо митогенов и, в частности, без добавления фитогемагглютинина выделяется достаточно активный стимулятор лимфоцитов.

Анализ проведенного эксперимента показал, что в I серии опыта опухолевые клетки после обработки их аутосывороткой с УЗ-воздействием образовали крупные конгломераты, которые трудно было разрушить пипетированием. Мы назвали это явление «агглютинацией опухолевых клеток». Морфологический анализ апоптоза и пролиферации, имеющих важное значение в кинетических процессах опухоли, позволил выявить значительные различия этих процессов в зависимости от воздействия.

Так, в I серии опыта число апоптозных клеток было значительно выше (апоптотический индекс — АИ — 12,4%), чем во всех других сериях эксперимен-

та. Митотический индекс (МИ) при этом снизился в 3,5 раза по сравнению с воздействием необработанной сыворотки (МИ I — 1,0%; МИ II — 3,5%).

Во II серии опыта содержание апоптозных клеток повысилось по сравнению с IV и V сериями, но было значительно меньше, чем в I серии (АИ I — 12,4%, АИ II — 1,8%). Агглютинация опухолевых клеток во II серии опыта была слабой, а слипшиеся клетки легко разбивались при пипетировании.

В III серии опыта, когда опухолевые клетки одних больных обрабатывались сывороткой, а других — подвергались УЗ-воздействию, индукция апоптоза была выше, чем при действии сыворотки без УЗ-обработки и в IV и в V сериях эксперимента, но значительно ниже, чем при действии обработанной аутосывороткой (АИ III — 2,9%, АИ I — 12,4%). При этом пролиферация не изменялась, о чем свидетельствует величина МИ (МИ III — 1,5%), агглютинация опухолевых клеток также была слабой. Воздействие необработанной сыворотки на опухолевые клетки одних больных (IV серия) вызывало наименьшую индукцию апоптоза (АИ IV — 0,6%), МИ достоверно не отличался от воздействия обработанной сыворотки других больных (МИ IV — 1,3%, МИ III — 1,5%).

Следует особо отметить, что добавление в культуру опухолевых клеток циклоферона (V серия), относящегося к группе рекомбинантных ИФН, практически не влияло на морфологические изменения в клетках новообразований и соответствовало морфологическим изменениям в случае воздействия необработанной гетеросывороткой (АИ V — 0,8%, АИ IV — 0,6%; МИ V — 1,3%, МИ IV — 1,3%).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о выраженном воздействии цитокинов, выделенных из аутологичных лимфоцитов периферической крови на кинетические особенности опухолей молочной железы, что проявляется преимущественно в индукции апоптоза и ингибировании пролиферации. Достигнутый результат позволяет считать, что выделенные цитокины обладают противоопухолевым эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронцова А.Л., Гаврина Г.Б., Кудрявец Ю.И., Захарычев В.Д. Сывороточный тест для определения риска появления метастазов у онкологических больных. Экспер онкол 1991;(13):25—7.
2. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И., Фадеев В.А. Влияние интерферона на токсический эффект и противоопухолевую активность винбластана при комбинированной терапии метастазирующей карциномы Льюис. Экспер онкол 1984;(6):54—7.
3. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И.,

- Фадеев В.А., Балицкий К.П. Антиметастатическое действие интерферона при хирургическом удалении экспериментальных опухолей. Экспер онкол 1983;(5):45—9.
4. Воронцова А.Л. Исследование возможной роли интерферона в сопротивляемости клетки процессу злокачественной трансформации. В кн.: Канцерогенез, методы диагностики и лечения опухолей. Киев, 1971. с. 37—8.
5. Воронцова А.Л. Роль интерферона в противоопухолевой резистентности. Экспер онкол 1989;6(11):49—54.

6. Кавецкий Р.Е. Взаимодействие организма и опухоли. Киев: Наука и думка, 1966.
7. Кузнецов В.Н., Таджибаева Ю.Т., Баймирова Л.Т. и др. Нелекарственная терапия иммунодефицитных состояний в комплексной терапии злокачественных новообразований. Труды I съезда онкологов РУ с международным участием. Ташкент, 1994. с. 68—9.
8. Кузнецов В.Н., Титов С.Г., Максимова С.В. Способ лечения иммунодефицитных состояний. Патент № IDP 05031. Ташкент, 2002.



ВЛИЯНИЕ *IN VITRO* ХИМИОПРЕПАРАТОВ НА ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ 24-ЧАСОВОГО ИНКУБИРОВАНИЯ

С.Н. Наврузов, Л.Т. Алимходжаева

Республиканский онкологический научный центр МЗ Республики Узбекистан, Ташкент

IN VITRO EFFECTS OF CHEMICAL AGENTS ON BREAST TUMOR CELLS UNDER 24-HOUR INCUBATION

S.N. Navruzov, L.T. Alimkhodzhaeva

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

The use of cytostatics is frequently limited due to their high toxicity and inadequate selectivity. This makes one search for adjuvant treatments to limit tumor growth and extent, to eliminate traditional chemotherapy sequels, and to ensure stable and prolonged remission. This investigation has revealed the specific features of using natural and recombinant cytokines in combination with chemical agents in therapy for malignancies. The findings open up new vistas for the treatment of malignancies with natural cytokines.

В настоящее время постоянно расширяется спектр медикаментозных средств (интерферон и другие цитокины) для лечения онкологических больных, но не существует единого мнения о терапевтических преимуществах этих средств и практически отсутствуют стандартизированные схемы их использования в сочетании с традиционной терапией [1–3]. В то же время достаточно убедительно теоретически обосновано применение для лечения злокачественных новообразований ЛАК-терапии (терапия лимфоцин-активированными киллерами), позволяющей достоверно повысить противоопухолевую активность лимфоцитов, осуществляющих киллерную функцию. Тем не менее методика получения ЛАК-клеток сложна и громоздка, поскольку заключается в необходимости длительного (2–6 сут) культивирования моноклеидов с высокими дозами интерлейкина-2 (ИЛ-2), при этом важно, чтобы интерферон не влиял на индукцию ЛАК. Получить подобные условия можно только *in vitro*, так как длительное системное введение ИЛ-2 вызывает большое число побочных эффектов у пациентов и часто не приводит к желаемому результату [4, 5].

Другим, более перспективным методом, на наш взгляд, является восстановление функции лимфоцитов с использованием ультразвукового и гравитационного воздействий. Методика выделения фактора стимуляции лимфоцитов, разработанная в нашем центре, показала высокую эффективность восстановления утраченной или ослабленной функции иммунных клеток как *in vitro*, так и в клинических условиях лечения лекарственных и лучевых иммунодефици-

тов более чем у 300 онкологических больных с запущенными опухолями различной локализации. Непосредственные и отдаленные наблюдения за больными доказали абсолютную безопасность метода, поскольку фактор стимуляции выделяется из аутологичной лейкомаасы и его повторное введение не вызывает антигенной реакции, что, как правило, всегда позволяет применять рекомбинантные цитокины. В то же время вопрос об использовании этой методики в схеме противоопухолевой терапии остается открытым. Поэтому основной задачей исследования стало изучение возможности применения метода экстракорпорального лечения крови с вариантом модифицированной ЛАК-терапии в схеме неoadъювантной терапии местно-распространенного рака молочной железы (РМЖ).

Изучение морфологической структуры опухоли 28 больных РМЖ показало, что избранные воздействия существенно различаются по характеру и выраженности изменений (см. таблицу).

В 1-й серии эксперимента после обработки *in vitro* опухоли циклофероном отмечены повышение числа митозов — МИ — $2,5 \pm 0,4\%$ и незначительная индукция апоптоза — АИ — $2,1 \pm 0,38\%$ (рис. 1).

*Влияние in vitro химиопрепаратов
на опухолевые клетки молочной железы
в условиях 24-часового инкубирования*

Группа/воздействие (n=1400 клеток)	МИ, %	АИ, %
1. Опухоль + циклоферон	$2,5 \pm 0,41^*$	$2,1 \pm 0,38^*$
2. Опухоль + доксорубин	$0,6 \pm 0,20^*$	$1,5 \pm 0,32^*$
3. Опухоль + доксорубин + циклоферон	$1,4 \pm 0,31^*$	$3,6 \pm 0,49^*$
4. Опухоль + доксорубин + аутосыворотка УЗО	$0,2 \pm 0,11$	$2,8 \pm 0,44^*$
5. Опухоль + аутосыворотка УЗО	0	$8,1 \pm 0,72$

Примечание. * $p < 0,05$, сравнение с V серией. УЗО — ультразвуковая обработка; МИ — митотический, АИ — апоптотический индексы.

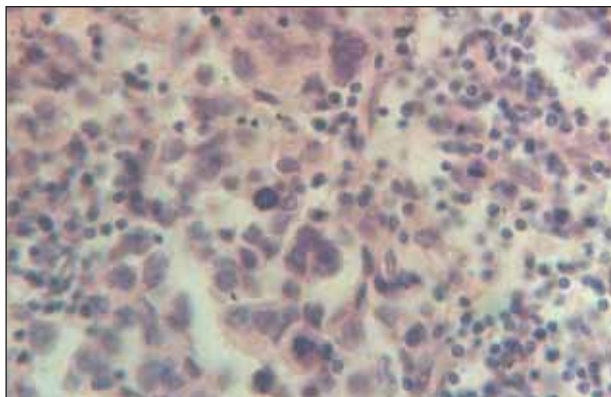


Рис. 1. Участок опухоли молочной железы после 24-часового инкубирования в питательной среде RPMI-1640 с добавлением циклоферона. Видны нормальные и патологические метафазы (в центре и справа), внизу апоптоз в опухолевых клетках. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение около 10, общее — 40

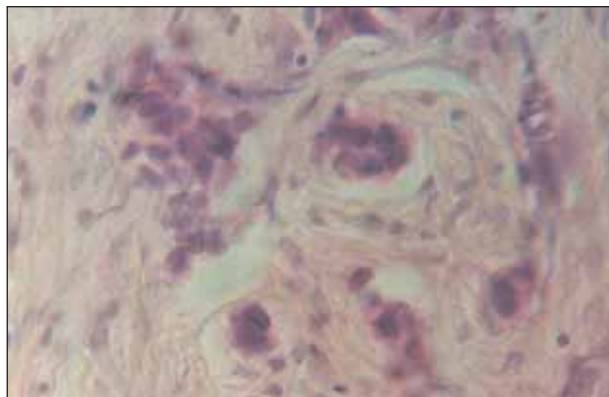


Рис. 2. Участок опухоли молочной железы после 24-часового инкубирования в питательной среде RPMI-1640 с добавлением доксорубицина. Видны некротические и апоптотические погибшие клетки (в центре, сверху и справа). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение около 10, общее — 40

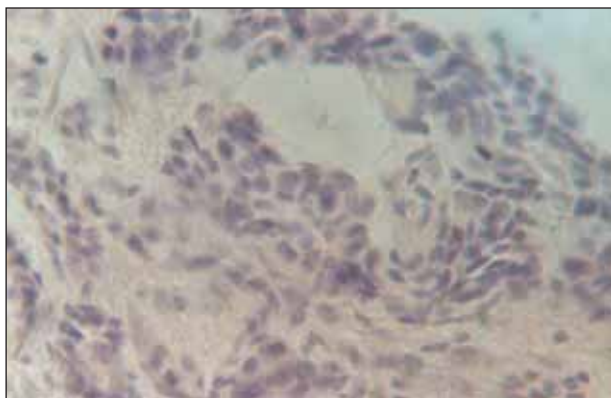


Рис. 3. Участок опухоли молочной железы после 24-часового инкубирования в питательной среде RPMI-1640 с доксорубицином и циклофероном. Видны единичные митозы (справа), гиперхромия и пикноз ядер, отек и разрушение стромы опухоли. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение около 10, общее — 40

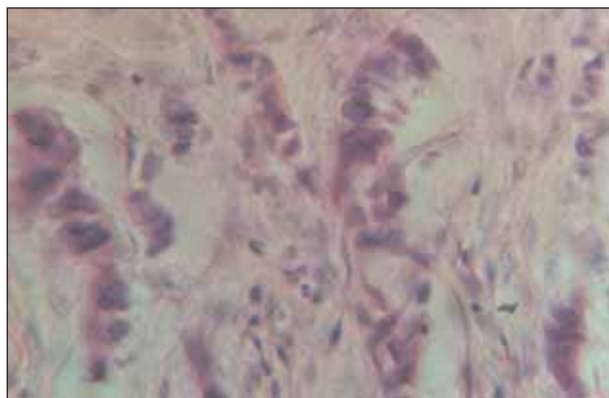


Рис. 4. Участок опухоли молочной железы после 24-часового инкубирования в питательной среде RPMI-1640 с доксорубицином и аутоывороткой после УЗО. Дезорганизация и отек стромы опухоли, некротическая и апоптотическая гибель клеток (апоптотические тела справа сверху). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение около 10, общее — 40

Во 2-й серии эксперимента под действием доксорубицина количество делящихся клеток значительно снизилось (МИ 0,6%), а выраженность апоптоза нарастала (АИ $1,5 \pm 0,32\%$). Одновременно определялось токсическое повреждение клеток при относительном сохранении стромы опухоли (рис. 2).

В 3-й серии эксперимента совместное действие на опухоль доксорубицина и циклоферона сопровождалось повышением числа митозов ($1,4 \pm 0,3\%$) и увеличением выраженности апоптоза ($3,6 \pm 0,5\%$). При этом выявлялись множественные токсические повреждения клеток, гиперхромия ядер, пикноз и признаки разрушения стромы (рис. 3).

В 4-й серии при воздействии на опухоль доксорубицина и сыворотки из аутокрови после УЗО наблюдалось резкое снижение деления клеток (МИ 0,2%) относительно всех предшествующих вариантов. При этом отмечалось возрастание АИ (2,8%) и одновременно обнаруживались множест-

венные некротические участки клеток и дезорганизация стромы опухоли (рис. 4).

Наиболее интересны результаты, полученные в 5-й серии эксперимента, где на опухоль воздействовали только сывороткой из аутокрови, обработанной по специальной методике. При этом процесс деления клеток (МИ 0) практически прекращался, а апоптоз возрастал до 114/1400 (АИ $8,1 \pm 0,7\%$), что достоверно превышает наиболее оптимальный результат, полученный в 4-й серии эксперимента ($p < 0,05$). Все это происходило на фоне появления множественных деструктивных изменений и почти тотальной гибели клеток по типу некроза и апоптоза при сохранении стромы опухоли (рис. 5).

Таким образом, в результате полученных данных выявлен целый ряд особенностей использования естественных и рекомбинантных цитокинов в сочетании с химиопрепаратами в лечении злокачественных опухолей. Обнаружение отчетливого снижения противоопухолевого эффекта при совме-

стном использовании циклоферона и доксорубицина, на наш взгляд, требует более осторожного использования этого иммуномодулятора одновременно с полихимиотерапией в клинических условиях. В то же время достоверное и своеобразное противоопухолевое совместное действие доксорубицина и цитокинов, выделенных из аутокрови, указывает на реальную возможность и целесообразность применения этой методики в лечении РМЖ.

Результаты, полученные в 5-й серии эксперимента, где сыворотка из аутокрови вызывает практически полную остановку деления клеток и сопровождается индукцией апоптоза (АИ 8,1%, $p < 0,05$) и некроза в опухоли (по-видимому, за счет высвобождения из лимфоцитов фактора некроза опухоли), открывают совершенно новые перспективы в лечении злокачественных опухолей с использованием естественных цитокинов.

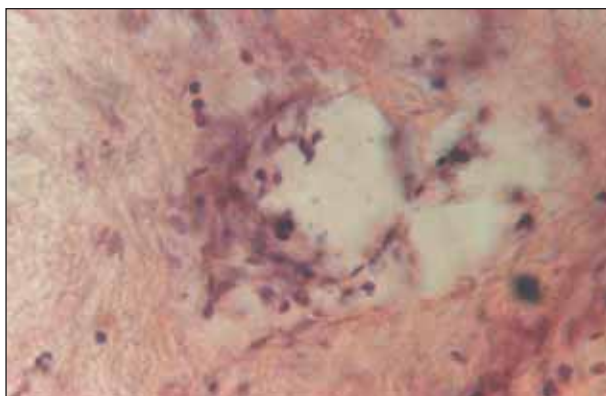


Рис. 5. Участок опухоли молочной железы после 24-часового инкубирования в питательной среде RPMI-1640 с аутосывороткой после УЗО. В центре некротическая гибель клеток, справа и слева апоптотическая гибель клеток. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение около 10, общее — 40

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронцова А.Л. Исследование возможной роли интерферона в сопротивляемости клетки процессу злокачественной трансформации. В кн.: Канцерогенез, методы диагностики и лечения опухолей. Киев, 1971. с. 37—8.
2. Воронцова А.Л. Роль интерферона в противоопухолевой резистентности. Экспер онкол 1989;6(11):49—54.
3. Воронцова А.Л., Гаврина Г.Б., Кудрявец Ю.И., Захарычев В.Д. Сывороточный тест для определения риска появления метастазов у онкологических больных. Экспер онкол 1991;(13):25—7.
4. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И., Фадеев В.А. Влияние интерферона на токсический эффект и противоопухолевую активность винбластина при комбинированной терапии метастазирующей карциномы Льюис. Экспер онкол 1984;(6):54—7.
5. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И., Фадеев В.А., Балицкий К.П. Антиметастатическое действие интерферона при хирургическом удалении экспериментальных опухолей. Экспер онкол 1983;(5):45—9.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С УЧЕТОМ ИММУНОФЕНОТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Субботина, В.П. Лetyagin, Н.Н. Тупицын, И.В. Высоцкая, В.Д. Ермилова

*НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва;
кафедра онкологии ММА им. И.М. Сеченова*

ANALYSIS OF THE RESULTS OF NEOADJUVANT TREATMENT IN PATIENTS WITH CONSIDERATION FOR THE IMMUNOPHENOTYPICAL FEATURES OF BREAST CANCER

A.A. Subbotina, V.P. Letyagin, N.N. Tupitsyn, I.V. Vysotskaya, V.D. Yermilova

Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; Department of Oncology, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

The efficiency of neoadjuvant chemotherapy is directly related to the expression of CD95 (FAS/APO-1) apoptosis receptor on cancer cells, which is confirmed with the pathomorphism and changes of CD95-positive cells during neoadjuvant chemotherapy (the most effective CAF regimen is cyclophosphan, doxorubicin, and 5-fluorouracil).

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных заболеваний среди женщин. В странах СНГ в 2005 г. его доля составила 17—20%, в России — 30—35% [1]. Ежегодно в мире выявляют около 1 млн новых случаев РМЖ, а к 2010 г. ученые прогнозируют рост заболеваемости до 1,45 млн [2]. Именно поэтому лечение РМЖ — одна из наиболее актуальных проблем в современной клинической онкологии.

В исследованиях РМЖ в настоящее время широкое распространение получили молекулярно-биологические характеристики клеток первичной опухоли: экспрессия различных онкогенов, факторов роста и их рецепторов, молекул, регулирующих апоптоз, рецепторов эстрогенов и прогестерона. Многие из этих показателей являются важными при выборе тактики ведения больных, так как тесно связаны с результатами лечения и прогнозом заболевания. Уровень дифференци-

Таблица 1. Распределение больных РМЖ по стадиям TNM

Стадия	абс.	Число больных	%
IIb (T2N1M0)	5		16,1
IIIa (T3N1M0)	4		13,0
IIIb:			
T4N0M0	3		9,7
T4N1M0	10		32,2
T4N2M2	9		29,0
Всего ...	31		100



Рис. 1. Распределение больных РМЖ (%) по овариально-менструальной функции

Таблица 2. Распределение больных по виду неoadъювантного лечения

Схема ХТ	абс.	Число больных	%
CAF	16		51,6
CMFVP	15		48,4
Итого ...	31		100

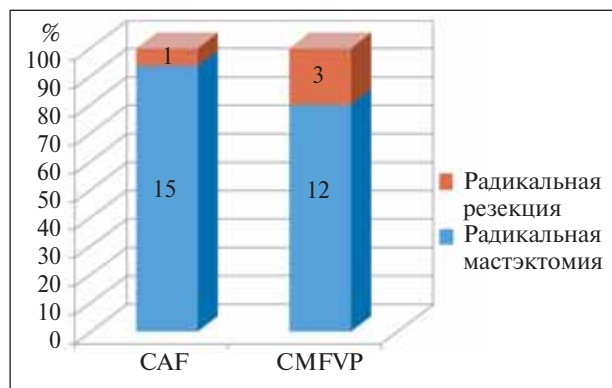


Рис. 2. Распределение больных РМЖ по типу операции в зависимости от примененной схемы ПХТ

ровки злокачественных клеток, экспрессия ими факторов роста и оценка пролиферативной активности опухолевых клеток дают важную информацию об особенностях опухолевого роста [3, 4].

Цель настоящего исследования — оценка взаимосвязи между иммунофенотипом РМЖ и выраженностью патоморфоза опухолевой ткани под влиянием неoadъювантной химиотерапии (ХТ) у больных первичным местно-распространенным РМЖ.

Анализ проводился как в целом по группе, так и в зависимости от примененной схемы неoadъювантной ХТ (циклофосфан, доксорубин, 5-фторурацил — CAF, циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил, винкристин, преднизолон — CMFVP).

В группу исследования вошла 31 больная. Большинство пациенток (70,9%) относились к IIb стадии, на 2-м месте по частоте были больные (16,1%) со IIb стадией, а наименьшее число (13,0%) составляли пациентки с IIIa стадией опухолевого процесса. Данные представлены в табл. 1.

Все пациентки обследовались и лечились в клиниках РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Средний возраст составил 49,3 года. При этом менструальная функция была сохранена у 14 (45,2%) больных, в состоянии перименопаузы находились 2 (6,4%), в менопаузе — 15 (48,4%) женщин. Менопауза сроком от 2 до 5 лет отмечена у 7 (22,6%) больных, от 5 до 10 лет — у 3 (9,6%), свыше 10 лет — у 5 (16,1%) пациенток. Распределение больных по овариально-менструальной функции показано на рис. 1.

У всех пациенток была установлена местно-распространенная стадия заболевания, что потребовало применения индукционной ХТ до оперативного вмешательства. У 15 (48,4%) больных на консервативном этапе лечения (т.е. до операции) проводилась классическая схема CMFVP. В 16 (51,6%) клинических случаях использован режим CAF. Данные представлены в табл. 2.

Хирургическое вмешательство различного объема выполнено всем больным изучаемой группы.

Радикальную резекцию удалось осуществить в 4 (12,9%) клинических случаях, в остальных выполнена радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц ($n=27$; 87,1%). Необходимо отметить, что наибольшее число органосохраняющих операций выполнено в группе пациенток, получавших в неoadъювантном режиме поли-ХТ (ПХТ) по схеме CMFVP. Это связано с тем, что в данную группу вошли больные с менее распространенными стадиями РМЖ (IIb—IIIa). Варианты хирургического вмешательства в каждой группе в зависимости от схемы ПХТ представлены на рис. 2.

Исследование выраженности патоморфоза после неoadъювантной ХТ в зависимости от иммунофенотипа РМЖ проведено у 28 больных. Эти данные суммированы в табл. 3.

Как видно из табл. 3, ни один из иммунофенотипических признаков РМЖ не имел достоверной связи со степенью выраженности патоморфоза. Иными словами, при проведении анализа эф-

фективности неoadъювантной ХТ РМЖ на основе патоморфоза опухолевой ткани ни один из иммунологических признаков раковых клеток не был взаимосвязан с эффективностью ХТ.

Дальнейший анализ проведен отдельно в группах больных, получавших лечение по схемам CAF и CMFVP.

Интересным оказалась оценка клинического эффекта на основании выраженности патоморфоза под действием ХТ по схеме CAF в иммунофенотипически различных группах больных РМЖ (табл. 4).

Результаты, приведенные в табл. 4, свидетельствуют о том, что 2 маркера опухолевых клеток достоверно связаны с выраженностью патоморфоза под влиянием ХТ по схеме CAF — CD95 и HLA-I. Рассмотрим более подробно эти наблюдения. Разумеется, группы немногочисленны и, несмотря на достоверность данных, к их трактовке следует относиться с осторожностью и продолжать накапливать материал для проверки этого факта на больших группах больных. Наиболее интересны и достоверны данные, основанные на экспрессии рецептора апоптоза CD95. По мере нарастания пропорции CD95-позитивных опухолевых клеток (отсутствие экспрессии, рецептор представлен на части клеток, мономорфная экспрессия на всех клетках) частота умеренного патоморфоза также возрастала: 44,4, 83,3, 100%. Напротив, в группе больных с минимальным патоморфозом преобладали антиген-отрицательные по CD95 случаи (83,3%). Это указывает на наибольшую эффективность ХТ по схеме CAF у больных РМЖ, опухолевые клетки которых экспрессируют FAS/APO-1-антиген. Взаимосвязь выраженности патоморфоза с экспрессией HLA-I была менее значимой, чем связь с экспрессией CD95, однако находилась в диапазоне достоверных значе-

Таблица 3. *Выраженность патоморфоза в иммунофенотипически различных группах больных РМЖ*

Маркер раковых клеток	Градация маркера	Выраженность патоморфоза минимальный	умеренный	Уровень значимости
CD29	-	2 (66,7)	1 (33,3)	0,43
	+/-	3 (27,3)	8 (72,7)	
	+	6 (42,9)	8 (57,1)	
CD95	-	9 (52,9)	8 (47,1)	0,08
	+/-	1 (11,1)	8 (88,9)	
	+	1 (50)	1 (50)	
MUC-1	-	1 (100)	0 (0)	0,14
	+/-	1 (100)	0 (0)	
	+	9 (34,6)	17 (65,4)	
CD71	-	0 (0)	3 (100)	0,18
	+/-	2 (50)	2 (50)	
	+	9 (45)	11 (55)	
HLA-I	-	2 (33,3)	4 (66,7)	0,069
	+/-	0 (0)	4 (100)	
	+	9 (52,9)	8 (47,1)	
HLA-DR	-	9 (39,1)	14 (60,9)	0,058
	+/-	2 (100)	0 (0)	
	+	0 (0)	2 (100)	
CD54	-	7 (53,8)	6 (46,2)	0,416
	+/-	4 (30,8)	9 (69,2)	
	+	0 (0)	1 (100)	

Примечание. Здесь и далее: «-» — отрицательная реакция; «+/-» — мономорфная положительная реакция. Данные представлены как число больных (в скобках — процент).

Таблица 4. *Выраженность патоморфоза под действием ХТ по схеме CAF в иммунофенотипически различных группах больных РМЖ*

Маркер раковых клеток	Градация маркера	Выраженность патоморфоза минимальный	умеренный	Уровень значимости различий
CD29	-	2 (66,7)	1 (33,3)	0,44
	+/-	2 (25,0)	6 (75,0)	
	+	2 (40,0)	3 (60,0)	
CD95	-	5 (55,6)	4 (44,4)	0,039
	+/-	1 (16,7)	1 (83,3)	
	+	0 (0)	1 (100)	
MUC-1	- +/- +			Н.о.*
CD71	-	0 (0)	2 (100)	0,49
	+/-	1 (50)	1 (50)	
	+	5 (41,7)	7 (58,3)	
HLA-I	-	1 (25,0)	3 (75,0)	0,048
	+/-	0 (0)	4 (100)	
	+	5 (62,5)	3 (37,5)	
HLA-DR	-	5 (38,5)	8 (61,5)	0,34
	+/-	1 (100)	0 (0)	
	+	0 (0)	1 (100)	
CD54	-	4 (44,4)	5 (55,6)	0,45
	+/-	2 (28,6)	5 (71,4)	
	+	0 (0)	0 (0)	

*Н.о. — не определяли, так как во всех случаях маркер был мономорфно экспрессирован на опухолевых клетках.

Таблица 5. *Выраженность патоморфоза под действием ХТ по схеме CMFVP в иммунофенотипически различных группах больных РМЖ*

Маркер раковых клеток	Градации маркера	Выраженность патоморфоза минимальный	умеренный	Уровень значимости
CD29	+/- +	1 (33,3) 4 (44,4)	2 (66,7) 5 (55,6)	0,64
CD95	- +/- +	4 (50,0) 0 (0) 1 (100)	4 (50,0) 3 (100,0) 0 (0)	0,15
MUC-1	- +/- +	1 (100) 1 (100) 3 (30,0)	0 (0) 0 (0) 7 (70)	0,19
CD71	- +/- +	0 (0) 1 (50) 4 (50,0)	1 (100) 1 (50) 4 (50,0)	0,49
HLA-I	- +	1 (50,0) 4 (44,4)	1 (50,0) 5 (55,6)	0,73
HLA-DR	- +/- +	4 (40,0) 1 (100) 0 (0)	6 (60,0) 0 (0) 1 (100)	0,35
CD54	- +/- +	3 (75,0) 2 (33,3) 0 (0)	1 (25,0) 4 (66,7) 1 (0)	0,33

ний, $p=0,048$. У пациенток с полным отсутствием антигена на опухолевых клетках умеренный патоморфоз наблюдался вдвое чаще, чем при мономорфной экспрессии HLA-I — 75 и 37,5% соответственно. Вместе с тем наибольшая частота умеренно выраженного патоморфоза (100%) отмечена у больных с экспрессией антигена на части раковых клеток. Для правильной интерпретации этих данных потребуются дальнейшее накопление материала.

Таким образом, при оценке выраженности патоморфоза под действием неoadъювантной ХТ по схеме CAF установлено, что наибольшую роль в эффективности лечения играет экспрессия рецептора апоптоза на раковых клетках — с нарастанием пропорции позитивных клеток нарастает выраженность патоморфоза. Результаты, полученные у па-

циенток, прошедших лечение по схеме CAF, являются более достоверными, чем в целом по группе (схемы CAF и CMFVP), что свидетельствует о наибольшей эффективности данной схемы у больных с экспрессией CD95.

Следующим этапом нашей работы явилась оценка клинического эффекта на основании выраженности патоморфоза под действием ХТ по схеме CMFVP в иммунофенотипически различных группах больных РМЖ. Эти данные суммированы в табл. 5.

Результаты, представленные в табл. 5, свидетельствуют о том, что эффективность неoadъювантной ХТ РМЖ, оцениваемая на основании выраженности патоморфоза, не зависит от иммунофенотипа раковых клеток. Это во многом объясняет данные, полученные в целом по группе больных РМЖ. Близкая к достоверности связь эффективности лечения (выраженности патомор-

фоза) с экспрессией CD95 по всей группе пациенток становилась высокодостоверной только при проведении лечения антрациклинсодержащей схемой CAF, а применение CMFVP полностью нивелировало синергическое действие апоптотического рецептора FAS/APO-1. Этот факт установлен нами впервые и свидетельствует о возможности назначения неoadъювантных ХТ-схем с учетом иммунологического фенотипа клеток РМЖ.

Таким образом, эффективность неoadъювантной ХТ напрямую взаимосвязана с экспрессией рецептора апоптоза CD95 (FAS/APO-1) на раковых клетках, что подтверждено степенью выраженности патоморфоза и динамикой CD95-позитивных клеток в процессе проведения неoadъювантной ХТ (наиболее эффективна схема CAF).

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2007;18(2):прил. 1.
2. Parkin D., Pisani P., Ferley J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999;49:33—64.
3. Артамонова Е.В. Роль иммунофенотипирования опухолевых клеток в диагностике и прогнозе рака молочной железы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2003.
4. Барышников А.Ю., Тоневский А.Г. Моноклональные антитела в лаборатории и клинике. М., 1997. с. 99—105.
5. Абашин С.Ю. Неoadъювантная системная терапия в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы. Совр онкол 2000;2(4):133.
6. Алимходжаева Л.Т. Иммуноморфологические изменения в опухолях молочной железы при неoadъювантной химиотерапии в условиях искусственной гипергликемии. Опух жен репрод сист 2008;2(2):35—7.
7. Кушлинский Н.Е., Портной С.М., Лактионов К.П. Рак молочной железы. М., 2005. с. 174—94.
8. Тупицын Н.Н., Васильев М.Б., Огнерубов Н.А. Клиническое значение экспрессии трансферринового рецептора на клетках рака молочной железы. В кн.: Новое в онкологии. Под ред. И.В. Поддубной, Н.А. Огнерубова. Воронеж, 2001. с. 197—209.
9. Singh G., Singh D.P., Gupta D., Muralikrishna B.V. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. J Surg Oncol 1996;61(1):38—41.
10. Bernard D.J., Courjal F., Maurizis J.C. et al. Effect of epidermal growth factor in HLA class I and class II transcription and protein expression in human breast adenocarcinoma cell lines. Br J Cancer 1992;66(1):88—92.



V СЪЕЗД ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СНГ (14—16 мая 2008 г., Ташкент)

В.П. Летагин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Отличительной чертой прошедшего форума стало выступление ведущих представителей медицинской науки. Так, президент РАМН, акад. РАН и РАМН, директор РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, проф. М.И. Давыдов рассказал об основных достижениях современной онкологии и наметил перспективы ее развития в XXI в.

Положительные результаты работы и прогресс в диагностике и лечении опухолей головного мозга были представлены в докладе акад. РАН и РАМН А.Н. Коновалова.

В своем блестящем выступлении, посвященном памяти И.А. Кассирского, акад. РАН и РАМН А.И. Воробьев осветил значительные достижения онкогематологии последних лет.

Научная программа съезда охватывала все аспекты онкологической науки. Особое место заняли научные сообщения, касающиеся роли и значения расширенных и комбинированных операций при раке легкого, пищевода, желудка.

Актуальные вопросы онкоурологии нашли свое отражение в целой серии докладов, посвя-

щенных использованию современных методов лечения больных раком предстательной железы, почки и мочевого пузыря, а также пациентов с тромбозом нижней полой вены.

Изучение прогностических факторов у больных раком молочной железы привело к созданию современных стандартов лечения этой категории больных, с успехом использующихся в практической деятельности онкологических диспансеров СНГ.

Новые достижения в онкоортопедии позволили сформулировать некоторые основополагающие принципы лечения больных с метастатическими и первичными поражениями костей.

Значительный прогресс отмечен в лечении больных с метастатическим поражением головного мозга, где предпочтение отдается комбинированным методам, в частности, сочетанию хирургического и химиолучевого методов.

В работе съезда приняли участие 1500 делегатов.

ИТОГИ РАБОТЫ VI ЕВРОПЕЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ПО РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЕВСС-6, Берлин, Германия, 15—19 апреля, 2008 г.)

В.П. Летагин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Основное внимание в работе конференции и публикациях уделялось 4 аспектам.

1. Эффективность различного рода скрининговых программ.
2. Современные возможности хирургического метода лечения, в том числе и реконструктивно-пластических операций.
3. Эффективность лучевого лечения.
4. Особенности использования лекарственной терапии на современном этапе.

Анализируя значительное количество исследований по скринингу, можно утверждать, что обязательным компонентом, повышающим их эффективность, являются современные методики маммографии, ультразвукового исследования. Оп-

ределенное место в диагностике рака молочной железы занимает магнитно-резонансная томография (14R1), в ряде случаев — ПЕТ-томография, эластография.

Говоря о необходимости морфологической верификации, подчеркивается роль различных вариантов (fine needle aspiration, cytology, core needle biopsy) и рекомендуется более широкое использование так называемой вакуумной биопсии при помощи маммотома — VAB (Vacuum Assisted Biopsy).

В странах Европейского Союза в 2007 г. принята очередная (4-я редакция) скрининговая программа, согласно которой женщинам в возрасте 50—69 лет маммография должна выполняться каждые 2 года.

Основное направление развития хирургических методов — применение различных вариантов консервативной хирургии.

Альтернативными методиками следует считать так называемые кожесберегающие мастэктомии с одновременной реконструктивной маммопластикой с использованием различных имплантатов. Данная методика имеет значительные преимущества по сравнению с предыдущими, в которых использовались аутологичные кожно-мышечные лоскуты.

Для больных раком *in situ* обязательным компонентом хирургического лечения является биопсия сторожевого лимфоузла.

Лучевая терапия как компонент адъювантного комбинированного или комплексного лечения применяется при различных вариантах консервативной хирургии и показана в случаях высокого риска возникновения локорегионарного рецидива. Эффективность ее возрастает в комбинации с лекарственной терапией, проводимой одновременно или последовательно.

Дискутабельными остаются вопросы целесообразности и эффективности послеоперационной лучевой терапии у больных с низким и средним риском.

Назначение того или иного вида лекарственного лечения основывается на ряде прогностических факторов, к которым относят возраст пациентки, гистологическую структуру и размеры опухоли, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах, их число, рецепторы эстрогенов и прогестерона, статус Her-2 и т.д. Особенно важное значение придается изучению экспрессии генов, ответственных за плохой прогноз.

Использование ингибиторов ароматазы у менопаузальных больных с положительными рецепторами эстрогенов в качестве адъювантной гормонотерапии — более эффективно по сравнению с применением тамоксифена.

Создание мультигенной классификации экспрессий позволит в будущем идентифицировать тип индивидуального лекарственного лечения у каждого конкретного больного.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

1. Статьи, направляемые в журнал «Опухоли женской репродуктивной системы», должны быть представлены на дискете или CD-носителях (электронная версия) с распечаткой на бумаге (в 2 экз., через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, 14 пунктов).
К статьям должны быть приложены резюме на русском и желательно на английском языках объемом не более 1/3 машинописной страницы.
2. В выходных данных следует указать: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, название учреждения, город.
Необходимо также приложить рекомендацию руководителя учреждения.
В конце статьи обязательно следует дать контактные телефоны, адрес электронной почты и Ф.И.О. авторов для связи.
3. Объем лекции и обзора не должен превышать 10—12 стр., оригинальной статьи — 8 стр. машинописного текста. Список литературы соответственно не должен превышать 20 и 40 источников.
4. Если статья сопровождается рисунками и таблицами, ссылки на них в тексте обязательны.
5. Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями.
На рисунке указываются: «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные

на рисунке, расшифровываются в подрисуночной подписи. Электронный вариант рисунков должен быть выполнен в формате TIFF, 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.
10. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.



ВОЗМОЖНОСТИ АДЪЮВАНТНОЙ ЭНДОКРИННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (часть II*)

Н.Ю. Добровольская, Э.К. Ввозный, Ю.М. Бычков
ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава, Москва

Адъювантное гормональное лечение рака молочной железы у женщин в постменопаузе

В течение более чем 20 лет стандартом эндокринной адъювантной терапии постменопаузальных больных ранним раком молочной железы (РМЖ) было назначение антиэстрогена тамоксифена. Детальный анализ такой терапии не продемонстрировал значимого вклада в увеличение продолжительности безрецидивной выживаемости [8, 9]. Ряд побочных эффектов тамоксифена ограничивал его возможности как препарата для длительного назначения. Частичная эстрогенная активность тамоксифена повышала риск развития рака эндометрия и тромбоэмболических осложнений [10–12]. Также отмечалось развитие устойчивости к тамоксифену [9]. Таким образом, продолжительность приема тамоксифена на протяжении 5 лет в качестве стандарта адъювантного лечения была ограничена свойствами препарата. Известно, что для опухолей со средним и низким риском развития рецидива оправдано продолжение адъювантной терапии в течение более 5 лет, что также подтверждается данными о риске раннего рецидива: 1,5–2% в сроки 5–15 лет после установления диагноза РМЖ [14, 15].

Ограниченные возможности назначения тамоксифена на длительный срок привели к необходимости поиска альтернативного варианта эндокринной терапии с более высокой эффективностью и меньшей частотой осложнений. Ингибиторы ароматазы 3-го поколения — анастрозол, летрозол, эксеместан — высо-

коселективны к ферменту ароматазе и на 97–99% подавляют синтез эстрогенов [16, 17]. По результатам ряда исследований, таких как ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination — аримидекс, тамоксифен — монотерапия или комбинация), выявлено преимущество анастрозола перед тамоксифеном в эффективности и переносимости при адъювантной терапии постменопаузальных гормоночувствительных больных ранним РМЖ.

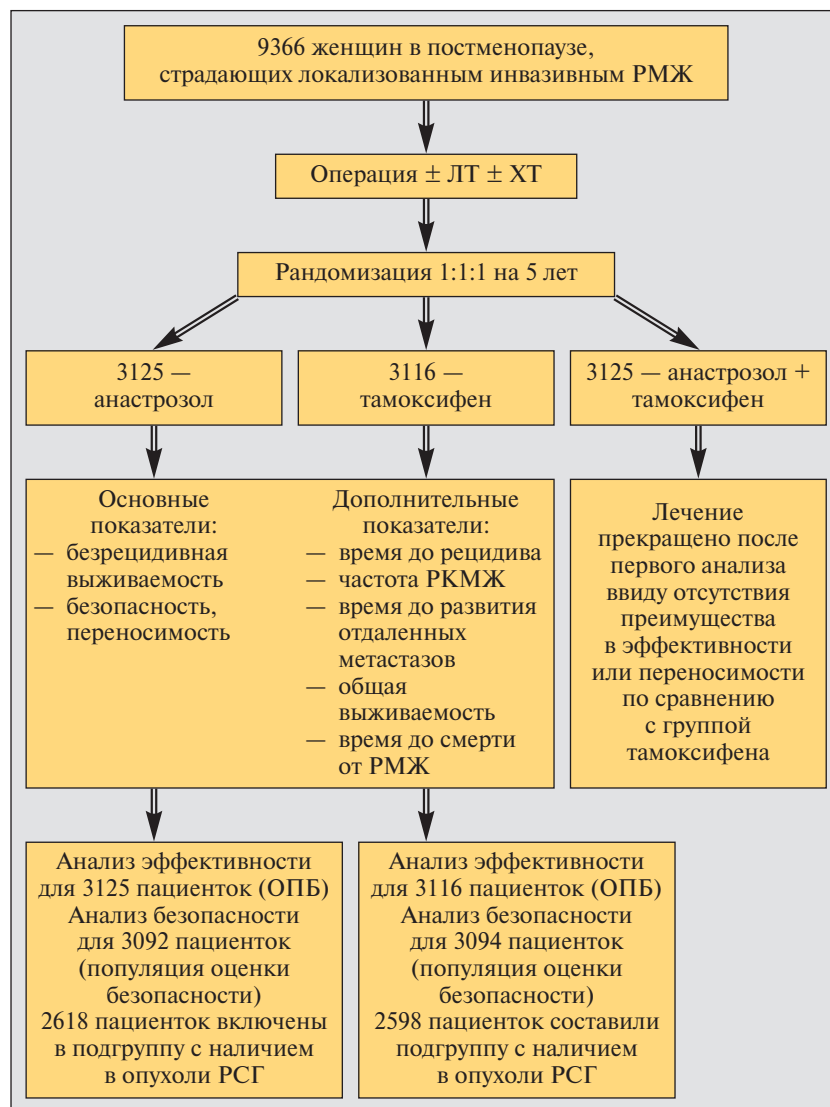


Рис. 1. Исследование ATAC.

ЛТ — лучевая терапия, ХТ — химиотерапия. ОПБ — общая популяция рандомизированных больных. РСГ — рецепторы стероидных гормонов

* Начало см. в №3, 2008 г.

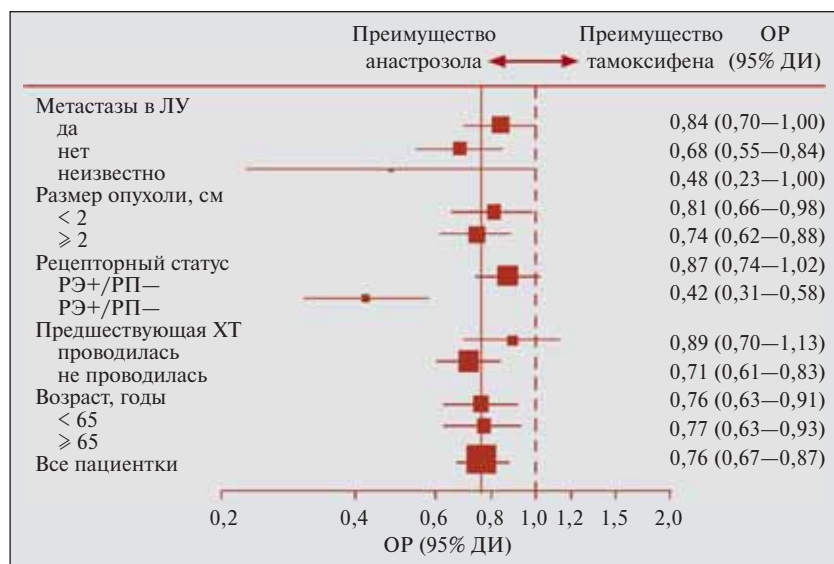


Рис. 2. Анализ времени до рецидива при применении анастрозола и тамоксифена в зависимости от исходных характеристик пациенток и параметров лечения в подгруппе с наличием в опухоли РСГ. ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ЛУ — лимфатические узлы; РЭ — рецепторы эстрогенов; РП — рецепторы прогестерона

В многоцентровом рандомизированном исследовании АТАС приняли участие 9366 пациенток, находящихся в постменопаузе. Медиана времени наблюдения составила 68 мес, а полученные в ходе сравнительного клинического исследования данные подтвердили преимущество анастрозола по эффективности в период лечения, а также сохранение этого эффекта не менее 1 года после 5-летнего приема препарата [12—18].

В рамках исследования АТАС сравнивали 3 режима: анастрозол в дозе 1 мг в течение 5 лет ($n=3125$), тамоксифен — 20 мг в течение 5 лет ($n=3116$) и комбинация этих препаратов ($n=3125$). Уже после первого анализа результатов в группе комбинированной терапии (тамоксифен + анастрозол) лечение было прекращено из-за отсутствия преимущества в эффективности по сравнению с монотерапией тамоксифеном (рис. 1). Изучали показатели эффективности, а именно: безрецидивная и общая выживаемость, частота рака контралатеральной молочной железы (РКМЖ), время до развития отдаленных метастазов.

Среди пациенток, включенных в исследование, у 2618 в группе анастрозола и 2598 в группе тамоксифена определялось присутствие в опухоли РСГ. Было установлено, что преимущества гормональной терапии (ГТ) ограничены именно этой подгруппой, составляющей 84% от общего числа рандомизированных больных (рис. 2) [19, 20].

ОР и 95% ДИ рассчитывали на основании частотного правдоподобия для модели пропорционального риска Кокса без поправок на коварианты [21—23].

Результаты исследования продемонстрировали уменьшение риска развития всех событий у пациенток с положительными рецепторами гормонов в группе аримидекса по сравнению с группой тамоксифена на 17%, рецидива — на 26%, а отдаленных метастазов — на 16%. Также при приеме анастрозола были зафиксированы удлинение периода времени до прогрессирования и меньшая частота возникновения РКМЖ. Рак эндометрия, маточные кровотечения, цереброваскулярные осложнения, тромбоз вен и приливы реже наблюдали у больных, получавших анастрозол, однако в период лечения им возрастало число переломов [24]. На сегодняшний день получены новые данные исследования АТАС за период наблюдения 100

(от 0 до 126) мес, являющегося наиболее продолжительным после 5 лет терапии ингибиторами ароматазы. Вследствие этого решен ряд важных вопросов, например, в течение какого времени после окончания терапии сохраняются преимущества в эффективности и проявляются побочные действия.

Отмеченное при предыдущем анализе преимущество анастрозола по такому важному показателю, как безрецидивная выживаемость у пациенток с наличием в опухоли РСГ, сохраняется ($p=0,03$), что отражено на рис. 3 [12].

Различие в частоте возникновения отдаленных метастазов при медиане времени наблюдения 68 мес было статистически значимым только для общей популяции больных, и это сохранилось при более длительном времени наблюдения ($p=0,022$). У пациенток с наличием в опухоли РСГ к периоду наблюдения 100 мес была достигнута статистически значимая разница в пользу анастрозола: ОР 0,84 (0,72—0,97), $p=0,022$ (рис. 4) [12].

В той же подгруппе пациенток отмечалось значимое различие по показателю времени до развития рецидива — абсолютное преимущество в 2,8% ($p=0,002$), зафиксированное к 5 годам, увеличилось до 4,8% ($p=0,0001$) к 9 годам.

Частота рецидивов и возникновения РКМЖ (см. рис. 2) также оставалась статистически значимо более низкой, чем в группе тамоксифена.

Несмотря на то что общая выживаемость оказалась одинаковой в группах сравнения, число летальных исходов после рецидива у больных, принимавших анастрозол, в общей популяции снизилось на 9% по сравнению с идентичным показателем в группе тамоксифена, а в подгруппе

с наличием в опухоли РСГ — на 10% (анастрозол, $n=245$; тамоксифен, $n=269$); различия не были статистически значимыми. РКМЖ и развитие метастазов в отдаленные органы также встречались реже в группе анастрозола. Эта тенденция может привести к реальному снижению летальности от РМЖ, так как преимущество в уровне выживаемости со временем будет обязательно достигнуто [24]. Следующий анализ результатов запланирован на 2010 г., когда продолжительность жизни всех пациенток от момента рандомизации достигнет 10 лет.

Нашел свое подтверждение и профиль безопасности анастрозола, установленный при медиане времени наблюдения 68 мес [12, 25]. Показатель повышения частоты переломов за год по сравнению с таковым в группе тамоксифена, отмеченный в период терапии (2,93% против 1,90%, относительное повышение — 55%), стал практически одинаковым в группах после лечения (относительная частота 1,03; различие статистически незначимо). Следовательно, в отличие от влияния анастрозола и тамоксифена на частоту рецидивов, которое сохраняется после окончания лечения, повышение частоты переломов в группе анастрозола наблюдается только в период активного лечения и прекращается после его окончания (рис. 5).

Как показало ранее исследование АТАС, применение анастрозола связано с потерей 6—7% костной массы в период активной терапии и развитием остеопороза через 5 лет после окончания лечения [26, 27]. Появляется все больше данных, указывающих на возможность выявления пациенток с низкой минеральной плотностью костей в начале терапии и лечения этой категории больных в соответствии с новыми клиническими рекомендациями [28, 29].

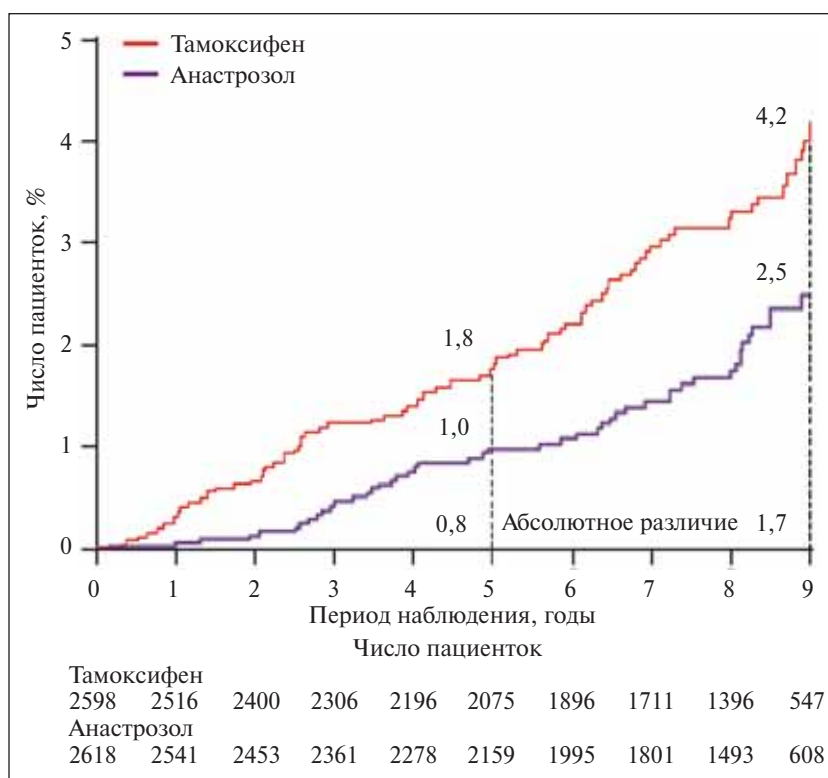


Рис. 3. Кривые безрецидивной выживаемости Каплана—Майера для подгруппы с наличием в опухоли РСГ

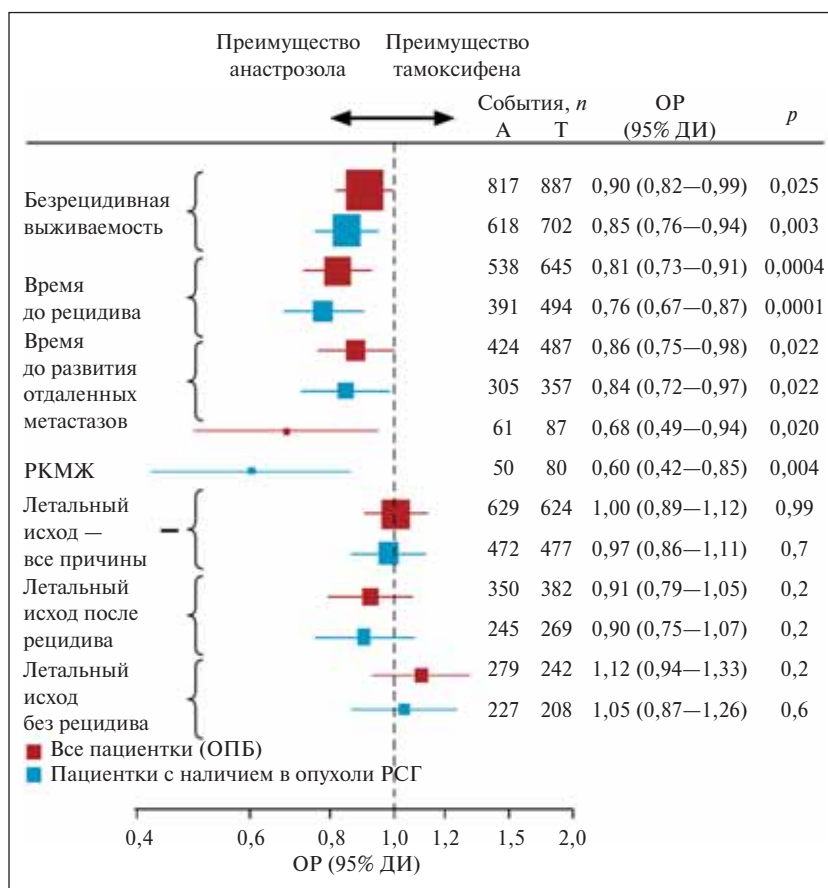


Рис. 4. Показатели эффективности для всех пациенток и пациенток с наличием в опухоли РСГ. А — анастрозол, Т — тамоксифен

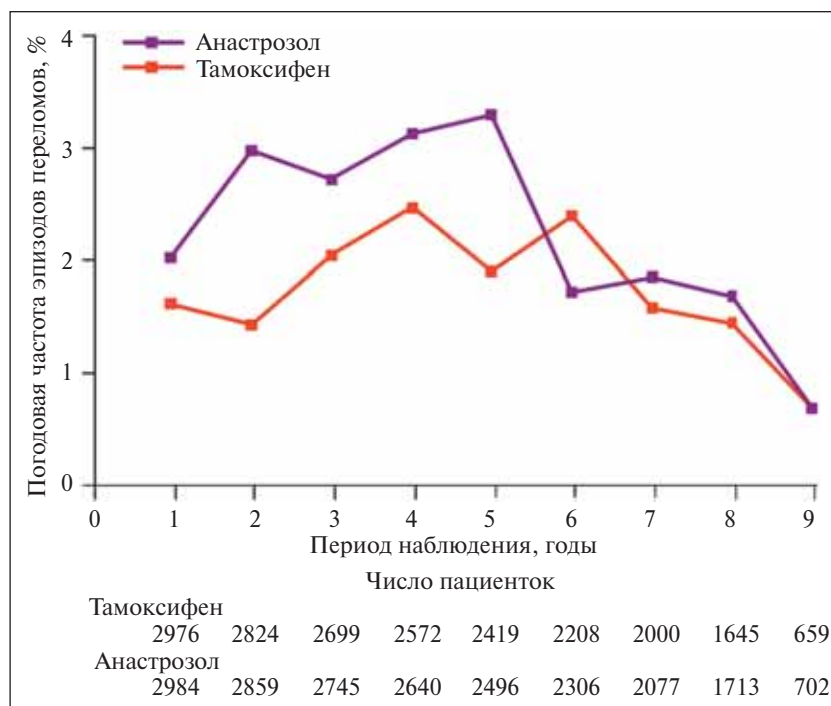


Рис. 5. Частота эпизодов переломов в течение всего периода исследования (эпизод переломов определяли как один перелом или более в течение одних суток. Не включены переломы после развития рецидива, так как пациенток после рецидива цензурировали и переломы не регистрировали)

Серьезные нежелательные явления отмечены в двух исследуемых группах с одинаковой частотой, но в период лечения эти показатели в группе анастрозола были ниже, чем в группе тамоксифена. После окончания терапии показатели в двух группах сравнивались и в результате общая частота этих явлений в группе анастрозола оказалась ниже: 202% против 341%, отношение шансов 0,57 (0,47—0,68), $p < 0,0001$ (табл. 8).

Другие побочные эффекты возникали только в период лечения и в первые 14 сут после его окон-

чания, поэтому частота их существенно не изменилась со времени предыдущего анализа [25]. Снижение частоты рака эндометрия в группе анастрозола по сравнению с тамоксифеном ($p = 0,0004$) зафиксировано на протяжении всего периода наблюдения и не вызывает удивления, так как известно, что тамоксифен благодаря своему частичному эстрогенному воздействию повышает частоту этого осложнения [30].

В табл. 9 представлена частота появления новых злокачественных опухолей других локализаций (не молочной железы) до момента рецидива. В целом статистически значимых различий не выявлено.

Таким образом, результаты исследования АТАС после достижения медианы времени наблюдения 100 мес указывают на сохранение преимущества в эффективности анастрозола по

сравнению с тамоксифеном у больных РМЖ в постменопаузе с наличием рецепторов к гормонам в опухоли. Это является еще одним аргументом необходимости изменения позиции тамоксифена как «золотого стандарта» адъювантной ГТ. Исследование АТАС показало, что эту позицию в клинической практике в настоящее время занял анастрозол (аримидекс).

Ряд клинических испытаний — ITA (Italian Tamoxifen Arimidex), ARNO (Arimidex/Nolvadex), ABCSG (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study

Таблица 8. Серьезные нежелательные явления в период лечения и по его окончании до развития в популяции оценки безопасности: число (частота в год)

Показатель	Во время лечения		После лечения	
	анастрозол	тамоксифен	анастрозол	тамоксифен
Период наблюдения, человеко-лет	12 781	12 331	9351	9448
Все серьезные нежелательные явления	1054 (8,25)	1125 (9,12)	356 (3,81)	339 (3,59)
Серьезные нежелательные явления, связанные с лечением*	153 (1,20)	284 (2,30)	49 (0,52)	57 (0,60)
Рак эндометрия	4 (0,03)	12 (0,10)	1 (0,01)	12 (0,13)
Инфаркт миокарда	34 (0,27)	33 (0,27)	26 (0,28)	28 (0,30)
Инсульт	20 (0,16)	34 (0,28)	22 (0,24)	20 (0,21)
Эпизоды переломов**	375 (2,93)	234 (1,90)	146 (1,56)	143 (1,51)

Примечание. Указано число пациенток с данным явлением, кроме эпизодов переломов, поскольку у одной больной могло быть более одного эпизода. Для пациенток, у которых отмечены нежелательные явления в период лечения, отсутствовал риск тех же нежелательных явлений после лечения, кроме эпизодов переломов. *По оценке исследователя. **Эпизод переломов определяется как один перелом и более за одни сутки.

Group) — продемонстрировали, что использование анастрозола после 2 лет приема тамоксифена дает больший эффект по сравнению с 5-летней терапией тамоксифеном.

Целью исследований Австрийской группы по изучению РМЖ и колоректального рака ABCSG 8 и ARNO 95 было показать, что назначение анастрозола после 2 лет приема тамоксифена более эффективно, чем стандартное 5-летнее назначение тамоксифена. Проведено сравнение двух различных тактик адъювантной терапии, а именно: переход с адъювантной терапии тамоксифеном на анастрозол после завершения 2-летнего приема тамоксифена и продолжение приема тамоксифена до общего срока 5 лет.

Оба исследования (ABCSG 8 и ARNO 95) были проспективными мультицентровыми рандомизированными открытыми, имели сходные критерии включения и оценку эффективности. В исследования включены 3224 женщины, находящиеся в постменопаузе, с инвазивным или малоинвазивным РМЖ и не получавшие ХТ, ГТ или ЛТ. Все пациентки имели гормоночувствительные опухоли. В исследование ABCSG 8 вошли больные протоковым РМЖ G₁ и G₂ степени дифференциации, дольковым РМЖ G_x, а в ARNO 95 — пациентки с дольковым РМЖ с любой (идентифицированной) G. Критерии включения в рамках испытаний предполагали поражение не более 10 регионарных ЛУ в ABCSG 8 и не более 9 — в ARNO 95, а также отсутствие отдаленных метастазов. В рамках исследования на I этапе выполнялась радикальная мастэктомия или органосохраняющая операция с подмышечной лимфаденэктомией или биопсией сторожевого ЛУ с последующей ЛТ или без нее. Адъювантная терапия тамоксифеном начиналась в течение 6 (ABCSG 8) или 4 нед (ARNO 95) после хирургического или лучевого лечения.

В обоих исследованиях пациентки должны были завершить 2-летний прием тамоксифена согласно протоколу (20 мг ежедневно внутрь для ABCSG 8; 20 или 30 мг ежедневно внутрь для ARNO 95; больные, получавшие тамоксифен 30 мг/сут, продолжали лечение в данном дозовом режиме до регистрации признаков «передозировки»). Рандомизация пациенток производилась до начала терапии тамоксифеном в испытании

ABCSG 8 и в течение 2 лет приема тамоксифена — в исследовании ARNO 95.

В дальнейшем больные были рандомизированы на 2 группы, в одной (n=1618) пациентки получали анастрозол по 1 мг ежедневно внутрь, а в другой — тамоксифен 20 или 30 мг ежедневно внутрь в качестве продолжения адъювантной ГТ. Во время лечения оценивался прежде всего показатель безрецидивной выживаемости (время до развития локального рецидива, отдаленных метастазов или РКМЖ).

В ARNO 95 больных рандомизировали либо на продолжение терапии тамоксифеном, либо на замену тамоксифена на анастрозол (1 мг ежедневно внутрь) в течение 3 лет после завершения первых 2 лет адъювантной терапии.

Объединенный анализ данных этих исследований продемонстрировал значительное улучшение бессобытийной выживаемости у пациенток, перешедших на анастрозол, по сравнению с группой тамоксифена. Событием считалось развитие локорегиональных, контралатеральных или отдаленных метастазов.

Всего было зарегистрировано 278 событий, подлежащих окончательному анализу. Наличие или отсутствие поражения ЛУ не влияло на риск возникновения события. Коэффициент риска рецидива в группе анастрозола по сравнению с данным показателем в группе тамоксифена составил 0,60 (p=0,0009) при выраженном снижении часто-

Таблица 9. Новый рак других локализаций или иная форма злокачественного новообразования до развития рецидива (популяция оценки безопасности)

Показатель	Анастрозол (n=3092)	Тамоксифен (n=3094)
Всего ...	292 (9)	288 (9)
Голова и шея	12 (0,4)	5 (0,2)
Верхние отделы желудочно-кишечного тракта	8 (0,3)	6 (0,2)
Толстая кишка	56 (2)	36 (1)
Легкие	42 (1)	24 (0,8)
Кожа (не меланома)	96 (3)	107 (3)
Меланома	8 (0,3)	18 (0,6)
Яичники	12 (0,4)	26 (0,8)
Эндометрий*	5 (0,2)	24 (0,8)
Шейка матки	2 (0,1)	6 (0,2)
Почки или мочевого пузыря	17 (0,5)	15 (0,5)
Лейкоз, лимфома или меланома	22 (0,7)	19 (0,6)
Другие	37 (1,2)	32 (1)

Примечание. Представлено число пациенток (%). *Рак матки, кроме рака шейки матки.

ты развития отдаленных, локорегиональных или контралатеральных метастазов в группе анастрозола по сравнению с группой тамоксифена. Учитывая, что снижение риска событийности составило 40%, полученные данные еще раз доказывают, что женщины в постменопаузе, получившие курс адъювантной терапии тамоксифеном в течение 2 лет, в дальнейшем должны переходить на анастрозол. Оба исследуемых лечебных режима были хорошо переносимыми, достоверно большее число переломов ($p=0,015$) и меньшее число тромбозов ($p=0,034$) отмечалось в группе больных, принимавших анастрозол по сравнению с группой получавших тамоксифен [31].

Несмотря на то что в этих исследованиях анастрозол применялся в качестве 1-й линии адъю-

вантной терапии, полученные результаты свидетельствуют, что по завершении 2-летнего курса терапии тамоксифеном все больные должны получать анастрозол.

Таким образом, анализ долгосрочных результатов исследования АТАС 100 еще раз подтвердил, что наиболее эффективный и хорошо переносимый препарат должен назначаться в качестве терапии 1-й линии. Анастрозол значительно превосходит тамоксифен по своей эффективности, переносимости и безопасности в адъювантном лечении, а полученные убедительные и достоверные данные служат основой для утверждения 5-летней терапии анастрозолом в качестве нового стандарта адъювантного лечения у женщин в менопаузе с ранними стадиями гормоночувствительного РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

- Cuzick J., Powles T., Veronesi U. et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361:296—300.
- Braithwaite R.S., Chlebowski R.T., Lau J. et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003;18:937—47.
- Lewis S. Do endocrine treatments for breast cancer have a negative impact on lipid profiles and cardiovascular risk in postmenopausal women? *Am Heart J* 2007;153:182—8.
- Wysowski D.K., Honig S., Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med* 2002;346:1832—3.
- ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60—2.
- Coates A.S., Keshaviah A., Thurlimann B. et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1—98. *J Clin Oncol* 2007;25:486—92.
- Coombs R.C., Kilburn L.S., Snowdon C.F. et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2—3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559—70.
- Winer E.P., Hudis C., Burstein H.J. et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23:619—29.
- The ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131—9.
- The ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:1802—10.
- Goldhirsch A., Wood W., Gelber R. et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007;18:1133—44.
- Viale G., Regan M.M., Maiorano E. et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1—98. *J Clin Oncol* 2007;25:3846—52.
- Dowsett M., Allred D.C., on behalf of the TransATAC Investigators. Relationship between quantitative ER and PgR expression and Her-2 status with recurrence in the ATAC trial. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100 (suppl 1):21 (abstr 48).
- Cox D.R. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 1972;34:187—220.
- Jones M.C., Wand M.P. Kernel smoothing. Boca Raton, FL: CRC Press; 1994.
- Food and Drug Administration (COSTART). The coding symbols for thesaurus of adverse reaction terms, 5th ed; 1995.
- Hanrahan E.O., Gonzalez-Angulo A.M., Giordano S.H. et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4952—60.
- The ATAC Trialists' Group. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2006;7:633—43.
- Coleman R.E., on behalf of the ATAC Trialists' Group. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial. *Proc ASCO* 2006;24:18. Abstr 511.
- Eastell R., Adams J.E., Coleman R. et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the ATAC trial (18233230). *J Clin Oncol* 2008;26(7):1051—7.
- Eastell R., Van Poznaak C., Hannon R.A. et al. The SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate E) study: 12-month analysis. *J Bone Miner Res* 2007;22(suppl 1):113.
- Singh S., Cuzick J., Edward R. et al. Effect of anastrozole on bone mineral density after one year of treatment: results from bone sub-study of the International Breast Cancer Prevention Study (IBIS-II). *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(suppl 1):9. Abstr 28.
- Fisher B., Costantino J.P., Redmond C.K. et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:527—37.
- Jakesz R., Kaufmann M., Gnant M. et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results from 3,123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 Trial. San Antonio Breast Cancer Conference; 2004. Abstr. 2.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИМENOПАЗУЗЕ

Н.В. Артымук, Е.Л. Харенкова, А.Г. Тришкин

Кафедра акушерства и гинекологии №2 Кемеровской государственной медицинской академии

ALTERNATIVE APPROACHES TO THERAPY FOR ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES IN PERIMENOPAUSE

N.V. Artymuk, Ye.L. Kharenkova, A.G. Trishkin

Department Two of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical Academy

The study included 68 perimenopausal patients. Group 1 comprised 34 women with endometrial hyperplastic processes (a study group); Group 2 consisted of 34 women without endometrial pathology (a control group). The authors conducted physical examination, small pelvic ultrasonography, hysteroscopy with endometrial biopsy, measured the urinary estrogen metabolites 2-OHE₁/16α-OHE₁ ratio by enzyme immunoassay, and determined the levels of total estrogens. Statistically significantly increased 16α-OHE₁ concentrations, a low 2-OHE₁/16α-OHE₁ ratio, and elevated levels of total estrogens were found in Group 1 women. No recurrent endometrial hyperplasia, as well as lower levels of total estrogens and 16α-OHE₁ and a higher 2-OHE₁/16α-OHE₁ ratio were observed after using indinol in a dose of 300 mg/day for 3 months in 20 patients from the study group.

За последнее десятилетие в России заболеваемость гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ) в репродуктивном и постменопаузальном возрасте не имеет тенденции к снижению, а в перименопаузе — значительно увеличилась [1]. Проблема ГПЭ является актуальной в течение многих десятилетий в связи с высоким риском их малигнизации, особенно у женщин старшей возрастной группы [2, 3]. В настоящее время в структуре онкологической заболеваемости женского населения рак эндометрия (РЭ) занимает второе место после рака молочной железы и составляет 20% всех опухолей гениталий [1]. Особая роль в развитии РЭ принадлежит ГПЭ, частота малигнизации которых колеблется в пределах от 0,25 до 50% и определяется морфологическими особенностями заболевания, длительностью его рецидивирования, а также возрастом пациентки [4]. Традиционно считается, что в основе патогенеза развития пролиферативных заболеваний эндометрия (ГПЭ и рака) лежит «эстрогеновая теория» [4, 5]. Однако постоянно появляющиеся новые данные, касающиеся вопросов синтеза эстрогенов, их транспорта, метаболизма и рецепции, заставляют считать, что данная проблема еще далека от своего разрешения [6, 7]. Несмотря на наличие значительного арсенала препаратов и схем лечения, проблема терапии ГПЭ в настоящее время до конца не решена [8]. Гормональная терапия (ГТ), назначаемая в этом случае, зачастую сопровождается осложнениями со стороны некоторых органов и систем, наличием значительных противопоказаний, ограничивающих ее применение [9, 10]. В связи с этим перспективным направлением является разработка альтернативных, негормональных методов лечения. По мнению F. Zullo (2008), несмотря на то что в настоящее время существует много достаточно эффективных методов абляции эндометрия, наиболее важное и перспективное направление в будущем — развитие новых терапевтических стратегий [11].

В последнее время в качестве таргетной (негормональной) терапии широко используется препарат Индинол («МираксФарма», Россия) [12]. Действующим веществом Индинола является индол-3-карбинол — фитонутриент, содержащийся в овощах семейства крестоцветных, в разных видах капусты. Это вещество служит универсальным корректором патологических пролиферативных процессов в организме женской репродуктивной системы. Универсальность его противоопухолевого действия обусловлена способностью данного соединения блокировать все основные пути трансдукции внутриклеточных сигналов, стимулирующих клеточный рост, а также индуцировать избирательный апоптоз опухолевых клеток. Индинол нормализует метаболизм эстрогенов, смещая баланс соотношения их метаболитов в сторону снижения уровня 16α-гидроксиэстрона (16α-OHE₁) — «агрессивного» метаболита [12, 13].

Цель исследования — установить содержание метаболитов эстрона (2-гидроксиэстрона — 2-OHE₁ и 16α-OHE₁) в сыворотке крови у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе и оценить эффективность применения у них Индинола.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 68 пациенток в возрасте от 45 до 53 лет. Критериями включения в исследование являлись: возраст перименопаузы (ВОЗ, 2006) [3], отсутствие ГТ в течение последних 6 мес и желание пациентки участвовать в исследовании.

В 1-ю (основную) группу вошли 34 пациентки с морфологически верифицированным диагнозом простой без атипии гиперплазии эндометрия, средний возраст больных составил 48,3±2,8 года. 2-я группа (группа сравнения) состояла из 34 пациенток без патологии эндометрия (гистологически подтвержденной), средний возраст женщин 47,6±2,5 года ($p=0,456$).

Содержание метаболитов эстрогена у женщин в перименопаузе

Метаболиты эстрогена, нг/мл	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=34)	p
2-ОНЕ ₁	60,51±10,24	66,36±13,94	0,052
16α-ОНЕ ₁	29,09±11,87	24,64±9,14	0,087
2-ОНЕ ₁ /16α-ОНЕ ₁	2,26±0,8	2,90±1,2	0,008

Индекс массы тела достоверно не отличался и составил в 1-й группе $29,7 \pm 2,5$ кг/м², во 2-й группе — $30,2 \pm 3,5$ кг/м² ($p=0,876$). Анализ менструальной функции показал, что менометроррагии наблюдались у 86,2% женщин 1-й группы и только у 50,3% пациенток 2-й группы ($p<0,001$). Нарушения менструального цикла были выявлены соответственно у 33,7 и 22,1% ($p=0,035$). Жалобы на слабость, недомогание предъявляли 36,3% пациенток основной группы и 21,0% — группы сравнения ($p=0,034$). Частота соматической патологии у женщин 1-й и 2-й групп статистически значимо не различалась, наиболее часто регистрировалась гипертоническая болезнь — у 74,7 и 66,5%, заболевания щитовидной железы — у 13,4 и 9,7%, заболевания почек — у 21,0 и 12,3%, варикозная болезнь — у 16,3 и 14,9% ($p>0,05$). В 1-й группе статистически значимо чаще по сравнению с пациентками группы сравнения регистрировались миома матки — у 63,8 и 50,0% ($p=0,030$), эрозия шейки матки — у 63,9 и 45,0% ($p=0,025$). Бесплодие в анамнезе имело место у 15,5% женщин 1-й группы и отсутствовало во 2-й группе ($p=0,01$). У пациенток основной группы в анамнезе ГПЭ встречались достоверно чаще, чем в группе сравнения — у 31,3 и 5,2% женщин ($p=0,001$). В 1-й группе 53,7% больных имели выскабливания по поводу метроррагий в анамнезе, во 2-й группе — только 14,9% обследуемых ($p<0,001$), при этом 8,1% пациенток основной группы перенесли 3 выскабливания и более. ГТ по поводу предшествующих ГПЭ (не ранее 6 мес до включения в исследование) получали 21,9% женщин 1-й группы и 10,5% — 2-й группы ($p=0,045$).

Обследование пациенток включало: тщательный сбор анамнеза, антропометрию, общее и специальное гинекологическое обследование, ультразвуковую диагностику органов малого таза аппаратом PICUS фирмы «PAI MEDICAL» (2002), гистероскопию с помощью гистероскопа фирмы «Schöilly» с последующим раздельным лечебно-диагностическим выскабливанием слизистой полости матки, количественное определение в моче соотношения метаболитов эстрогена 2-ОНЕ₁ и 16α-ОНЕ₁ методом иммуноферментного анализа с использованием набора Estramet 2/16 Elisa (США) по стандартной методике анализатором MULTISKAN EX (Финляндия). Общий уровень

эстрогенов в моче определяли по формуле: $E_1 + E_2 + E_3 = 0,85 \times (2\text{-ОНЕ}_1 + 16\alpha\text{-ОНЕ}_1)$.

20 пациенткам 1-й группы назначено лечение Индиолом в течение 3 мес в суточной дозе 300 мг/сут. После проведенной терапии выполнено повторное ультразвуковое сканирование органов малого таза, определение метаболитов эстрогена и общего уровня эстрогенов.

Результаты исследования

При гистологическом исследовании соскоба эндометрия у женщин 1-й группы были обнаружены железисто-кистозная гиперплазия эндометрия — 66,5%, железистая гиперплазия эндометрия — 11,2%, железисто-фиброзные полипы эндометрия — 22,3% больных. У пациенток группы сравнения по результатам гистологического исследования выявлены изменения эндометрия, соответствующие фазам менструального цикла.

При количественном определении 2-ОНЕ₁, 16α-ОНЕ₁ и их соотношения выявлены достоверные различия в исследуемых группах (см. таблицу).

У пациенток основной группы, страдающих ГПЭ, наблюдались более низкие значения уровня 2-ОНЕ₁ и более высокие показатели агрессивного метаболита 16α-ОНЕ₁ относительно группы сравнения. Соотношение 2-ОНЕ₁/16α-ОНЕ₁ у больных с ГПЭ было в 1,3 раза ниже, чем у женщин без ГПЭ.

Общий уровень эстрогенов в обеих группах статистически значимо не различался, кроме того, значение данного показателя у всех обследованных соответствовало норме и составило в 1-й группе $76,2 \pm 13,0$ нг/мл, во 2-й группе — $77,4 \pm 14,5$ нг/мл ($p=0,725$).

После проведенного лечения Индиолом в течение 3 мес в суточной дозе 300 мг/сут у 20 пациенток 1-й группы выполнено повторное определение метаболитов эстрогена в моче (рис. 1).

Через 3 мес после терапии рецидивы ГПЭ отсутствовали у всех пациенток, получавших Индинол, как клинически, так и по данным ультразвуковой диагностики. У 14 больных, отказавшихся от участия в исследовании, а также не получавших традиционную ГТ, через 3 мес рецидив заболевания отмечался в 5 (35,7%) случаях.

Результаты исследования показали статистически значимое увеличение коэффициента 2-ОНЕ₁/16α-ОНЕ₁ (в 1,5 раза по сравнению с его уровнем до начала терапии): до лечения $2,26 \pm 1,31$, после лечения $3,05 \pm 0,76$ ($p=0,025$), преимущественно за счет снижения числа агрессивного метаболита 16α-ОНЕ₁ в 1,8 раза — до лечения $35,58 \pm 14,84$ нг/мл, после лечения $20,05 \pm 3,5$ нг/мл, $p<0,001$ (рис. 2, 3).

Кроме того, после проведения терапии препаратом Индинол в течение 3 мес у обследованных больных наблюдалось статистически значимое снижение уровня общих эстрогенов в моче — $63,5 \pm 9,9$ нг/мл (до лечения $84,2 \pm 11,2$ нг/мл, $p=0,0001$).

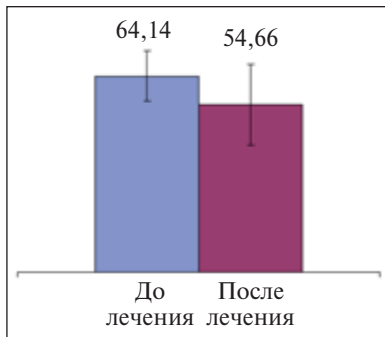


Рис. 1. Содержание 2-OHE₁ до и после терапии Индинолом ($p=0,099$)

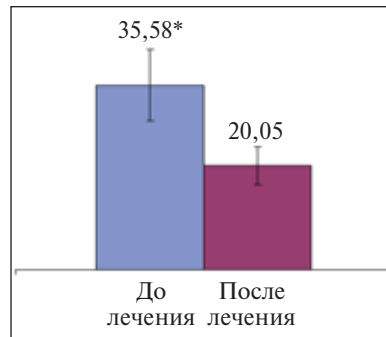


Рис. 2. Содержание 16α-OHE₁ до и после терапии Индинолом ($*p<0,001$)

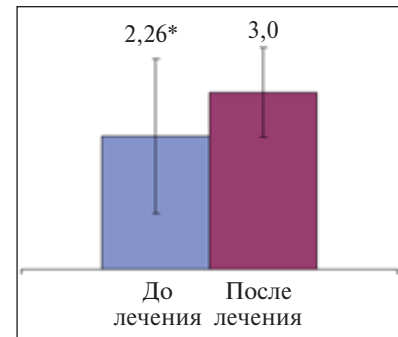


Рис. 3. Соотношение 2-OHE₁/16α-OHE₁ до и после терапии Индинолом ($*p=0,025$)

Обсуждение

Своевременное углубленное обследование современными средствами диагностики, грамотное и адекватное лечение фоновых и предраковых заболеваний эндометрия, к которым относятся ГПЭ, являются в настоящее время наиболее эффективной формой профилактики и ранней диагностики РЭ. Имеющиеся в настоящее время гормональные препараты для лечения данной патологии характеризуются в большинстве случаев возникновением серьезных побочных эффектов, что ограничивает их применение у значительной когорты пациенток [6, 9].

Результаты проведенного исследования показали достаточно высокую эффективность индол-3-карбинола при лечении ГПЭ у пациенток в перименопаузе, что, вероятно, обусловлено особенностями метаболизма эстрогенов у женщин этой возрастной подгруппы, а также механизмом действия Индинола. Известно, что у женщин в перименопаузальном периоде происходит перестройка метаболизма эстрогенов в сторону увеличения концентрации более «агрессивных» фракций, в том числе 16α-OHE₁ [3, 12]. Считается, что именно данный метаболит является пусковым механизмом развития опухолевых процессов в гормоночувствительных тканях [13].

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что у больных в перименопаузе, страдающих ГПЭ, содержание 16α-OHE₁ статистически значимо выше, а соотношение 2-OHE₁/16α-OHE₁, напротив, значительно ниже, чем у женщин этой же возрастной группы без патологии эндометрия. Полученные данные позволяют предположить, что в перименопаузе нарушение метаболизма эстрогенов, в частности, относительное увеличение продукции 16α-OHE₁, является значимым в формировании ГПЭ. Соответственно, назначаемая терапия индол-3-карбинолом приводит к статистически значимому снижению данного метаболита и тем самым предупреждает рецидив заболевания.

Таким образом, применение препарата Индинол в дозе 300 мг/сут в течение 3 мес у женщин в перименопаузе приводит к снижению уровня общих эстрогенов в 1,3 раза, а также статистически значимому снижению уровня 16α-OHE₁, повышению соотношения 2-OHE₁/16α-OHE₁, что может являться патогенетическим обоснованием его лечебного воздействия при гиперпластических процессах эндометрия. Полученные данные позволяют предположить, что Индинол можно рассматривать как эффективное, не вызывающее побочных реакций средство для альтернативной, негормональной терапии ГПЭ у пациенток в перименопаузе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Мирас Фарма, 2007.
2. Гуляева Л.Ф., Красильников С.Э. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза рака эндометрия. Сиб онкол журн 2007; Прил. 1:26—31.
3. Медицина климактерия. Под ред. В.П. Сметник. М., 2006.
4. Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. Endometrial cancer and enzymes of estrogen metabolic pathway: correlation with clinical and histopathological parameters. 5th Biennial International meeting of the FGOG «Endocrine treatment & prevention of breast and gynaecological cancers». Brussels, 2006.
5. Берштейн Л.М. Согласованные и спорные аспекты патогенеза и гормонотерапии рака эндометрия: точка зрения эндокринолога. Сиб онкол журн 2007; Прил. 1:124—5.
6. Agorastos T., Vaitis V., Paschopoulos M. et al. Prologed use of gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone as add-back therapy for the treatment of endometrial hyperplasia. Maturitas 2004;48:125—32.
7. Brun J.L., Descat E., Boubli B., Dally D. Endometrial hyperplasia: a review. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2006;35:542—60.
8. Денисова Н.С. Значение агониста ГнРГ бусерелина-депо в терапии больных гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузальном периоде. Журн Рос общ акуш гинекол 2006;(2):32—3.
9. Lai C.H., Huang D.J. The role of hormones for the treatment of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. Curr Opin Obstet Gynecol 2006;18:29—34.
10. Sturdee D. Management of endometrial hyperplasia. Gynecol Endocrinol 2008;24(1):52—3.
11. Zullo F. Endometrial ablation: new tools. Gynecol Endocrinol 2008;24(1):24—5.
12. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Роль метаболитов эстрогенов в канцерогенезе репродуктивных органов. Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». М., 2005.
13. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индинол — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. М., 2005.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИТОТЕРАПИИ МАСТОДИНОНОМ И ГЕЛАРИУМОМ У БОЛЬНЫХ С ДИФFUЗНЫМИ ФОРМАМИ МАСТОПАТИЙ

Н.И. Рожкова, Е.В. Меских

ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава, Москва

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF PHYTOTHERAPY WITH MASTODINONE AND GELARIUM IN PATIENTS WITH DIFFUSE FORMS OF MASTOPATHIES

N.I. Rozhkova, Ye.V. Meskikh

Russian Radiology and Nuclear Medicine Research Center, Russian Agency for Health Care, Moscow

The authors define mastopathies and consider the major forms of this disease. They also present the results of the clinical trials evaluating the efficiency of the herbal drugs mastodinone and gelarium in different forms of diffuse mastopathies, accompanied by the pain syndrome of varying degree, and depression.

Введение

Мастопатия — наиболее распространенное и обсуждаемое заболевание молочных желез. Частота встречаемости, по данным разных авторов, колеблется от 35 до 60%.

Патогенез мастопатий характеризуется широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов. Нарушение регуляции этих процессов приводит к диффузным перестройкам, встречающимся у 39% обследуемых женщин. Различают несколько форм диффузных мастопатий (ДМ), которые находят свое отображение на рентгенограммах и при морфологическом исследовании: ДМ с преобладанием железистого компонента, диффузная фиброзно-кистозная мастопатия (ДФКМ) с преобладанием фиброзного компонента, ДФКМ с преобладанием кистозного компонента и др. Степень выраженности этих процессов на маммограммах определяется условным соотношением соединительнотканно-железистого комплекса и жирового фона.

Лечение таких форм мастопатий, как правило, консервативное. Оно включает витамины, энзимотерапию, ингибиторы синтеза простагландинов, иммунные средства, седативные препараты, фито- и гормонотерапию.

В последние годы наблюдается увеличение частоты использования лекарственных препаратов растительного происхождения. Если в 70-е годы XX в. доля фитопрепаратов в арсенале лекарственных средств составляла 30%, то к 2000 г. это число увеличилось до 55%. Фитотерапия — метод лечения заболеваний с помощью лекарственных средств растительного происхождения, претерпевающий в последние десятилетия большие перемены и всплеск популярности в силу появления новых растительных препаратов, произведенных на основе научного подхода к культивации, сбору, экстрагированию и контролю качества.

Препараты, созданные на основе лекарственных растений, как правило обладают хорошей переносимостью, меньшей частотой побочных реакций, возможностью длительного применения как в качестве самостоятельной терапии, так и в сочетании с другими препаратами, практически не имеют противопоказаний.

Учитывая эти обстоятельства, мы провели клинические исследования по оценке эффективности растительных препаратов Мастодинон® и Гелариум® Гиперикум (производитель — «Бионорика АГ», Германия) при различных формах диффузных мастопатий, сопровождающихся болевым синдромом различной степени выраженности и депрессивным состоянием.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 650 женщин. В комплекс обследования входили: анкетирование, оценка выраженности масталгии по шкале от 0 до 10 баллов, клинический осмотр, маммография, ультразвуковое исследование (УЗИ) и аспирационная биопсия, а также гинекологический осмотр при наличии сопутствующей патологии. По результатам обследования была отобрана группа в составе 120 больных в возрасте от 20 до 55 лет со следующими диффузными формами мастопатий (табл. 1):

85% пациенток предъявляли жалобы на боли (масталгии) в молочных железах разной степени выраженности. Выраженный болевой синдром был у 36 (30%) больных с ДФКМ с преобладанием кистозного компонента. Средней степени выраженности болевой синдром наблюдался у больных с ДФКМ с преобладанием железистого — в 22 (18,3%) случаях и фиброзного — в 44 (36,7%) компонентов.

При опросе пациенток с использованием анкеты, разработанной на основе шкалы Гамильтона, у 39 (32,5%) больных было выявлено депрессивное состояние.

Уплотнение в молочных железах пальпировалось у 45 (37,5%) женщин, синдром сецернирующих молочных желез был выявлен у 21 (17,5%). У 14% больных отмечены сопутствующие заболевания в гинекологической сфере.

Рентгенологическая картина ДМ с преобладанием железистого (30%) и ДФКМ с преобладанием фиброзного (37,5%) компонентов была схожа и характеризовалась наличием множественных теней неправильной формы с нечеткими расплывчатыми контурами. Каждая тень соответствовала участку лобулярной гиперплазии. В совокупности очаги затемнения давали неоднородную неравномерную тень, занимающую почти всю молочную железу. При УЗИ молочных желез узловых образований не определялось.

ДФКМ с преобладанием кистозного компонента (32,5%) в рентгенологическом изображении была представлена пестрым неоднородным рисунком, обусловленным чередованием жировой, соединительной и железистой тканей, кроме того, можно было увидеть округлые, овальные или с вдавлениями от соседних кист уплотнения. Размеры кист при УЗИ колебались от 0,5 до 2,5 см в диаметре. Все они были с четкими, ровными контурами.

Пункционная аспирационная биопсия проводилась в 18 (15%) случаях: при кистах больших размеров (>1,7—2 см в диаметре) — по клиническим данным в 8% и под контролем УЗИ — 7%. Цитологическое подтверждение диагноза было во всех случаях.

При секернирующих молочных железах у 17,5% больных были взяты мазки на цитологическое исследование и проведено исследование протоков с контрастом (дуктография). У 6% пациенток при дуктографии обнаружена деформация млечных протоков. В остальных случаях изменений не выявлено.

Проводилось дополнительное обследование, включающее анализ крови на гормоны (лютеинизирующий и фолликулостимулирующий, эстрадиол, прогестерон и пролактин), гинекологическое обследование, в том числе УЗИ органов малого таза. У 14% больных наблюдались сопутствующие заболевания в гинекологической сфере. В 11% случаев был выявлен аденомиоз, в 3% — миома матки.

Результаты и обсуждение

Терапия Мастодином была назначена всем пациенткам независимо от выявленной патологии по 1 таблетке 2 раза в день с последующим контролем через 3 мес. Дополнительно 39 больным с легкими и умеренно выраженными депрессивными расстройствами был назначен препарат Гелариум Гиперикум. Действующим его началом является экстракт зверобоя. Рекомендуемый режим приема Гелариума Гиперикума — 1 драже 3 раза в день с курсом лечения 4 нед.

Через 3 мес был проведен контроль выраженности масталгии, включающий повторное анкетирование на предмет психоэмоционального состояния, клинический осмотр, маммографию, УЗИ и у 14% больных с сопутствующей патологией дополнительное обследование (анализ крови на гормоны и УЗИ органов малого таза).

После проведенного 3-месячного курса лечения Мастодином данные комплексного обследования были следующими: положительный эффект в целом от-

Таблица 1. Характеристика пациенток

Форма мастопатии	Число пациенток (%)
ДФКМ с преобладанием фиброзного компонента	45 (37,5)
ДМ с преобладанием железистого компонента	36 (30)
ДФКМ с преобладанием кистозного компонента	39 (32,5)

Таблица 2. Эффективность 3-месячной терапии в группах исследования

Группа пациенток	Число пациенток с улучшением (%)
ДФКМ с преобладанием фиброзного компонента (n=45)	25 (55,6)
ДМ с преобладанием железистого компонента (n=36)	32 (88,9)
ДФКМ с преобладанием кистозного компонента (n=39)	35 (89,7)

мечался у 76,7% больных: у 25 (55,6%) — с ДФКМ с преобладанием фиброзного компонента, у 32 (88,9%) — с ДМ с преобладанием железистого компонента и у 35 (89,7%) — с ДФКМ с преобладанием кистозного компонента (табл. 2). Это проявлялось уменьшением интенсивности масталгии, выраженной в баллах, причем в основном у больных с выраженным болевым синдромом. Объективно улучшение выражалось в уменьшении плотности тканей и отека на маммограммах, в большей степени у больных с диффузными формами мастопатий с преобладанием кистозного компонента.

У группы больных с легкими и умеренно выраженными депрессивными расстройствами через 4 нед после приема Гелариума Гиперикума наблюдалось повышение настроения, восстанавливалась работоспособность, исчезали бессонница и тревожность.

Побочные эффекты от приема Мастодиона зафиксированы в 2 случаях: в первом — аллергическая реакция по типу крапивницы, во втором — нарушение менструального цикла. Препарат был отменен. При приеме Гелариума Гиперикума побочных эффектов не отмечено.

Последующий контроль через 6 мес показал, что положительный эффект от лечения сохраняется у всех больных, у которых отмечалась положительная динамика после 3 мес терапии. Субъективно он проявлялся отсутствием масталгии различной степени выраженности и депрессивного состояния. На рентгено- и сонограммах молочных желез при разных формах ДМ наблюдалось уменьшение плотности тканей и исчезновение отека.

Таким образом, растительные препараты Мастодион и Гелариум Гиперикум эффективны при лечении диффузных форм мастопатий, сопровождающихся выраженным болевым синдромом и легкими и умеренно выраженными депрессивными расстройствами.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Горячева Л.А., Пинхосевич Е.Г. Фитотерапия при заболеваниях молочных желез. М., 1996.
- Прилепская В.Н., Швецова О.Б. Доброкачественные заболевания молочных желез: принципы терапии. Гинекология 2000;2(6): 201—4.
- Харченко В.П., Рожкова Н.И. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы. М.: Стром, 2000. с. 62—70.



ЭНДОМЕТРИОЗ И ЭНДОМЕТРИОИДНЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ: ЧТО ОБЩЕГО?

М.М. Сонова

Кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ

ENDOMETRIOSIS AND ENDOMETRIOID CANCER OF THE OVARIES: WHAT IS COMMON TO THEM?

М.М. Sonova

Department of Reproductive Medicine and Surgery, Moscow State Medical Stomatological University

Genital endometriosis and reproductive system tumors have the similar mechanisms of development, such as invasion, growth, metastasis, diminished apoptosis, and aromatase expression. Despite these similarities, endometriosis is not referred to as malignancy. According to the data available in the literature, the described cases of malignization of endometriosis foci are as high as 5%. This phenomenon is of interest not only from the oncological, but also biological standpoint.

Согласно общепризнанному определению, эндометриоз — гормонозависимое, генетически детерминированное заболевание, развивающееся на фоне нарушения иммунного гомеостаза. Его сущность заключается в разрастании ткани, идентичной по структуре и функции с эндометрием, но находящейся за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки тела матки [1—5]. Частота этого заболевания у женщин репродуктивного возраста варьирует в достаточно широких пределах — от 1 до 50% [1—3, 6, 7]. По данным различных авторов, эндометриоз встречается у 25—35% женщин с бесплодием [1, 2, 8].

Вопрос о возможности трансформации данного заболевания в злокачественные новообразования является очень важным, так как восприятие эндометриоза как заболевания без учета онкологического аспекта было бы неполным.

Впервые морфологическая взаимосвязь между эндометриозом и эндометриоидным раком яичников была выявлена J.A. Sampson в 1925 г. В последующем на ассоциацию этого заболевания со злокачественным процессом стали обращать внимание и другие исследователи. Опираясь на большой клинико-морфологический материал, Я.В. Бохман предположил, что последовательность событий при малигнизации эндометриоза отчетливо выступает лишь в ранней стадии развития рака, когда удается проследить всю «галерею структур» от эндометриоза до инвазивного эндометриоидного рака. При дальнейшем росте опухоли может полностью занять тот участок, где она возникла, и «поглотить» ткани, которые ей предшествовали [2]. О повышенной способности к малигнизации эктопического эндометрия сообщают S. Ogawa и соавт. [9], Н. Yoshikawa и соавт. [10]. Существует мнение, что в эндометриоидном очаге может развиваться практически любой тип злокачественной опухоли, поскольку особенностью эндометрия являются большой потенциал роста и значительный полиморфизм клеток [11, 12].

Наиболее частое сочетание эндометриоза и эндометриоидной аденокарциномы наблюдается в яичниках. На фоне овариального эндометриоза у 0,7—5% женщин отмечается процесс малигнизации [9, 13, 14].

Д.Н. Barlow [15] в своей работе «Происхождение эндометриоза — все еще загадка» подчеркнул, что сущность этого заболевания изучена недостаточно. Ни одна из предложенных концепций возникновения эндометриоза не может полностью объяснить его патогенез, а также многообразие локализации эндометриоидных очагов. Применяемая в настоящее время гормональная терапия не дает длительного эффекта, а проблема рецидивов заболевания и его ассоциация с онкологической патологией является не решенной и по сей день. Поэтому необходимо дальнейшее углубленное изучение патогенеза эндометриоза.

Указания на эндометриоз как заболевание отмечены еще около 300 лет назад. В конце XVII в. было описано обнаружение перитонеальных язв на поверхности мочевого пузыря, кишечника, матки [3, 6]. В XVIII столетии похожие на эндометриоз признаки отмечали в виде спаек, тканевых дефектов и тазовых болей. Лишь только с развитием микроскопии в XIX в. удалось идентифицировать эктопическую ткань эндометрия. В 1854 г. Muller, а в 1860 г. Van Rokitansky выявили эктопическую локализацию ткани эндометрия у человека. Гистологическая картина внутреннего эндометриоза в 1896 г. впервые была описана Van Rokitansky и им же применен термин «аденомиома», а термин «эндометриоз» предложил еще в 1892 г. B. Bell [1, 2].

Известны многочисленные теории, объясняющие генез эндометриоидных гетеротопий, в частности, около 11 концепций, в которых сделана попытка объяснить возникновение этого заболевания с различных позиций. Тем не менее эндометриоз по-прежнему остается загадкой для исследователей.

Различные гипотезы сводятся к 2 основным утверждениям:

1) происхождение эндометриоза из эндометрия (транспорт—перенос);



2) эндометриоз — локальное новообразование (трансформация—превращение).

Первое утверждение включает теории лимфогенной, гематогенной и ятрогенной диссеминаций, а также ретроградной менструации. Отличает эти теории лишь способ переноса клеток эндометрия за пределы его физиологической локализации. Второе утверждение касается эмбриональной и метапластической теорий.

Наибольшее признание получила имплантационная теория (или теория ретроградной менструации), предложенная J.A. Sampson [16—18] и связанная с ретроградным поступлением через маточные трубы в полость малого таза фрагментов эндометрия, отторгшегося во время менструации.

Все известные причины, провоцирующие эндометриоз, включают экзогенные и эндогенные факторы. К последним относят гормональные, иммунологические, биохимические, генетические и др.

Связь с неблагоприятными экологическими и стрессовыми ситуациями с их влиянием на нервную, эндокринную, иммунную системы, увеличением частоты хирургических вмешательств, возросшей эмансипированностью современных женщин позволила отнести эндометриоз к «новым болезням цивилизации» [1, 2]. В основе реализации эффекта экзогенных «провокаторов» эндометриоза лежит избыточное образование свободных радикалов. Не случайно частота заболевания увеличена в промышленно развитых центрах, где прослеживается определенная зависимость от степени загрязнения окружающей среды. Причем именно в этих неблагоприятных для здоровья экологических условиях особенно часто отмечается злокачественное перерождение эндометриозной ткани [19, 20].

По мнению некоторых ученых, усиление роста гетеротопического эндометрия при эндометриозе может быть обусловлено увеличением продуктов перекисидации липидов (следствие окислительного стресса) в перитонеальной жидкости и связанного с этим роста числа лейкоцитов в очагах поражения, а также макрофагальной активацией и секрецией моноцито-макрофагальных дериватов цитокинов [21, 22]. Считается, что повышение объема перитонеальной жидкости при эндометриозе объясняется действием свободных радикалов на липидную оболочку мембран клеток мезотелия, вследствие которого мелкие молекулы (вода, электролиты) свободно проходят в брюшную полость [23].

Таким образом, окислительный стресс обеспечивает реализацию воспалительного процесса тазовой брюшины, имеющей место при эндометриозе. Кроме того, известно, что РG E2 снижает цитотоксическую активность макрофагов и активирует фермент ароматазу цитохрома P450, превращающую андрогены в эстрогены. Именно ароматазе отводится важная роль в обеспечении так называемой ло-

кальной гиперэстрогении (гормонемии) в микроокружении клеток регургитированного эндометрия, обеспечивающих их выживание [5, 24, 25].

Известно, что фермент ароматаза катализирует конверсию андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол. Фермент экспрессируется рядом человеческих тканей и клеток, таких как гранулезные клетки яичников, плацентарный синцитиотрофобласт, клетки жировой ткани, и фибробластами кожи, а также мозгом. У женщин репродуктивного возраста яичники — наиболее важное место биосинтеза эстрогенов, который происходит циклически. При повышении связывания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с его рецептором парного G-протеина на мембранах гранулезных клеток начинается рост внутриклеточного уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и усиливается связывание двух важных транскрипционных факторов — стероидогенного фактора-1 (SF-1) и цАМФ-ответственного элементосвязывающего протеина (CREB) с промотором гена ароматазы [19, 26]. Тот, в свою очередь, активирует экспрессию ароматазы, и в результате происходит секреция эстрогенов из преовуляторного фолликула [19, 23, 26, 27].

Другой внегонадный процесс образования эстрогенов у женщин в постменопаузе происходит в жировой ткани, коже и др. [28—30]. По сравнению с регуляцией экспрессии ароматазы в яичниках цАМФ этот путь контролируется главным образом цитокинами (интерлейкины — ИЛ-6, -11, фактора некроза опухоли- α) и глюкокортикоидами через альтернативное использование промотора в жировой ткани и фибробластах кожи [27]. Основным субстратом здесь является андростендион надпочечникового происхождения. В постменопаузе у женщин около 2% циркулирующего андростендиона конвертируется в эстрон, далее переходящий в эстрадиол в периферических тканях. Это может значительно повысить уровень эстрадиола, способного привести к гиперплазии или карциноме [29, 30].

Известно, что эндометрий и миометрий содержат самое высокое количество эстрогеновых рецепторов, являясь, таким образом, главной мишенью для эстрогенов. До недавних пор действие эстрогенов рассматривалось только через эндокринные механизмы: за счет циркуляции эстрадиола, который секретируется яичниками или образуется из жировой ткани, обеспечивая эстрогенный эффект после доставки к тканям-мишеням через кровь. Исследования экспрессии ароматазы в опухолях молочной железы показали, что паракринные механизмы играют важную роль в реализации действий эстрогенов в тканях [20]. Эстроген продуцировался путем активации ароматазы фибробластами жировой ткани молочной железы и способствовал росту ее соседних малигнизированных эпителиальных клеток [31]. Следовательно, показан интракринный эф-

фekt эстрогена при лейомиоме матки и эндометриозе, так как эстроген, продуцированный с помощью активации ароматазы в цитоплазме гладкомышечных клеток лейомиомы матки или стромальных эндометриоидных клеток, смог вызвать эти эффекты путем быстрого связывания с их ядерными рецепторами в некоторых клетках [8, 24, 32]. Контрольный эндометрий и миометрий свидетельствовали об отсутствии экспрессии ароматазы [8, 32].

Среди эстрогензависимых заболеваний экспрессия ароматазы при эндометриозе имеет большое значение, доказанное многими авторами [4, 8, 24, 31, 33]. Во-первых, исключительно высокий уровень ароматазы мРНК был найден на имплантатах внеяичникового эндометриоза. Во-вторых, стромальные клетки эндометриоидного происхождения в культуре инкубированных с цАМФ аналогично показали экстраординарно высокий уровень активности ароматазы по сравнению с синцитиотрофобластом [26]. Эти интересные факты привели к исследованию факторов роста, цитокинов и других субстанций, которые могут индуцировать активность ароматазы через цАМФ-зависимые пути патофизиологии эндометриоза. Было выявлено, что PG E2 — наиболее известный индуктор активности ароматазы в стромальных эндометриоидных клетках [26, 28]. Эстрогены повышают образование PG E2 путем стимуляции фермента циклооксигеназы-2 в стромальных клетках в культуре [26]. Таким образом, положительная обратная связь непрерывной локальной продукции эстрогена и синтеза простагландинов способствует пролиферативным и воспалительным характеристикам эндометриоза.

С одной стороны, PG E2 индуцирует поразительную активность ароматазы путем повышения уровней цАМФ в стромальных клетках эктопического эндометрия [8]. С другой — ни аналоги цАМФ, ни PG E2 не были способны стимулировать заметную ароматазную активность в стромальных клетках эутопического эндометрия. Возникает вопрос: каковы молекулярные различия, которые приводят к экспрессии ароматазы в имплантатах и его подавлению в эутопическом эндометрии? Чтобы ответить на этот вопрос, исследователи решили использовать цАМФ. С этой целью для экспрессии ароматазы *in vivo* в ткани эндометрия был применен индуцированный промоутер [32]. Затем было выявлено, что фактор стимуляции транскрипции SF-1 и воспалительный фактор, куриный промоутер фактора транскрипции (COUS-TF), являются конкурентными для связывания с областью промоутера ароматазы. COUS-TF экспрессировался как в эктопическом, так и в эутопическом эндометрии, в то время как SF-1 экспрессировался специфически в эндометриозе, но не в эутопическом эндометрии и связывался с промоутером ароматазы более активно, чем COUS-TF [32].

Таким образом, SF-1 и другие транскрипционные факторы активируют транскрипцию в эндометриозе, в то время как COUS-TF, который блокирует участок ДНК в эутопическом эндометрии, подавляет этот процесс [32]. Можно предположить, что одним из молекулярных повреждений, приводящим к локальной экспрессии ароматазы в эндометриозе в отличие от нормального эутопического эндометрия, является нарушенная продукция SF-1 стромальными клетками эндометриоза, которые преодолевают защитное подавление в норме COUS-TF в эутопическом эндометрии [32].

Ароматаза была выделена в образцах эутопического эндометрия с серьезными формами эндометриоза при отсутствии в контроле, хотя в намного меньших количествах, чем в имплантатах эндометриоза [20, 31]. Это предполагает наличие генетического дефекта у женщин с эндометриозом, который выявляют в эутопическом эндометрии. Можно полагать, что когда дефективный эндометрий с низкими уровнями нарушенной экспрессии достигает тазовой брюшины путем ретроградной менструации, это приводит к воспалительной реакции. Она, в свою очередь, повышает локальную ароматазную активность, т.е. образование эстрогенов, индуцированных напрямую или непрямоу простагландинами и цитокинами [19, 24, 25, 33].

Доказательством важности ароматазной активности в патофизиологии эндометриоза служит успешное подавление уровня эстрадиола с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) или индуцированной хирургической менопаузой. Купирование боли в области малого таза агонистами ГРГ обычно достигается уже в процессе лечения или сразу после него, в то время как боль, ассоциированная с эндометриозом, рецидивирует более чем в 75% случаев [4, 27, 34]. Существует множество причин для неудачного использования агонистов, например, присутствие значительной продукции эстрадиола, содержащегося в жировой ткани, коже, имплантатах в процесс лечения агонистами. Следовательно, блокада ароматазной активности в экстраовариальных местах с ингибитором ароматазы может приводить к ремиссии в течение продолжительного времени у некоторых пациентов. Положительное влияние на болевой синдром при эндометриозе под действием ингибиторов ароматазы объясняется резким снижением эстрадиола и отсутствием вследствие этого стимуляции локального синтеза простагландинов [4, 26].

В недавних публикациях показано, что пациентки с эндометриозом в периоде перименопаузы успешно лечатся комбинацией ингибитора ароматазы с гестагеном. При этом ранее у этих женщин радикальная хирургия или медикаментозная терапия были причиной для многократного рецидивирования или персистенции боли в процессе лечения. После 6 мес лечения летрозолом и норэтиндрон ацетатом большая

часть пациенток отмечала облегчение боли и уменьшение лапароскопически выявляемого эндометриоза [4, 7, 34]. Об улучшении результатов экстракорпорального оплодотворения при тяжелых формах эндометриоза в случае комбинации с агонистом ГРГ анастрозолом на этапе десенситизации гипофиза свидетельствуют К.В. Краснопольская, А.С. Калугина [8].

В различных исследованиях установлено важное значение ароматазы в генезе и других неестественных пролиферативных заболеваний, в том числе и злокачественных. Так, S.E. Bulun и соавт. [5] сообщают о значимой роли ароматазы в генезе рака молочной железы и эндометрия, а также об успешном использовании ингибиторов ароматазы в комплексном их лечении. Локальная гиперэстрогения, создающаяся в условиях патологической экспрессии ароматазы, способствует установлению определенной «автономности» очага, за счет

чего поддерживается пролиферация ткани. Это свойство, присущее злокачественным заболеваниям, имеет место и при эндометриозе [4, 7, 25].

Было бы наивно полагать, что нарушенная экспрессия ароматазы является самым важным молекулярным механизмом в развитии и росте эндометриоза, поскольку существует множество других биомолекулярных механизмов, способствующих его развитию: нарушенная экспрессия энзимов-протеиназ, которые ремоделируют ткани, или их ингибиторов (MMP), цитокинов (ИЛ-6, RANTES) и факторов роста (EGF) [1, 2]. К тому же, не совсем ясна роль защитных механизмов организма, ответственных за имплантацию и отторжение несвойственных данной локализации эндометриальных клеток. Однако значение исследуемых ароматаз, безусловно, велико в этиологии эндометриоза и, вероятно, эндометриоидного рака яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2006.
2. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриоидная болезнь. СПб.: Изд-во Н-Л, 2002.
3. Бурлев В.А., Шорохова М.А., Самойлова Т.Е. Современные принципы патогенетического лечения эндометриоза. Репродуктивное здоровье женщины. Consil med 2007;9(6).
4. Bulun S.E., Zeitoun K.M., Sasano H. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. Hum Reprod Update 2000;5(4):413—8.
5. Bulun S.E., Simpson E.R., Word R.A. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human leiomyoma tissues and cells in culture. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:736—43.
6. Стрижаков А.М., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М.: Медицина, 1996.
7. Attar E., Bulun S.E. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translations aspects. Hum reprod 2006;12(1):49—56.
8. Краснопольская К.В., Калугина А.С. Первый опыт использования ингибитора ароматазы анастрозола в программе ЭКО при лечении бесплодия. Пробл репрод 2001;6(2):24—8.
9. Ogawa S., Kaku T., Kobayashi H. et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. Gynecol Oncol 2000;77:298—304.
10. Yoshikawa H., Jimbo H., Okada S. et al. Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. Gynaecol Obstet Invest 2000;50(1):11—7.
11. Husslein H. Die medikamentöse Behandlung der Endometiose. Arch Gynakol 1969;207(1—2):265—71.
12. Eifel P., Ross J., Hendrickson M. et al. Adenocarcinoma of the endometrium. Analysis of 256 cases with disease limited to the uterine corpus: Treatment comparisous. Cancer 1983;52(2):1026—31.
13. Erzen M., Kovacic G. Relationship between endometriosis and ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol 1998;19:553—5.
14. Stern R.C., Dash R., Bentley R.C. et al. Malignancy in endometriosis. Pregnancy and comparison of ovarian and extraovarian types. Int J Gynaecol Pathol 2001;20:133—9.
15. Barlow D.H. International congress on endometriosis with advanced endoscopic course. М., 1996. p. 43—7.
16. Sampson J.A. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. Arch Surg 1921;3(3):245—323.
17. Sampson J.A. Benign and malignant endometrial implantations in the peritoneal cavity and their relation to certain ovarian tumors. Surg Gynecol Obstet 1924;38:287.
18. Sampson J.A. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. Am J Obstet Gynecol 1925;10:649—64.
19. Johnston J.O. Aromatase inhibitors. Crit Rev Biochem Mol Biol 1998;33(5):375—405.
20. Simpson E., Rubin G., Clyne C. et al. Local estrogen biosynthesis in males and females. Endocr-Relat Cancer 1999;6:131—7.
21. Murphy A.A. Clinical aspects of endometriosis. Ann NY Acad Sci 2002;955:1—10.
22. Посисеева Л.В., Назарова А.О., Назаров С.Б. Значение оксида азота в патогенезе бесплодия при наружном генитальном эндометриозе. Акуш гинекол 1999;6(3):37—40.
23. Wang Y., Sharma R.K., Falcone T. et al. Importance of reactive oxygen species in the peritoneal fluid of women with endometriosis or idiopathic infertility. Fertil Steril 1997;68:826—30.
24. Bulun S.E., Zeitoun K.M., Takayama K. et al. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. Endocr-Relat Cancer 1999;6:293—301.
25. Bulun S.E., Mahendroo M.S., Simpson E.R. Polymerase chain reaction amplification fails to detect aromatase cytochrome P450 transcripts in normal human endometrium or deciduas. J Clin Endocrin Metab 1993;76:1458—63.
26. Huang J.C., Dawood M.Y., Wu K.K. Regulation of cyclooxygenase-2 gene in cultured endometrial stromal cells by sex steroids. Proc Am Soc Reprod Med Meeting S5, 1996 (abstr).
27. Noble L.S., Simpson E.R., Johns A. et al. Aromatase expression in endometriosis. J Clin Endocrin Metab 1996;81:174—9.
28. Noble L.S., Takayama K., Zeitoun K.M. et al. Prostaglandin E(2) stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. J Clin Endocrin Metab 1997;82:600—6.
29. Pagidas R., Falcone T., Hemmings R. et al. Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis related infertility with in vitro fertilisation-embryo transfer. Fertil Steril 1996;6(4):791—5.
30. Ryan I.P., Taylor R.N. Endometriosis and infertility: new concepts. Obstet Gynecol Surv 1997;52:365—71.
31. Surattman R.B., Jacob T.Z., Cornain S. The use of immunohistochemical aromatase P450 in biopsied endometrium for detection of pelvic endometriosis in women with suspected endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005. S35.
32. Zeitoun K., Takayama K., Michael M.D. et al. Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of SF-1 and COUP-TF to the same cis-acting element. J Mol Endocrinol 1999;13:239—53.
33. Bulun S.E., Zeitoun K.M., Takayama K., Sasano H. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance. J Mol Endocrinol 2000;25:35—42.
34. Ebert A.D., Bartley J., David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: new questions — old answers? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005;122 (2):144—50.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПРОГРАММА ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

А.А. Пароконная, М.И. Нечушкин, Е.Б. Кампова-Полевая, Л.Н. Любченко

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

BREAST CANCER AND IN VITRO FERTILIZATION PROGRAM

A.A. Parokonnaya, M.I. Nechushkin, Ye.B. Kampova-Polevaya, L.N. Lyubchenko

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

Eleven cases of breast cancer (BC) diagnosed during or after in-vitro fertilization (IVF) are considered. The study group was observed to have cases of familial BC in 18.2% of the patients and BRCA1 gene mutations in 60%. At the same time 45.5% of cases had locally advanced and generalized BC, which suggests that there is a tumor at the initiation of a regular IVF cycle. The authors arrive at the conclusion that it is necessary to include a mammologist's examination, breast ultrasonography, and an oncogeneticist's counseling into the package of compulsory measures during IVF.

Актуальная тема

Лекарственные препараты для лечения бесплодия и стимуляции суперовуляции в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) используют с 1960-х годов [1]. Спустя два десятилетия после начала их применения в литературе стали появляться данные международных исследований, посвященных риску их использования для потенцирования онкологических заболеваний. Особенно пристально изучалась возможность развития гинекологического, гематологического рака и рака молочной железы (РМЖ). Однако влияние препаратов, используемых для лечения бесплодия, на канцерогенез РМЖ до сих пор не ясно. Одни ученые [2—7] утверждают, что связи между РМЖ и использованием препаратов для лечения бесплодия нет, другие [8, 9] убеждены, что существует негативное влияние лекарственных средств при ЭКО на развитие РМЖ, третьи [10, 11] указывают на снижение риска у женщин, перенесших лечение от бесплодия.

Исследование, проведенное во Франции, на примере 6602 пациенток не показало повышения потенциального риска развития РМЖ при использовании препаратов для лечения бесплодия [12]. Аналогичный результат получен и в ходе итальянского исследования, проведенного С. Braga [2] в 1996 г. Е. Ricci [6] продолжила в 1999 г. подобное исследование в Северной Италии. Из 3415 пациенток, лечившихся по поводу бесплодия, заболели РМЖ 50 (1,5%), а из 2916 женщин из контрольной группы, не прошедших курс лечения, — 53 (1,8%). Следовательно, риск развития РМЖ не был повышен и составил 0,8 (95% доверительный интервал — ДИ 0,5—1,1).

Л. Brinton [13], исследовав 12 193 случая применения кломифена цитрата и гонадотропинов для лечения бесплодия в США, выявил 292 случая РМЖ через 20 лет применения этих препаратов. Эти наблюдения позволили автору сделать вывод

об отдаленном (≥ 20 годам) повышении риска РМЖ (1,39 и 1,54 соответственно).

О снижении риска РМЖ пишет М.А. Rossing [11] в 1995 г., сравнивая группу женщин, получавших кломифен цитрат, с бесплодными женщинами, его не принимавшими. L. Bernstein [10], изучая влияние инъекций хорионического гонадотропина (ХГ), также пришел к выводу, что использование этого препарата в качестве превентивной меры снижает риск развития РМЖ.

Предполагается, что применение препаратов в программе ЭКО для стимуляции суперовуляции может потенцировать развитие РМЖ. Однако в исследовании, проведенном в Англии Р. Doyle [4], включающем 5556 женщин, 75% из которых получали препараты, стимулирующие овуляцию, зарегистрировано в общей сложности 118 случаев рака (55 — РМЖ, 4 — рак тела матки и 6 — рак яичников). Частота возникновения рака в этой группе достоверно не отличалась от общепопуляционной.

В 1995 г. австралийские ученые [7] подвели итоги 15-летнего наблюдения за 10 358 женщинами, включенными в программу ЭКО. 5564 женщины имели в анамнезе овариальную стимуляцию, а у 4794 из них забор яйцеклетки осуществлялся в естественном цикле без суперовуляции. В исследуемой группе наблюдалось 34 случая РМЖ и 6 — рака яичников. При сравнении с общей популяцией риск развития РМЖ у женщин, перенесших процедуру суперовуляции был равен 0,89, а при ее отсутствии — 0,98. Авторы делают вывод о невысоком риске развития РМЖ у женщин после циклов ЭКО со стимуляцией. При этом риск развития РМЖ не коррелировал с числом попыток ЭКО.

В Израиле было проведено исследование по изучению влияния стимуляции овуляции на риск развития РМЖ, сравнимое по масштабам с предыдущим. В нем участвовали 5788 женщин. В результате не было отмечено повышения риска РМЖ в группе с ЭКО по сравнению с общей популяцией.

ей. Однако при внутригрупповом сравнении выявлен достоверно более высокий риск развития РМЖ у женщин, получавших кломифен цитрат [5].

А. Brzezinski [7] в своем исследовании показал увеличение риска РМЖ на 40% у женщин, получавших ХГ в 6 циклах ЭКО и более.

И. Pappo [14] из израильского медицинского центра Assaf Harofeh, исследовав 3375 случаев ЭКО, выполненных в стране в период с 1986 по 2003 г., зафиксировал 35 случаев РМЖ по сравнению с популяционной частотой, равной 24,8. Риск развития РМЖ, таким образом, составил 1,4 (95% ДИ 0,98—1,95). Автор обращает внимание на то, что увеличение числа попыток ЭКО от 4 и более повышает (но недостоверно) риск развития РМЖ по сравнению с группой женщин с 3 попытками ЭКО и менее (RR=1,9; 95% ДИ 0,95—3,81).

Некоторые авторы задавали вопрос: не являются ли наблюдаемые случаи РМЖ после проведения программы ЭКО предопределенными, т.е. существует ли, например, наследственная семейная предрасположенность к раку у этой группы женщин? R. Burkman [8] обнаружил, что 17,1% пациенток с РМЖ после лечения по поводу бесплодия имели в анамнезе случаи семейного рака по сравнению с 10% из группы больных, не получавших лечение. С. Braga [2] наблюдал 11,6% случаев рака в семье у леченых бесплодных пациенток с РМЖ по сравнению с 5,2% в контрольной группе.

И. Pappo [15] пишет о 21,8% пациенток, заболевших РМЖ после лечения по поводу бесплодия с наследственной формой рака, что, по его мнению, значительно превышает процент больных РМЖ с наследственной формой рака, не проходивших лечение.

По мнению большинства авторов, только длительный период наблюдения и скооперированный набор материала поможет ответить на вопрос о связи РМЖ и активно применяемых на сегодняшний день методов, используемых в репродуктивной медицине.

Собственные наблюдения.

Характеристика исследуемой группы больных

Нами рассмотрены 11 случаев РМЖ, возникшего во время беременности, при этом беременность наступала после лечения по поводу бесплодия и/или участия в программе ЭКО. Все пациентки находились на лечении в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1995 по 2008 г. Медиана наблюдения за группой составила 30 (от 2 до 89) мес. Средний возраст пациенток — 39,4±3,8 года (от 33 до 45 лет, 95% ДИ 36,3—41,2). Общая характеристика исследованных больных приведена в таблице.

Из 11 пациенток с проходимыми трубами бесплодие было определено как ановуляторное у 45,5% (n=5), связанное с эндометриозом (I, II

Характеристика пациенток (n=11) с РМЖ после ЭКО

Характеристика	Число больных (%)
Локализация:	
правая молочная железа	3 (27,3)
левая молочная железа	7 (63,6)
обе	1 (9,1)
Мультицентричный рост опухоли	1 (9,1)
Стадия	
Tis	1 (9,1)
I	1 (9,1)
IIA	2 (18,2)
IIB	2 (18,2)
IIIB	2 (18,2)
IIIC	2 (18,2)
IV	1 (9,1)
Размеры опухолевого узла, см	
<2	4 (36,4)
2—5	4 (36,4)
>5	3 (27,3)
Метастатические лимфатические узлы в аксиллярной области (по данным патоморфологического исследования)	
нет	5 (45,5)
от 1 до 3	2 (18,2)
от 4 до 9	2 (18,2)
10 и более	1 (9,1)
число неизвестно	1 (9,1)
Вид рака	
инфильтративно-протоковый	7 (63,6)
инфильтративно-дольковый	3 (27,3)
смешанный	1 (9,1)
Распространение раковых клеток по протокам (n=10)	1 (10)
Распространение раковых эмболов по лимфатическим щелям (n=10)	4 (40)
Прорастание капсулы метастатических узлов (n=10)	3 (30)
Степень злокачественности	
I	0
II	4 (36,4)
III	4 (36,4)
не определена	3 (27,3)
Экспрессия гена Her-2/neu	
положительная (3+)	5 (45,5)
отрицательная (1+), (0)	4 (36,4)
нет данных	3 (27,3)
Рецепторный статус опухоли	
положительный	2 (18,2)
отрицательный	7 (63,6)
нет данных	2 (18,2)
Полихимиотерапия	
неoadъювантный режим	3 (4,6)
адъювантный режим	7 (63,6)
нео+адъювантная	3 (4,6)
Вид оперативного лечения	
органосохраняющая операция	4 (36,4)
мастэктомия	6 (54,5)
не выполнялась	1 (9,1)

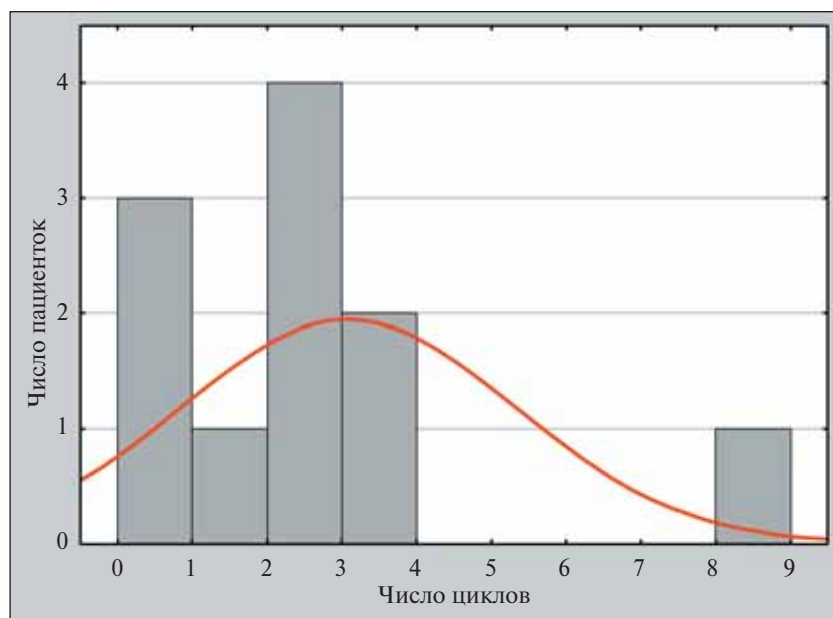


Рис. 1. Распределение частоты циклов ЭКО в исследуемой группе

степеней) у 18,2% ($n=2$) больных; причина неизвестна у 3 (27,3%) больных.

До участия в программе ЭКО все пациентки проходили лечение от бесплодия. В среднем длительность терапии до момента проведения первой попытки ЭКО составила 4,5 года. В группе наблюдалось от 1 до 9 циклов ЭКО у одной больной, медиана составила 3 цикла ЭКО (ИР 1—4). На рис. 1 представлено распределение число циклов ЭКО в исследуемой группе.

Для индукции овуляции использовали препараты рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (кломифен цитрат, гонал-Ф, пурегон, цетротид), препараты человеческого ХГ (хорагон, прегнил, профазин, нео-пергонал), в 2 случаях — декапептил-депо, в 1 — золадекс. Одна пациентка участвовала в программе переноса донорской яйцеклетки.

Частота наступления клинической беременности составила 35,5% (11 к 31 циклу ЭКО в группе), частота невынашивания — 16,1% (5 на 31 цикл ЭКО в группе). Медиана сроков завершения беременности равна 10 нед (от 4 до 40) беременности. На сроке до 12 нед самопроизвольный аборт отмечен у 5 пациенток. Прерывание беременности по медицинским показаниям (выявление РМЖ) на раннем сроке было проведено у 1 пациентки.

В 3 из 5 случаев прогрессирующая беременность завершилась преждевременными родами на сроках 30, 32 и 35 нед, в 2 — в срок 40 нед (рис. 2).

РМЖ выявлен в 7 (63,6%) из 11 случаев на фоне наступления клинической беременности после очередного цикла ЭКО. В 2 (18,2%) из 11 его диагностировали в течение первых 6 и 12 мес после последней попытки ЭКО.

Две пациентки, имевшие в анамнезе 3 и 4 цикла ЭКО, самостоятельно выявили неблагополучие в молочной железе (в первом случае — пальпируемую опухоль, во втором — кровянистые выделения из соска и уплотнение в молочной железе), но к врачу не обратились, и их участие в программе ЭКО было продолжено. Эти пациентки наблюдали опухоль в молочной железе 13 и 27 мес спустя от момента самостоятельной диагностики до обращения к онкологу.

Ни в одном из 11 случаев в программу ЭКО не были включены осмотр и ультразвукография молочных желез. Приводим пример клинического наблюдения пациентки, участвовавшей в программе ЭКО.

Пациентка И., 30 лет, обратилась в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Бло-

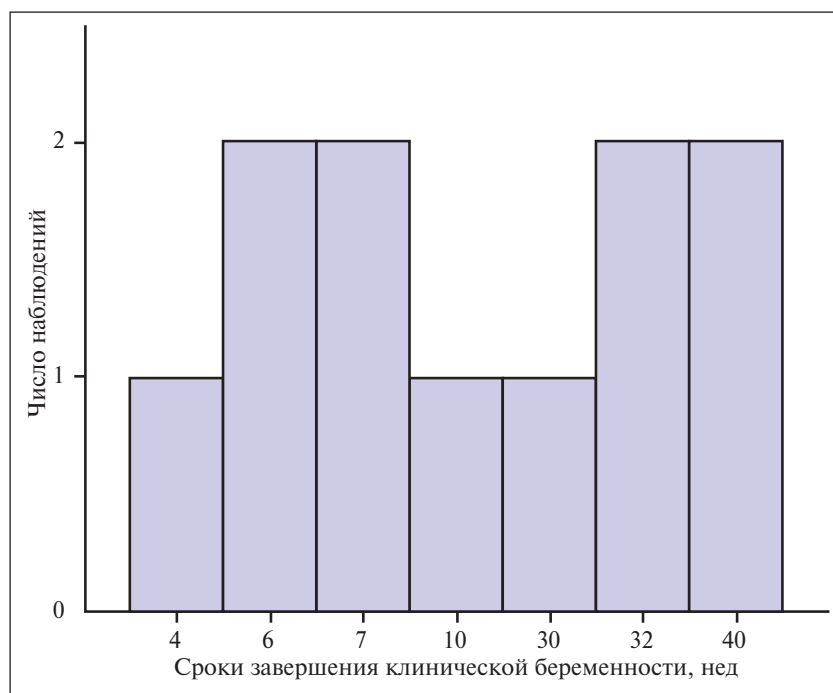


Рис. 2. Распределение больных по срокам завершения клинической беременности, наступившей в цикле ЭКО

хина РАМН в декабре 1995 г. с диагнозом: рак правой молочной железы T2N1M0 (IIВ).

Из анамнеза известно, что начиная с 1991 г. пациентке выполнено 4 цикла ЭКО. 1-я индукция овуляции (нео-пергонал) — март 1991 г., 2-я (декапетил-депо) — апрель 1992 г., 3-я индукция, выполненная в Германии (в естественном цикле), — март 1993 г., закончились неудачей. В первых двух случаях наблюдали «бедный» ответ яичников на стимуляцию овуляции, в третьем причина неудачи неизвестна. Непосредственно после 3-й попытки ЭКО, в конце марта 1993 г., пациентка заметила кровянистые выделения из соска правой молочной железы. Определялась также болезненность соска при пальпации, но к врачу не обратилась. **Осмотр молочных желез перед очередным циклом ЭКО не проводился.** В июне 1995 г. выполнена 4-я индукция овуляции (декапетил-депо) с последующим ЭКО и наступлением клинической беременности. Кровянистые выделения из соска продолжались, появилось его шелушение. Учитывая, что мать пациентки перенесла лечение по поводу РМЖ, на сроке 18 нед беременности (в октябре 1995 г.) пациентка сама обратилась к онкологу по месту жительства. При цитологическом исследовании «отпечатка выделений из соска» поставлен предварительный диагноз: «рак Педжета правой молочной железы». Больная направлена в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН на сроке беременности 28—29 нед, где выявили опухолевый узел на границе нижних квадрантов молочной железы до 5 см в диаметре. На сроке 30 нед беременности в декабре 1995 г. наступили преждевременные роды (кесарево сечение) по медицинским показаниям. Плод был недоношен, ребенок погиб через 2 нед после родов.

Таким образом, пациентка наблюдала РМЖ 27 мес от появления первых признаков болезни до начала лечения. В РОНЦ проведено комплексное лечение больной. Через 2 года и 9 мес наблюдения отмечено прогрессирование заболевания: выявлены метастазы в надключичные лимфатические узлы, кости (грудина, кости черепа), легкие. На фоне лечения обнаружен метастаз в правой теменной области головного мозга. Смерть больной от прогрессирования заболевания наступила через 6 лет с момента начала лечения.

Результаты исследования.

Обсуждение

В результате опроса и изучения анамнеза 11 пациенток с РМЖ, участвовавших в программе ЭКО, установлено, что наблюдение опухоли без



Рис. 3. Пациентка В., 42 года. Двусторонний РМЖ. Участие в программе ЭКО. Рак выявлен на 2-й неделе клинической беременности. Распад опухоли

лечения составило в этой группе в среднем 2,8 мес (медиана — от 1 нед до 27 мес).

К онкологу пациентки обратились в 73% ($n=8$) случаев самостоятельно. При первичном осмотре начальные стадии РМЖ были диагностированы у 54,5% ($n=6$) больных, в 45,5% случаев ($n=5$) выявлен местно-распространенный и генерализованный РМЖ ($p=0,677$). Метастазы в регионарных лимфатических узлах определялись у 54,5% ($n=6$) больных. В 10% случаев отмечено распространение раковых клеток по протокам, в 40% — раковых эмболов по лимфатическим щелям, а прорастание капсулы метастатических лимфатических узлов отмечено в 30% случаев. Преимущественно в 63,2% ($n=7$) наблюдений диагностировали рецептороотрицательные опухоли. Случаи семейного рака имели место у 18,2% ($n=2$) больных.

При анализе ДНК, выделенной из периферической крови и опухолевого материала, с помощью полимеразной цепной реакции и конформационно-чувствительного гель-электрофореза проведен скрининг мутаций и однонуклеотидных полиморфных вариантов, характерных для патологии молочной железы: гена *BRCA 1* — 20-го экзона (5382 insC) и *BRCA 2* — 10-N372H у 6 из 11 пациенток. Мутация гена *BRCA1* выявлена у 3 из 6 больных, что составило 50%. В 1 случае обнаружили однонуклеотидный полиморфизм в экзоне 10-N372H гена *BRCA 2*.

Нами не установлена корреляционная зависимость таких признаков, как «длительность лечения от бесплодия», «число циклов ЭКО» и стадии РМЖ, размеров опухоли и наличия метастазов в лимфатических узлах на момент обращения.

За время наблюдения от отдаленных метастазов умерли 3 (27,3%) пациентки, из них 1 — с IV стадией РМЖ. В 2 случаях из 3 болезнь прогрессировала в первые 2 года от момента завершения лечения. Отдаленные метастазы зафиксированы: в первом случае — в печень и кости; во втором — в легкие, кости, головной мозг, надключичные лимфатические узлы; в третьем диагностирована IV стадия РМЖ после патоморфологического исследования яичников, удаленных во время операции кесарево сечение. Опухоль в правом яичнике при проведении иммуногистохимии идентифицирована как метастаз РМЖ. Через 4 мес с момента начала лечения у этой же пациентки была выявлена опухоль во второй молочной железе (рис. 3).

Таким образом, проведенные широкомасштабные и многочисленные международные исследования, как правило, не показывают увеличения числа случаев РМЖ у женщин, участвовавших

в программах репродукции (стимуляция овуляции, программы ЭКО). Тем не менее не исключено выявление отдельных случаев РМЖ, диагностированного непосредственно в течение или в ближайший период после ЭКО.

Наше исследование показало, что 45,5% наблюдаемых случаев РМЖ составляют местно-распространенная и генерализованная формы рака, что с большой вероятностью может свидетельствовать об уже существующей опухоли на момент начала проведения очередного цикла.

Следовательно, включение в программу ЭКО консультации маммолога и ультразвукового исследования молочных желез, учет семейных случаев рака, а также консультация онкогенетика позволят уменьшить число больных развивающимся и недиагностированным РМЖ, которые направляются на лечение по поводу бесплодия или на очередной цикл ЭКО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ayhan A., Salman C.A., Celik H. et al. Association between fertility drugs and gynecologic cancers, breast cancer, and childhood cancers. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2004;83(12).
2. Braga C., Negri E., La Vecchia C. et al. Fertility treatment and risk of breast cancer. *Hum Reprod* 1996;11:300—3.
3. Dor J., Lerner-Geva L., Rabinovici J. et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:324—7.
4. Doyle P., Maconochie N., Beral V. Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK. *Hum Reprod* 2002;17(8):2209—13.
5. Lerner-Geva L., Keinan-Boker L., Blumstein T. et al. Infertility, ovulation induction treatments and the incidence of breast cancer—a historical prospective cohort of Israeli women. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(2):201—12.
6. Ricci E., Parazzini F., Negri E. et al. Fertility drugs and the risk of breast cancer. *Hum Reprod* 1999;14(6):1653—5.
7. Brzezinski A., Peretz T., Mor-Yosef S. et al. Ovarian stimulation and breast cancer: Is there a link? *Gynecol Oncol* 1994;52:292—5.
8. Burkman R., Tang M., Malone K. et al. Infertility drugs and the risk of breast cancer: findings from the National Institute of Child Health and Human Development Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study. *Fertil Steril* 2003;7:844—51.
9. Potashnik G., Lerner-Geva L., Genkin L. et al. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a long-term follow-up study. *Fertil Steril* 1999;71:853—9.
10. Bernstein L., Hanisch R., Sullivan-Halley J. et al. Treatment with human chorionic gonadotropin and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1995;4:437—40.
11. Rossing M.A., Daling J.R., Weiss N.S. et al. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. *Gynecol Oncol* 1996;60:3—7.
12. Gauthier E., Paoletti X., Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk associated with being treated for infertility: results from the French E3N cohort study. *Hum Reprod* 2004;19(10):2216—21.
13. Brinton L., Scoccia B., Moghissi K. et al. Breast cancer risk associated with ovulation stimulating drugs. *Hum Reprod* 2004;19(9):2005—13.
14. Pappo I., Lerner-Geva L., Halevy A. The Possible Association between IVF and Breast Cancer Incidence. *Ann Surg Oncol* 2008;15(4):1048—55.
15. Pappo I. Breast cancer in the elderly: histological, hormonal and surgical characteristics. *Breast* 2007;1:60—7.



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**.



ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕОРГАНИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ В ГИНЕКОЛОГИИ В АСПЕКТЕ ЭФФЕКТИВНОЙ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ

Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, И.О. Басова,
С.В. Ивашина, А.В. Люстик, М.А. Антошечкина
ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава, Москва

POSSIBLE WAYS OF REORGANIZING PRIMARY HEALTH CARE IN GYNECOLOGY IN THE LIGHT OF EFFECTIVE EARLY DIAGNOSIS OF REPRODUCTIVE SYSTEM CANCER

L.A. Ashrafyan, I.B. Antonova, I.O. Basova, S.V. Ivashina, A.V. Lyustik, M.A. Antoshechkina
Russian Radiology and Nuclear Medicine Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

The oncological care system, established in Russia as early as the mid-twentieth century, is presently unable to provide an effective early diagnosis of malignancies, including reproductive system tumors. The past 10-15 years have become the years of missed opportunities and losses to a greater extent than modernization of a primary obstetric and gynecological care system. This paper deals with this problem and a search for its solution.

Основной целью медицины является увеличение средней и максимальной продолжительности жизни. Несмотря на огромный прогресс в фундаментальных и прикладных направлениях медицины, каждому виден тот разрыв, который существует между целью медицины и ее современными возможностями. Вероятно, на современном этапе развития в медицине необходимы интегральные, системные подходы, которые могут быть обеспечены динамичными механизмами внедрения. Чрезвычайно актуален этот вопрос в тех разделах медицины, где наблюдаются наиболее высокие показатели заболеваемости и особенно смертности.

В России смертность от злокачественных новообразований на протяжении многих десятилетий сохраняет вторую позицию после смертности от болезней системы кровообращения (Федеральная служба государственной статистики, 2007; рис. 1). За последние годы сформировалась положительная динамика темпов снижения числа умерших практически по всем основным классам причин смерти: от болезней системы кровообращения — на 5% (67,3 тыс.), от внешних причин смерти — на 11% (33,1 тыс.), от болезней органов дыхания — на 13% (12 тыс.), от болезней органов пищеварения — на 5% (4,4 тыс.),

от некоторых инфекционных и паразитарных болезней — на 8% (3,3 тыс.), от туберкулеза — на 12% (3,7 тыс.). Лишь при новообразованиях смертность практически не изменилась. Более того, статистические данные свидетельствуют о некотором росте смертности при ряде новообразований, особенно в женской популяции (рис. 2) [1].

При этом заметно (до 21,8%) возросла летальность в течение первого года с момента установления диагноза по всем 4 основным локализациям рака репродуктивных органов (рис. 3):

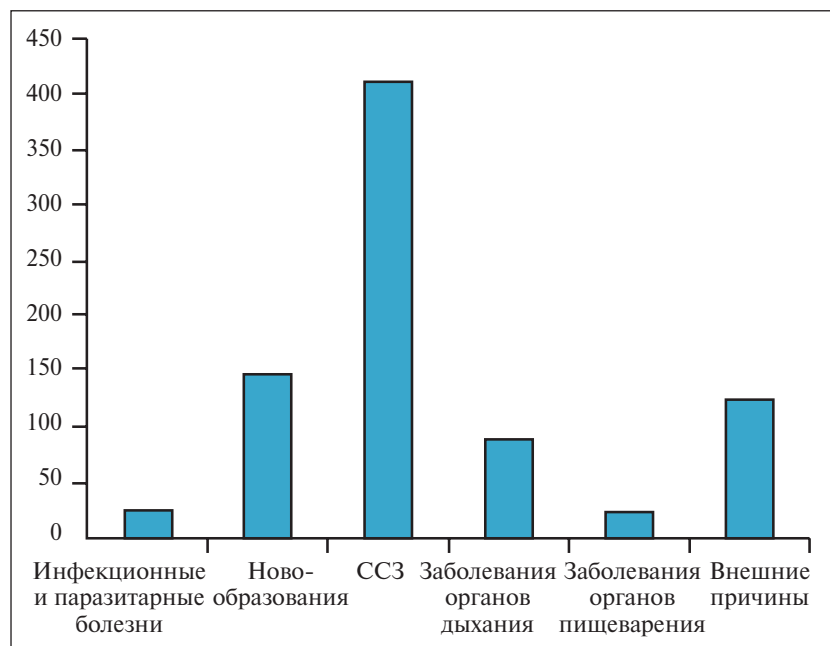


Рис. 1. Классификация основных причин смертности в России в 2007 г. (на 100 000 населения). ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

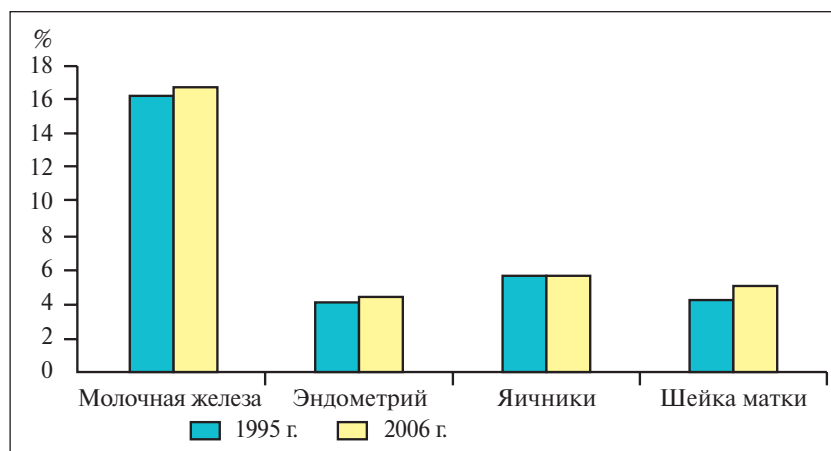


Рис. 2. Динамика смертности при злокачественных опухолях репродуктивных органов у женщин за период 1995–2006 гг. (РФ)

- при раке молочной железы (РМЖ) — 12,8%;
- раке эндометрия (РЭ) — 16,5%;
- раке яичников (РЯ) — 36,8%;
- раке шейки матки (РШМ) — 20,9%.

Иными словами, в течение первого года от РМЖ умирает каждая восьмая женщина, от РШМ — каждая пятая, от РЯ — каждые две—три. Ежегодно в РФ погибают около 44 тыс. женщин от основных локализаций рака репродуктивных органов (рис. 4) [2].

Столь неутешительная статистика обусловлена прежде всего высоким удельным весом больных с запущенными стадиями заболевания (рис. 5).

В онкологии эффективное снижение смертности возможно лишь при условии взаимодействия трех направлений:

- первичная или вторичная профилактика;

- ранняя диагностика;
- адекватная терапия.

Если ранжировать эти три направления, то первые два всецело в компетенции гинекологической службы, в частности первичного звена акушерско-гинекологической службы.

Основная задача любой национальной системы здравоохранения — обеспечение доступной для всех слоев населения качественной медицинской помощи, соответствующей современному состоянию медицинской науки. Общее состояние здоровья населения — проблема в значительной степени

социальная. Между тем, рассматривая этот аспект общества, многие политики и деятели науки всецело отождествляют имеющиеся проблемы национального здоровья с проблемами здравоохранения. Начало реализации национального проекта «Здоровье» вызвало резкое увеличение выступлений и публикаций, относящихся к теме реформирования этой отрасли народного хозяйства. На переднем плане — подкрепленная убедительными примерами обеспокоенность ситуацией, общее мнение о необходимости дополнительного финансирования, но... при почти полном отсутствии внятных системных предложений по улучшению положения в здравоохранении. Адекватному пониманию сложившейся ситуации мешает ошибочное исключение здравоохранения из сферы производства материальных ценностей с присущими ему технологическими маршрутами, табелем технического оснащения, штатным

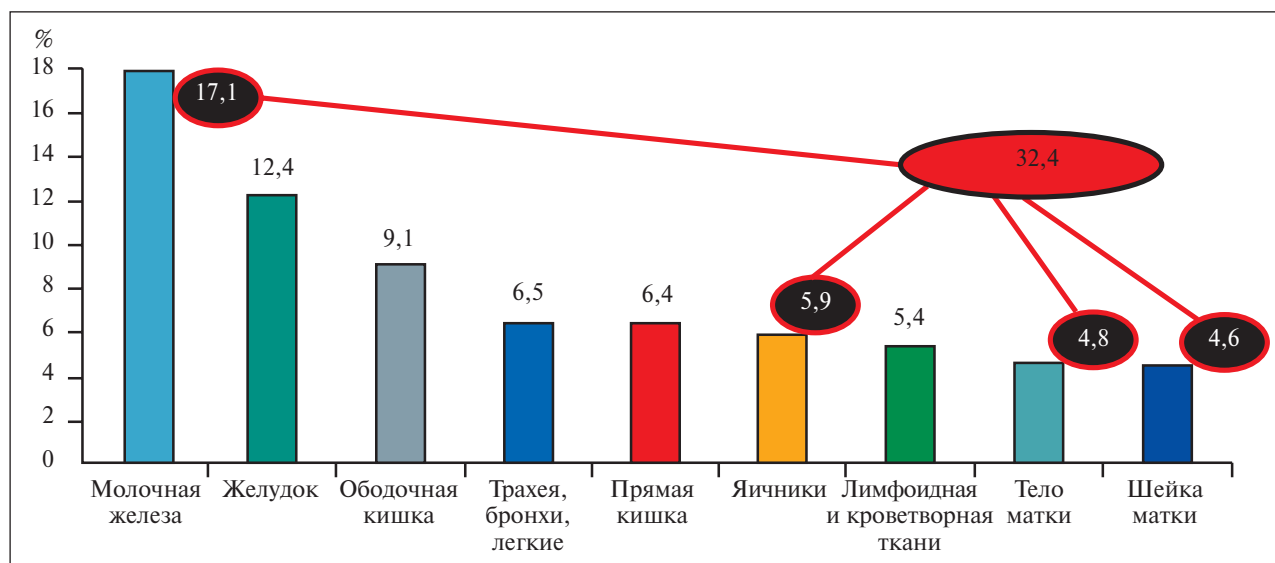


Рис. 3. Удельный вес больных раком репродуктивных органов, % (n=43 962)

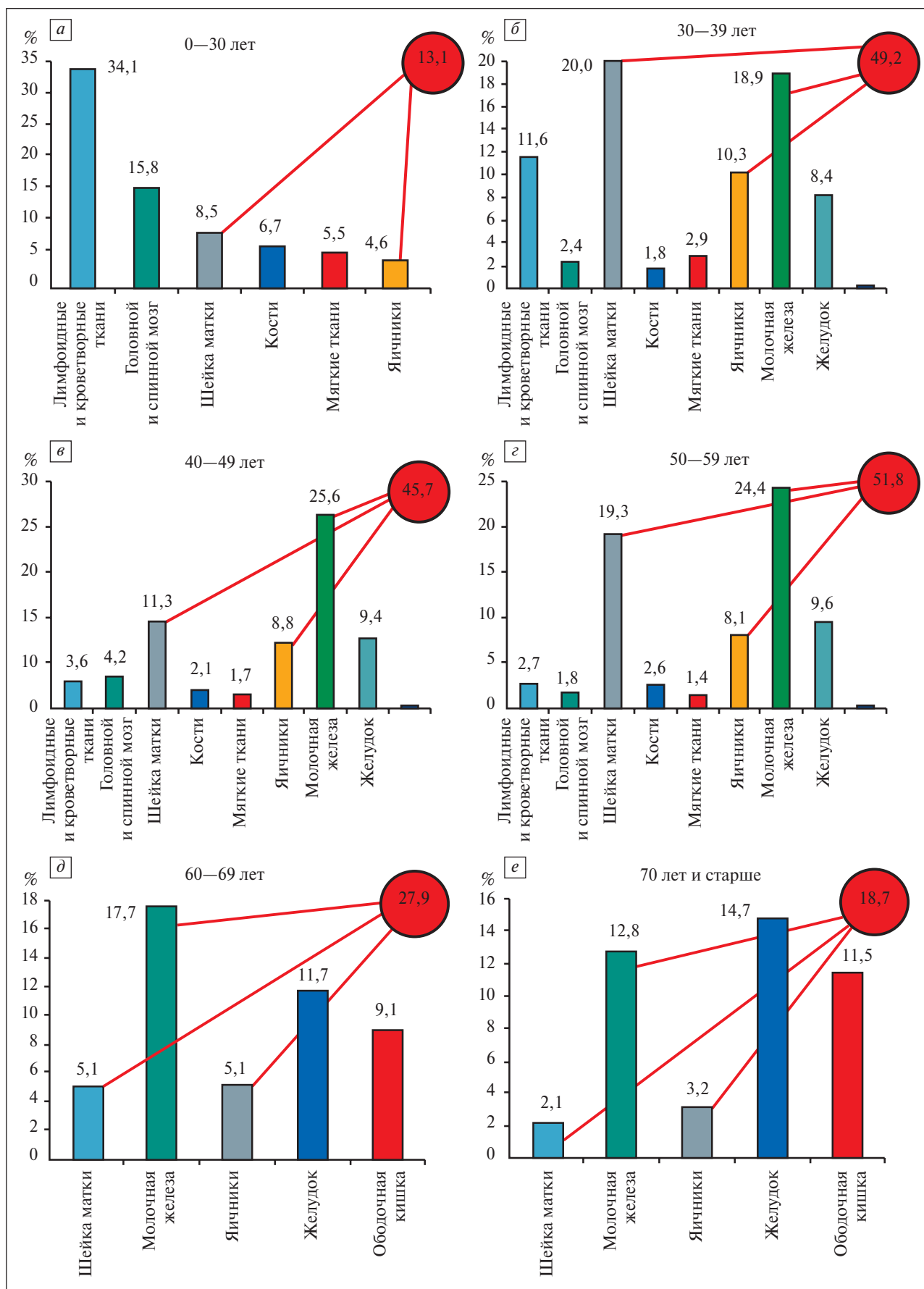


Рис. 4. Структура смертности женщин от злокачественных новообразований в 2007 г. (РФ)

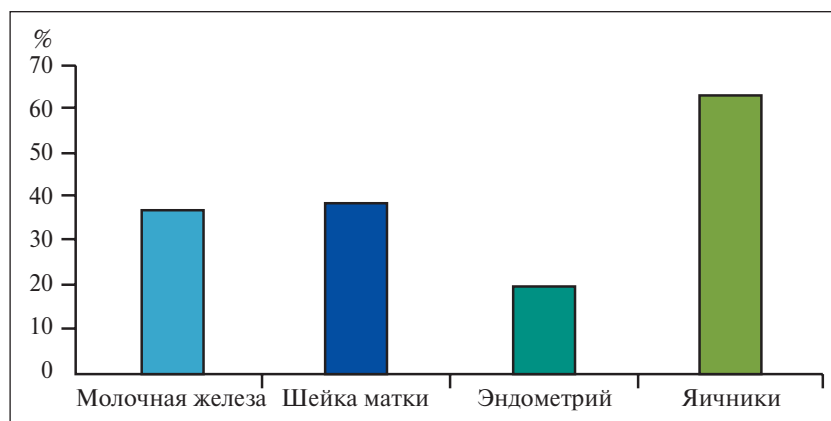


Рис. 5. Удельный вес больных III—IV стадий рака репродуктивных органов с впервые в жизни установленным диагнозом в 2006 г. (РФ)

обеспечением и прочими атрибутами, каждый из которых имеет конкретную стоимость. В результате система медицинской помощи не имеет прочной экономической основы, что предопределяет ей отстающее место в реформировании народного хозяйства.

Анализ общепринятой модели медицинского обслуживания пациентов показывает, что значительная часть усилий и прямых расходов здравоохранения связана с многократным дублированием неэффективных диагностических исследований и проведением длительной, дорогостоящей и зачастую неадекватной терапии из-за отсутствия достоверной информации об истинном характере болезни. Рост непрямых затрат обусловлен продолжительной нетрудоспособностью пациентов и вынужденной необходимостью в последующем компенсировать дефекты предшествующего лечебного этапа. В этих обстоятельствах было бы заблуждением отождествлять национальный проект в сфере здравоохранения с реформой отрасли. Сделан лишь первый шаг по преодолению бедности отрасли и нивелированию серьезных деформаций в организации медицинской помощи, и необходимость этого шага не может вызывать сомнений.

На наш взгляд, мотивация проекта исходила из следующих положений. Учитывалось, что медицинская отрасль стала в значительной степени технотехнологической и фондоемкой. Но основные инвестиции в ее материально-технический фундамент были сделаны еще на рубеже 1970—1980-х годов на пике советского «нефтерубля», что объясняет массовый к настоящему времени износ и моральное старение имеющегося оборудования [3]. В наибольшей степени пострадала так называемая первичная сеть — система амбулаторно-поликлинических учреждений. Даже при наличии достаточной оснащенности и обеспеченности кадрами возможности реализации лечебно-

диагностического оборудования оказались весьма скромными (коэффициент использования по одноименному графику — не более 40—50%). Еще хуже обстоит дело с номенклатурой и качеством исследований. В связи с этим огромное число пациентов, недостаточно обследованных в поликлиниках, направляются в учреждения более высокого ранга, а значительная часть этого потока (не менее 40%) адресуются неправильно. Такая сложившаяся закономерность привела к порочной взаимосвязанной триаде:

низкая загруженность амбулаторной диагностики — длительные сроки постановки диагноза — общая нехватка коечного фонда.

Существующая ситуация является универсальной практически для каждого из медицинских направлений. И онкология — не исключение. Сформированная в России еще в середине прошлого века система онкологической помощи не в состоянии обеспечить одно из основных своих направлений — эффективную раннюю диагностику злокачественных новообразований, ее более узкий раздел — опухоли репродуктивных органов.

Анализируя организационно-методическую базу, на которой строится сегодня первичная диагностика основных заболеваний у женщин, следует признать существенный разрыв между тем, что разработано научной медициной, и тем, как это реализовано в рамках практического здравоохранения.

Общеизвестно, что принципы профилактики и ранней диагностики в отечественном здравоохранении строго ориентированы на первичную медико-санитарную помощь (поликлиники, женские консультации). Ее главная функция — выявление болезней, ранняя диагностика, вмешательство на ранних стадиях заболевания, снижение смертности, санитарное просвещение, профилактика болезней, программы скрининга и др. Нет сомнений в том, что в тенденциях заболеваемости и смертности от рака органов репродуктивной системы, а также от основных гинекологических заболеваний в определенном смысле отражается уровень готовности первичного звена к задачам и проблемам женского здоровья.

В результате наших исследований обозначились позиции, определяющие сегодняшнее состояние некоторых сторон акушерско-гинекологической службы:



- за последние два десятилетия произошли значительные изменения в структуре женской заболеваемости и смертности;
- имеется увеличение смертности от рака органов репродуктивной системы при многократном увеличении доли больных с запущенными стадиями заболевания;
- в структуре гинекологической помощи совершенно отсутствует направление, способное комплексно решать задачи, ассоциированные с пери- и постменопаузой, возрастом, где реализуются наиболее значимые в социальном плане заболевания, на долю которых сегодня приходится более 70% причин женской смертности;
- на уровне первичного звена отсутствуют научно обоснованные программы профилактики, скрининга и эффективного раннего выявления основных заболеваний у женщин;
- прогресс в современном медицинском приборостроении сегодня привел к необходимости отказа от ряда инвазивных методов диагностики, что предопределяет переориентацию диагностического процесса со стационара на амбулаторный этап;
- материально-техническая база современных женских консультаций позволяет решать гораздо более обширные диагностические, профилактические и некоторые лечебные задачи.

Многие обозначенные позиции в полной мере можно отнести к характеристике всего первичного звена медико-санитарной помощи в стране.

Иными словами, можно констатировать, что прошедшие 10—15 лет стали, по сути, годами упущенных возможностей и потерь, а не модернизации системы первичной акушерско-гинекологической помощи.

Мы глубоко убеждены, что положительные качественные сдвиги в глобальной проблеме «женское здоровье» возможны в первую очередь на этапе реформирования работы первичного звена (женские консультации, поликлиники), где важное место должно быть отведено ранней диагностике злокачественных новообразований. Существующие же до сегодняшнего дня принципы оказания первичной медико-санитарной помощи в женских консультациях, сформированные многие десятилетия назад, к сожалению, не позволяют динамично и своевременно реагировать на целый комплекс изменений и проблем, происходящих в обществе и медицине (социальных, демографических, по структуре заболеваемости, смертности, по изменившимся задачам профилактики, ранней диагностики, реабилитации и др.).

Следующая весьма важная часть наших аргументов касается проблемы маммологии. Мы глубоко убеждены в необходимости включения в рамки задач акушерско-гинекологической службы вопросов профилактики, ранней диагностики и лечения доброкачественных дисгормональных заболеваний молочных желез. Необходимость этого шага продиктована со многих точек зрения. Как свидетельствует практика, вся неонкологическая патология молочной железы находится в сфере интересов рентгенологов (маммологов), причем интересы эти в основном нацелены на поиски РМЖ. В стране отсутствуют целенаправленные, научно обоснованные принципы профилактики и стандартной терапии всего спектра неонкологических заболеваний молочной железы. Являясь органом репродуктивной системы, молочная железа подчинена системному гомеостазу женской нейроэндокринной системы, что требует учета своеобразия ее функционирования в различные жизненные периоды женщин. Понимание этих вопросов всецело лежит в русле акушерства и гинекологии, гинекологической эндокринологии. Возникает недоумение: как исконно гинекологическая проблема могла быть отстранена от интересов акушеров-гинекологов?

Необходимость привлечения в сферу интересов гинекологической службы проблем маммологии продиктована еще и тем, что акушерско-гинекологическая служба обеспечена широкой сетью системы женских консультаций. Это тот плацдарм, на основе которого можно выстроить эффективную разветвленную маммологическую службу. Подобный шаг позволил бы качественно и количественно усилить принципы оказания первичной медицинской помощи в рамках проблем маммологии.

В системе отечественного здравоохранения сформировалась существенная разобщенность (или дистанцированность) гинекологии и онкогинекологии. Анализ показывает, что более 70% больных с запущенными (III—IV стадии) вариантами рака репродуктивных органов ранее (в течение предыдущих 6 мес) обращались к врачам различных специальностей (в том числе и к акушерам-гинекологам). При внимательном изучении последовательности событий в клиническом течении рака чаще всего приходится констатировать, что фатальный исход заболевания чуть ли не в каждом конкретном случае можно было бы предотвратить. Это свидетельствует о том, что врачи других специальностей (включая и акушеров-гинекологов) практически мало осведомлены об элементарных симптомах гинекологического рака. И здесь возникает вопрос о необходимости пересмотра качества вузовской и специализированной

подготовки врачей в направлениях онкогинекологии и маммологии.

В связи с этим мы считаем своевременным и перспективным интегрировать организационные, научно-исследовательские, реабилитационные и профилактические направления в рамках этих двух клинических дисциплин.

Тесная интеграция задач по ранней диагностике рака репродуктивных органов в области гинекологической службы позволит динамично и в короткие сроки (с учетом существующих административных рычагов) изменить отрицательные тенденции в сфере заболеваемости и смертности, сформированные за последние годы, методично и целенаправленно внедрять новые технологии в рамках профилактики и ранней диагностики.

Выход из сложившейся ситуации мы видим в существенном реформировании работы женской консультации.

Таким образом, интегрируя основные задачи первичной медико-санитарной помощи в рамках женского здоровья, прежде всего следует кардинальным образом пересмотреть основные цели и задачи работы женской консультации. При этом необходимо обозначить наиболее важные направления ее деятельности:

- акушерство;
- детская и подростковая гинекология;
- репродуктивная гинекология;
- гинекология постменопаузы;
- маммология;
- скрининг и профилактика;
- диагностическое отделение.

Представленная структура женской консультации охватывает практически весь комплекс проблем женского здоровья от пубертата до постменопаузы включительно. Причем работа врачей строится в рамках определенной проблемы, что, безусловно, скажется на качестве первичной помощи, скорости диагностического процесса, раннем выявлении заболеваний, эффективном лечении.

Анализируя весь комплекс проблем в онкологии, которые могли бы рассматриваться в рамках приоритетных национальных программ, можно с уверенностью заключить, что проблема ранней диагностики рака репродуктивных органов — одна из наиболее реальных и перспективных. Она могла бы быть началом широкомасштабной работы по ранней диагностике в онкологии (рак легкого, желудка и толстой кишки, почки, мочевого пузыря, предстательной железы, кожи и др.).

Основные локализации для ранней диагностики рака репродуктивных органов

В качестве основных локализаций в рамках ранней диагностики следует прежде всего обозна-

чить молочную железу, шейку матки и эндометрий. Именно эти три локализации формируют основной пул заболеваемости (>80%) и смертности (>76%). Но самое главное, именно при этих трех локализациях разработаны и апробированы методы, обеспечивающие раннюю диагностику. Таким образом, основная идея наших предложений сводится к необходимости не избирательного, а комплексного (включающего основные локализации) подхода к ранней диагностики рака репродуктивных органов.

Молочная железа

В РФ ежегодно выявляется около 50 тыс. новых случаев заболевания РМЖ. Более чем в 37% наблюдений при этом диагностируются III—IV стадии, а смертность в течение первого года с момента установления диагноза достигает 10,3%. Ежегодно в России от РМЖ умирают более 22,7 тыс. больных (в 1983 г. — 12,5 тыс.). В структуре умерших доля РМЖ составляла 17,1% [1, 2]. Опыт западно-европейских стран показывает, что после широкого внедрения маммографического обследования существенно изменилась структура стадийности в сторону увеличения начальных форм заболевания. Это привело к снижению показателей смертности (IARC, 2006). В тех регионах мира, где маммологический скрининг отсутствует, смертность продолжает возрастать. Основная цель маммографического скрининга — снижение смертности от РМЖ. Опыт, накопленный за прошедшие 20 лет в этой области, показывает, что задачи по маммологическому скринингу могут быть гораздо более обширными. Возможность обнаружения рака на доклинической стадии (карцинома *in situ*) открывает реальную перспективу органосохраняющих вариантов лечения, и этот фактор стимулирует научные поиски по адекватному лечению предрака и начального РМЖ. В проблеме предрака и раннего РМЖ имеется множество неясных и нерешенных моментов. Увеличение удельного веса ранних форм заболеваний неминуемо отразится на интенсивности и результативности научных разработок, касающихся первого каскада молекулярно-генетических процессов канцерогенеза молочной железы, что непременно скажется на развитии патогенетической терапии.

Шейка матки

Ежегодно в РФ регистрируется более 12 тыс. новых случаев заболевания РШМ. Около 40% из них на момент выявления заболевания имеют III—IV стадии, а смертность в течение первого года с момента установления диагноза достигает 19,5% [1, 2]. Таким образом, каждая пятая пациентка погибает в течение первого года. И это при визуальной локализации процесса, где существу-



ет апробированный в течение многих десятилетий принцип ранней диагностики — цитологический скрининг.

Как ни при какой другой локализации, цитологический метод при РШМ дал возможность практического исключения запущенных вариантов заболевания. Сочетанием цитологического скрининга и широкого использования вторичной профилактики некоторые страны (Финляндия) свели к минимуму смертность от РШМ. Опыт Финляндии показывает, что только государственная поддержка наряду с продуманной организацией и эффективной методологией может обеспечить положительный результат.

Многие аспекты раннего РШМ достаточно хорошо изучены. Это одна из немногих локализаций, где четко обозначен этиологический фактор (вирусы группы папилломы человека), достаточно хорошо изучен первый каскад молекулярно-генетических процессов (белок Е6, Е7, теломеразная активность). Все эти достижения позволяют наряду с цитологическим скринингом реализовать ряд молекулярно-биологических тестов, указывающих на канцерогенную направленность при различных вариантах дисплазий шейки матки. Этот аспект проблемы немаловажен, так как позволяет дифференцировать лечебные мероприятия в рамках предрака шейки матки. Американская статистика свидетельствует о том, что клинические проявления папилломавирусной инфекции в популяции американских женщин имеют место более чем в 10 млн наблюдений (М.Е. Sherman и соавт., 2002). При этом только у 2 млн диагностируется цервикальная внутриэпителиальная неоплазия (ЦВН) I—II степени, у 60 тыс. — ЦВН III степени и только у 15 тыс. развивается инвазивная карцинома. Более того, только в 3% ЦВН I—II степени далее прогрессирует в рак, тогда как ЦВН III степени — менее чем в 12%. Отсюда возникает немаловажная проблема выбора лечебной тактики при выявлении дисплазии и принципа отбора больных, где вероятность прогрессии в рак достаточно велика. Иными словами, реализация широкомасштабного цитологического скрининга при РШМ неминуемо приведет к необходимости увеличения коечного фонда гинекологических клиник, в то время как использование молекулярно-биологических тестов в сочетании с цитологическим методом станет сдерживаю-

щим фактором и снимет необоснованное напряжение в работе гинекологической службы и коечного фонда.

Другой немаловажный аспект проблемы — это специалист-цитолог. К сожалению, прошедшие 10—15 лет стали годами потерь, когда многие цитологи вынуждены были уйти из профессии, а пополнения практически не было. И здесь перед государством стоит достаточно важная и ответственная задача — обеспечить подготовку и материальную защиту ряда медицинских специалистов, престиж и заработная плата которых не соответствуют требованиям и задачам отечественного здравоохранения. Без достаточного числа высококлассных цитологов проблему раннего РШМ, равно как и РМЖ, решить будет невозможно.

Тело матки

Ежегодно в РФ регистрируют более 17 тыс. новых случаев заболевания раком тела матки (РТМ): III—IV стадии диагностируются лишь в 19,7% наблюдений. Однако если учесть особенности классификации РТМ, то часть случаев, относящихся к I стадии (Ic стадия) и практически полностью II стадия являются запущенными, с неблагоприятным прогнозом вариантами болезни. Учитывая эту категорию больных, удельный вес пациенток с запущенными вариантами РЭ объективно составляет 40—45%. Смертность в течение первого года с момента установления диагноза — 11,9% [1, 2]. Среди больных РТМ преобладают женщины старше 50 лет (86,9%). Средний возраст пациенток составляет 59—62 года. Иными словами, РЭ — это прежде всего постменопаузальный рак. Этот фактор чрезвычайно важен, так как именно состояние постменопаузального эндометрия (линейный тип М-эхо) формирует некоторое понятие нормы при ультразвуковом сканировании, что может быть использовано в качестве скринингового теста. Исследования по ультразвуковому скринингу РЭ наиболее интенсивно проводились в 90-х годах. В конечном итоге многие исследователи пришли к единогласному мнению о том, что чувствительность (> 90%) и специфичность (около 90%) трансвагинального ультразвукового сканирования у пациенток постменопаузального периода позволяет рекомендовать его в качестве эффективного скрининга РТМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. М., 2005.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В.,

Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению в России в 2006 г. М., 2007.
3. Аганбегян А.Г.,

Варшавский Ю.В., Китаев В.В. и др. Неизбежность реформы нормативно-правового регулирования здравоохранения. Эконом полит 2007;(1):151—60.

НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

С.В. Хохлова

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

NEW TRENDS IN THE TREATMENT OF ADVANCED OVARIAN CANCER

S.V. Khokhlova

Department of chemotherapy, State Institution N.N. Blokhin

Russian Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Author reviews recent clinical studies of advanced ovarian cancer treatment with new chemotherapeutic agents. New schemes and modifications of available standard regimens are described, regimens with sequential administration of agents are evaluated and data concerning the use of new cytostatic agents and three-component combinations are reviewed.

Лечение опухолей репродуктивной системы

Доказательством прогресса в лечении рака яичников (РЯ) является улучшение 5-летней выживаемости: если в 1976 г. 5-летняя выживаемость (по данным SEER-регистра) составляла 38%, то в 1997 г. — уже 52%. Прирост заболеваемости за последние 5 лет в России составил 5,1% [1]. Комбинированные режимы, содержащие производные платины и таксановые препараты, в течение 10 последних лет являются общепринятым стандартом терапии 1-й линии у больных распространенным РЯ с эффективностью 70—86%, средней продолжительностью безрецидивного периода 14—18 мес и медианой выживаемости 40—57 мес по данным различных исследований [2—5]. Активный поиск наиболее эффективной комбинации химиотерапии (ХТ) 1-й линии лечения продолжается за счет создания новых схем и модификации режимов на основе уже имеющегося стандарта, изучения режимов, предусматривающих последовательное введение препаратов, проведения внутрибрюшинной ХТ, исследования новых цитостатиков, разработки трехкомпонентных комбинаций. Цель поиска — максимальное удлинение безрецидивного периода и, как результат, увеличение выживаемости.

Добавление гемзара, липосомального доксорубина, топотекана, кампто к производным платины, изучение трехкомпонентных режимов не дало преимуществ ни в непосредственных, ни в отдаленных результатах лечения РЯ по сравнению с результатами, достигнутыми при лечении комбинацией таксола с карбоплатином [6, 7].

Подход к лечению РЯ во 2-й линии ХТ зависит от срока окончания 1-й линии лечения производными платины. Лечение пациенток с платиночувствительным рецидивом сводится к использованию комбинаций таксола или гемзара с препаратами платины с эффективностью 66, 47% и медианой выживаемости 29 и 18 мес соответственно [8, 9]. По последним данным, такой подход рекомендован для лечения пациенток только с плати-

ночувствительными рецидивами при сроке возникновения рецидива более 12 мес с момента окончания лечения препаратами платины. Для лечения больных с частично платиночувствительным рецидивом, т.е. со сроком возникновения рецидива после окончания лечения платиновыми производными от 6 до 12 мес, показано проведение монотерапии препаратами неплатинового ряда. Эффективность топотекана, таксола, пегелированного доксорубина у этих пациенток составила 28,8, 20 и 28,4% при медиане выживаемости 21,3, 20,1 и 26,8 мес соответственно [10—13].

Лечение больных с платинорезистентным и рефрактерным рецидивами сводится к использованию препаратов неплатинового ряда, но применение ни одного из них не позволяет достигнуть длительных ремиссий. Эффективность топотекана, таксола, гемзара, перорального этопозиды, гексалена, таксотера составляет 16, 23, 20, 26, 40 и 32% соответственно, продолжительность ремиссий — от 4,4 до 8,0 мес [2, 14].

Результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что использование неплатиновых препаратов у больных с рецидивом РЯ, ответивших ранее на терапию платиной, приводит к увеличению вероятности получения ответа на последующую терапию препаратами платины. Это может объясняться полным или частичным восстановлением чувствительности к платине. В связи с этим увеличение продолжительности бесплатинового интервала может способствовать восстановлению чувствительности к платине и приводить к получению ответа при проведении повторной терапии платиной даже у пациенток, получивших ранее несколько линий ХТ [15].

Многие исследования последних лет посвящены изучению маркеров, которые могли бы предсказывать резистентность к препаратам платины, и созданию новых лекарств, способных преодолеть у больных резистентность к платиновым производным.

Таргетная терапия

Эксперименты с химиопрепаратами (изменение доз, последовательности, носителей действующего лекарства) по всей видимости достигли плато, и дальнейшее развитие в лечении опухолей требует принципиально новых подходов. В последние годы благодаря развитию молекулярной генетики изменился подход к лечению рака, в том числе и РЯ. При анализе опухолевого материала РЯ в крупных рандомизированных исследованиях был обнаружен ряд молекулярно-биологических факторов, прогнозирующих ответ опухоли на ХТ и влияющих на выживаемость. Так, было показано, что высокая экспрессия EGFR, Her-2/neu, глутатион-S-трансферазы- ρ i (GST- ρ i), p53 и ki-67 коррелируется с плохим прогнозом и уменьшением выживаемости. На клеточных линиях РЯ было обнаружено, что гиперэкспрессия EGFR, Her-2/neu снижает чувствительность клеток к ХТ. При блокировании EGFR увеличивался эффект платиновых производных. Гиперэкспрессия Her-2/neu снижает чувствительность опухолевых клеток к таксолу, доксорубину и платиновым производным, таким образом, при блокировании Her-2/neu эффективность этих цитостатиков возрастала [16]. Что касается препаратов платины, то основным их механизмом действия является прямое повреждающее влияние ДНК. В клетке существует ферментная система репарации, направленная на восстановление химической структуры ДНК. В устранении последствий модификации ДНК под воздействием препаратов платины решающую роль играет нуклеотидная эксцизионная репарация ДНК (NER: nucleotide excision repair). Ключевым ферментом NER служит ERCC1. Высокая экспрессия ERCC1 ассоциируется с низкой чувствительностью опухоли к препаратам платины. В опухоли яичников гиперэкспрессия ERCC1 наблюдается в 37,7% случаев. При анализе материала больных РЯ, получавших ХТ препаратами платины, отмечена статистически достоверная корреляция между ответом опухоли на ХТ и экспрессией ERCC1. При высокой экспрессии ERCC1 объективный ответ на ХТ наблюдался в 35,6% случаев, а при низкой — в 63,6% ($p=0,0052$) [17].

В последнее время активно разрабатываются так называемые таргетные препараты, прицельно блокируя тот или иной молекулярно-биологический фактор, повышают чувствительность опухоли к ХТ и в конечном итоге должны увеличивать эффективность лечения, время без прогрессирования и выживаемость.

В отношении некоторых опухолей при использовании таргетных препаратов в монотера-

Таблица 1. Эффективность авастина (15 мг/кг) в монотерапии

Показатель	R. Burger и соавт. [18] (n=62)	S. Cannistra и соавт. [19] (n=44)
Полная ремиссия	4,8	0
Частичная ремиссия	12,9	15,9
Стабилизация	54,8	25
Время до прогрессирования, мес	4,7	4,3

Примечание. Здесь и далее представлено число больных в процентах.

пии и/или комбинации с цитостатиками получены достоверно лучшие результаты лечения, чем при терапии только цитостатиками. Сейчас уже многие таргетные препараты входят в стандарты лечения таких заболеваний, как рак толстой кишки, рак молочной железы, рак легких. Появление этой группы лекарств открывает новые возможности и для лечения РЯ. Хотелось бы сразу отметить, что испытания по применению таргетных препаратов только начались, поэтому данные, опубликованные по этой нозологии, основываются на малом числе пациенток и можно делать только предположительные выводы в отношении результатов этих исследований.

Ингибиторы VEGF

При многих злокачественных опухолях, в том числе и при РЯ, отмечен высокий уровень экспрессии VEGF — фактора роста эндотелия сосудов, который коррелируется с плохим прогнозом. Поддержание жизнеспособности злокачественных клеток во вновь образованных опухолевых капиллярах требует постоянной стимуляции VEGF. Авастин является моноклональным антителом, которое блокирует действие VEGF и прекращает стимуляцию этого фактора, что приводит к апоптозу эндотелиальных клеток, гибели сосудов опухоли и ее регрессии, так как известно, что наличие кровоснабжения необходимо для любых опухолей.

Первые публикации по использованию авастина в монотерапии при рецидивирующем РЯ появились на Конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2005 и 2006 гг. В исследованиях R. Burger и соавт. [18] и S. Cannistra и соавт. [19] авастин применялся в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед у 62 и 44 пациенток (ранее получавших 2 линии и более ХТ) соответственно. Оценка эффективности авастина в данных исследованиях приведена в табл. 1.

Гематологический спектр токсичности был представлен только наличием нейтропении и анемии I—II степени в 13 и 31% случаев в исследовании [18] и в 11 и 27% случаев — в работе [19]. Основные и тяжелые виды токсичности — гипертензия, кровотечение, протеинурия и тромбоэмболия. При этом в исследовании [18] гипертензия III

Таблица 2. Эффективность комбинации таксола, карбоплатина и авастина (n=60)

Показатель	Авастин + карбоплатин + таксол
Полная ремиссия	22
Частичная ремиссия	57
Стабилизация	22
Прогрессирование	0
Контроль роста опухоли	96

степени выявлена у 6,5% пациенток, тромбоэмболии III—IV степени — у 3,2%, а протеинурии I и II степени — у 27,4% больных; не было зафиксировано ни одного случая смерти. Однако в работе [19] были отмечены 3 случая летального исхода: из-за развития церебрального инсульта, инфаркта миокарда и перфорации кишечника. По результатам анализа этих данных предположено, что контингент пациенток в этом исследовании был тяжелее как по распространенности заболевания, так и по наличию сопутствующей патологии.

Эффективность авастина оказалась сравнимой с таковой у цитостатиков, и, учитывая, что препарат обладал аддитивным свойством в комбинациях с химиопрепаратами в преклинических исследованиях и на примере его использования при других нозологиях, изучение его действия при лечении РЯ представляется очень перспективным. Дальнейшие исследования авастина сопровождались более тщательным отбором пациенток.

В исследовании G.A. Schultheis и соавт. [20] были включены 70 больных с платино-таксанорезистентным рецидивом, а оценены на тот момент 52 пациентки. Схема лечения включала применение авастина в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 нед и низких доз циклофосамида — 50 мг ежедневно. Эффективность комбинации составила 25%, при контроле

Таблица 3. Токсичность комбинации таксола, карбоплатина и авастина (n=62)

Показатель	Степень			
	I	II	III	IV
Нейтропения	39	34	34	18
Фебрильная нейтропения	0	2	2	0
Геморрагические осложнения	85	2	0	0
Нейропатия	45	8	6	0
Гипертензия	2	2	8	0
Тромбоэмболии	5	0	2	3
Протеинурия	6	2	0	0
Перфорация кишечника	2	0	0	2

роста опухоли 40% и времени до прогрессирования 6,6 мес. В этом исследовании изучался генный полиморфизм — в целях обнаружения факторов, предсказывающих эффективность авастина. Также определяли наличие и полиморфизм VEGF, HIF-1α и β-субстанций, нейрпелина, интерлейкина-8 (ИЛ-8) и лептина. По предварительным результатам было показано, что полиморфизм ИЛ-8 может быть маркером чувствительности к авастину, а полиморфизм VEGF-936 — предсказывать увеличение времени до прогрессирования.

Поскольку авастин нормализует кровоток в опухоли, то основной его эффект связан с остановкой роста опухоли и потенцированием действия цитостатиков. Угнетая появление новых сосудов, препарат прежде всего очень перспективен в отношении поддерживающего лечения после достижения полной ремиссии при РЯ, которое может сдерживать развитие метастазов. В связи с этим дальнейшие исследования авастина связаны с изучением его использования в 1-й линии лечения в комбинации с ХТ с последующей поддерживающей терапией. На сегодняшний день ни в одном исследовании по применению поддерживающей и консолидирующей терапии не продемонстрировано преимуществ по сравнению с наблюдением.

Предварительные результаты по лечению РЯ в 1-й линии авестином в комбинации с ХТ представили в настоящий момент только S. Campos и соавт. [21]. В их исследование включены 62 пациентки, оценены по эффективности 60 больных с IC стадией РЯ. В начале лечения больные получали 6—8 курсов ХТ по схеме: таксол — 175 мг/м² + карбоплатин — AUC 5 + авастин — 15 мг/кг, потом в течение 1 года с поддерживающей целью монотерапию авестином — 15 мг/кг 1 раз в 3 нед. Эффективность данного режима составила 78%. Данные по эффективности комбинации приведены в табл. 2.

Оценка токсичности, встречавшейся при лечении в данном режиме, представлена в табл. 3.

Данные о токсичности авастина на этапе поддерживающего лечения отражены в табл. 4.

Как видно по результатам представленных исследований применения авастина при РЯ, судить об эффективности и переносимости препарата затруднительно, так как, во-первых, пока отсутствуют данные по отдаленным результатам, а во-вторых, многих клиницистов пугает такой вид токсичности, как кровотечения и перфорации кишечника. Окончательно составить представление об использовании авастина при РЯ можно будет по-

сле получения результатов 2 международных сравнительных рандомизированных исследований по изучению комбинации таксола с карбоплатином и авастинном: 1) в дозе 7,5 мг/кг каждые 3 нед — и проведение в дальнейшем поддерживающего лечения авастинном и без него в 1-й линии лечения распространенного РЯ (ICON 7), планируется набрать 1512 пациенток; 2) в дозе 15 мг/кг 1 раз в 3 нед и далее поддерживающее лечение авастинном и без него (GOG 0218), планируется набрать 2000 больных.

Ингибиторы EGFR

Рецепторы к эпидермальному фактору роста (EGFR) являются составной частью сложного комплекса сигнальных клеточных путей и играют ведущую роль в клеточных процессах. Поскольку экспрессия рецепторов к EGFR часто обнаруживается при многих опухолях, в том числе при РЯ, где гиперэкспрессия EGFR встречается в 35—70% случаев и коррелирует с плохим прогнозом [16, 22], то при создании новых препаратов большое внимание уделялось воздействию именно на пути регуляции EGFR-активности. Тарцева и иресса — ингибиторы тирозинкиназы рецептора EGFR, а цетуксимаб представляет собой моноклональное антитело, ингибирующее рецептор EGFR.

В результате ингибирования EGFR происходит подавление пролиферации клетки, ангиогенеза, опухолевой инвазии и метастазирования с одновременной стимуляцией апоптоза.

Во II фазе исследования тарцевы у 34 пациенток с РЯ, получивших 2 линии и более ХТ, в 9% случаев была зафиксирована частичная ремиссия, в 42% — стабилизация заболевания [16, 22]. В пре-клинических исследованиях было показано увеличение эффективности почти в 2 раза при совместном использовании тарцевы и авастина на клеточных линиях рака толстой кишки, легких и РЯ.

В 2006 г. появилась публикация по комбинированному лечению авастинном и тарцевой 35 пациенток с рецидивирующим РЯ [23]. Авастин применялся в дозе 15 мг/кг 1 раз в 3 нед, а тарцева — в дозе 150 мг ежедневно. Из 13 оцененных больных общий эффект наблюдался в 16% наблюдений, стабилизация заболевания составила 54% при времени до прогрессирования 4,1 мес. В этом исследовании проводился анализ опухолевого материала на наличие гиперэкспрессии EGFR, VEGF и мутаций в 19-м и 21-м экзонах рецептора EGFR и их корреляции с эффективностью. Не было отмечено корреляции ни в экспрессии EGFR, ни в VEGF, ни в наличии мутаций в рецепторе EGFR с эффек-

Таблица 4. Токсичность авастина на этапе поддерживающего лечения (n=40)

Показатель	Степень токсичности			
	I	II	III	IV
Нейтропения	35	3	5	0
Геморрагические осложнения	53	0	0	0
Гипертензия	15	13	3	0
Тромбоземболии	0	0	0	0
Протеинурия	5	8	3	0
Перфорация кишечника	0	0	0	0
Мышечно-скелетные боли	50	35	13	0
Метаболические нарушения	53	15	3	0

том. Достаточно сложно интерпретировать полученные данные, так как это исследование только началось и требуется дальнейшее изучение. Из признаков токсичности чаще всего встречались диарея и сыпь, также отмечены развитие гипертензии III—IV степени у 1 пациентки и перфорация кишечника III—IV степени у 2 больных. Весь токсический спектр представлен в табл. 5.

На ASCO, 2007 [24] были доложены результаты 1-й линии лечения комбинацией таксотера — 75 мг/м² с карбоплатином — AUC 5 и тарцевой в дозе 50—100 мг/сут в течение 6 курсов, а в дальнейшем с применением поддерживающей терапии тарцевой — 150 мг/сут до прогрессирования. Лечение в комбинированном режиме было проведено 48 пациенткам, 1/3 больных к моменту поддерживающей терапии были исключены из исследования по причине появления симптомов ток-

Таблица 5. Токсический спектр комбинации авастина и тарцевы (n=13)

Показатель	Степень токсичности	
	I	II
Анемия	8	0
Нейтропения	0	0
Тромбоцитопения	8	0
Сыпь	92	0
Диарея	62	15
Слабость	38	0
Миалгии/артралгии	38	0
Стоматит	31	0
Протеинурия	31	0
Перфорация кишечника	0	15
Гипертензия	0	8



сичности (сыпь, диарея, сепсис). Поддерживающая терапия тарцевой была продолжена только у 27 пациенток. Медиана времени до прогрессирования у этих больных составила 14,8 (95% доверительный интервал — ДИ 12,6—17,1) мес при медиане выживаемости 37,0 (95% ДИ 31,6—42,4) мес. У 11% пациенток лечение было остановлено из-за кожной токсичности III—IV степени. Все остальные виды токсичности имели только I—II степень: алопеция — 24%, слабость — 15%, сыпь — 18%.

Еще одна публикация была посвящена изучению ингибитора тирозинкиназы рецептора EGFR ирессы — 500 мг/сут в комбинации с таксолом — 175 мг/м² и карбоплатином — AUC 5 во 2-й линии лечения РЯ [25]. После проведения 6—8 курсов комбинированного лечения пациентки продолжали получать ирессу до прогрессирования. Эффективность терапии представлена в табл. 6.

Токсичность III—IV степени была выражена нейтропенией в 59%, диареей — в 25% и акне — в 13% случаев.

Первая публикация по изучению цетуксимаба у 25 пациенток с рецидивирующим РЯ, которые получили 2 линии и более ХТ и имели позитивный статус EGFR, появилась в 2007 г. [26]. Цетуксимаб вводился в стандартном режиме — 400 мг/м², затем по 250 мг/м² еженедельно на протяжении 3-недельного цикла. По предварительной оценке результатов у одной пациентки удалось достигнуть частичной ремиссии и у 9 — стабилизации заболевания. Сыпь наблюдалась в 96% случаев: IV степени — у 1 больной и III — у 2 женщин. Предварительные результаты этих исследований свидетельствуют о перспективности изучения ингибиторов EGFR при РЯ.

Ингибиторы Her-2/neu

Герцептин, являясь таргетным препаратом, представляет собой ингибитор рецептора Her-2/neu. Что касается РЯ, то гиперэкспрессия Her-2/neu обнаруживается в 5—66% случаев [15, 27]. В работе М. Вookman и соавт. [28] эффективность герцептина у пациенток с платинорезистент-

ным рецидивом и положительным Her-2/neu-статусом составила всего 7%. А в исследовании J.P. Guastalla и соавт. [29] позитивный Her-2/neu-статус был обнаружен только у 22 (6,7%) больных из 321. ХТ комбинацией таксола и карбоплатина на фоне герцептина по поводу платинорезистентного рецидива была проведена 7 из 22 пациенток. Полный эффект отмечен у 3 из 7 женщин и у 2 зафиксирована стабилизация заболевания. Таким образом, перспектива использования герцептина при РЯ не ясна, хотя в исследовании [29] у женщин, которые прогрессировали на фоне применения ХТ таксолом и карбоплатином (или прогрессирование продолжалось в течение 6 мес), при возвращении к этой комбинации с добавлением герцептина был отмечен неплохой эффект.

Большой интерес представляют результаты исследования пертузумаба (моноклонального антитела, блокирующего гетеродимеризацию Her-2/neu и EGFR), являющегося ингибитором и Her-2/neu, и EGFR-рецепторов [30]. Сравнивали эффективность и переносимость пертузумаба в начальной дозе 840 мг, потом каждые 3 нед по 420 мг в монотерапии или в комбинации с гемзаром — 800 мг/м² в 1-й и 8-й дни 21-дневного курса у 130 пациенток с платинорезистентным или рефрактерным рецидивом РЯ. Медиана времени до прогрессирования была схожей в обеих группах: 3,0 мес в группе пациенток, получавших пертузумаб + гемзар, и 2,6 мес — в группе с гемзаром. Длительность общей выживаемости также оказалась схожей и составила 12,0 и 13,1 мес соответственно. При добавлении к гемзару пертузумаба наблюдалось незначительное увеличение процента диарей и нейтропений. Снижений фракции выброса левого желудочка отмечено не было. В этом исследовании проводили централизованное изучение экспрессии рецепторов Her-2, EGFR/Her-1, Her-3 и Her-4. По результатам лечения общего числа пациентов добавление пертузумаба не привело к улучшению ни медианы времени до прогрессирования, ни общей выживаемости.

Таблица 6. Эффективность комбинации таксола, карбоплатина и ирессы

Показатель	платинорезистентные (n=26)	Рецидивы платиночувствительные (n=42)	общее число (n=68)
Полная ремиссия	3,8	23,8	16,2
Частичная ремиссия	15,4	38,1	29,4
Стабилизация	50,0	19,0	30,9
Прогрессирование	15,4	9,5	11,8
Неизвестно	15,4	9,5	11,8
Медиана времени до прогрессирования, мес	6,0	9,0	
Медиана выживаемости, мес	16,6	25,3	

При дальнейшем анализе данных была выделена очень малая группа женщин, у которых добавление пертузумаба к гемзару увеличивало эффективность в 2 раза (объективный эффект — ОЭ — 14% в группе с добавлением пертузумаба по сравнению с 5% в группе только с гемзаром) и медиану времени до прогрессирования до 5,4 мес. В этой группе пациентов установлена высокая экспрессия Нег-2 при низком содержании Нег-3.

Ингибиторы GST- π

Глутатион играет важную роль в связывании ксенобиотиков, таких как препараты платины, формируя с ними хелатные комплексы. Эти комплексы под действием GST- π элиминируются из клеток, и препараты платины не проявляют свою активность.

Высокое содержание GST- π обнаруживается в 25—100% клеток РЯ и, как было сказано выше, ассоциируется с резистентностью к препаратам платины и низкими показателями выживаемости [16, 22]. С 2003 г. стали изучать препарат TLK 286, который, являясь аналогом глутатиона, связывает GST- π и превращается в активную форму. В результате II фазы исследования среди 15 больных с платинорезистентным РЯ частичной ремиссии удалось достигнуть у 1 пациентки и у 5 отмечалась стабилизация процесса, что послужило поводом к дальнейшему исследованию этого препарата. В 2007 г. были опубликованы предварительные результаты 2 работ по сравнению эффективности TLK 286, или санфосфамида, с ХТ у пациенток с платинорезистентным или рефрактерным рецидивами РЯ [31, 32]. Одно исследование проводится у 440 больных в 3-й линии лечения РЯ, где пациентки были рандомизированы на 3 группы. Первая группа получала санфосфамид в дозе 1000 мг/м² 1 раз в 3 нед, 2-я группа — доксил — 50 мг/м² — 1 раз в 3 нед, 3-я группа — топотекан — 1,5 мг/м² 5 дней 1 раз в 3 нед. Какое число больных оценено в каждой группе, неизвестно. В другое исследование включены 244 пациентки, разделенные на 2 группы. В 1-й группе больным назначали санфосфамид — 750 мг/м² в комбинации с карбоплатином — АUC 5 1 раз в 4 нед, а другая группа получала доксил — 50 мг/м² 1 раз в 4 нед. О токсическом спектре препарата не упоминается. Предварительная эффективность этих исследований представлена в табл. 7.

Как видно из табл. 7, это достаточно многообещающие данные, особенно в сочетании с ХТ.

P53

P53 представляет собой ген-супрессор, который в нормальной клетке участвует в репарации ДНК и апоптозе. В результате опухолевой трансфор-

мации происходит мутация этого гена. Высокий уровень мутированного p53 характеризуется более агрессивным ростом опухоли и отсутствием ответа на ХТ. В опухоли яичников экспрессия мутированного p53 встречается в 14—79% случаев и ассоциируется с низкой выживаемостью. Недавно был найден аденовирус d 11520 (ONYX-015), обладающий способностью инактивировать p53. Исследования в этом направлении продолжаются [16].

Также появляются публикации по изучению применения сорафениба при лечении РЯ.

Сорафениб представляет собой мультитаргетный ингибитор киназ, действующий на RAF/MEK/ERK-сигнальный каскад, рецепторы VEGF, и тромбоцитарного фактора роста (PDGFR). Сорафениб в дозе 400 мг при ежедневном приеме исследовался в комбинации с гемзаром — 1000 мг/м² в 1, 8, 15-й дни 4-недельного курса у 26 пациенток с платинорезистентным рецидивом РЯ. Из 18 оцененных пациенток у 6 (33%) был достигнут ОЭ, у 10 (56%) наблюдалась стабилизация процесса, при медиане времени до прогрессирования 7,6 мес [33].

В связи с этим стоит упомянуть об изучении гормонотерапии как о таргетной терапии. У 24 больных распространенным РЯ, получивших 2 и более линии ХТ, исследовали использование экземестана (ингибитор ароматазы) в дозе 25 мг ежедневно. Общего ответа зафиксировано не было, однако стабилизация заболевания более 14 нед имела место у 36% пациенток. При исследовании рецепторного статуса у 22 женщин в 41% случаев отмечались положительные рецепторы эстрогенов (РЭ), в 32% — положительные рецепторы прогестеронов (РП). Из токсичности отмечали слабость I—II степени в 14% наблюдений, приливы — у 9% женщин [34]. Появилась публикация по изучению применения анастразола (селективного ингибитора ароматазы) в дозе 1 мг ежедневно в комбинации с ирессой — 250 мг ежедневно у 23 пациенток с рецидивирующим РЯ и с позитивным гормональным и EGFR-статусом: у 1 был достигнут полный эффект и у 14 — стабилизация заболевания со средней продолжительностью 68 дней, при I степени токсичности в виде тошноты и сыпи [35]. Учитывая хорошую переносимость гормональной терапии, высокий процент РЭ

Таблица 7. Эффективность терапии санфосфамидом

Исследование	ОЭ, %
1. [31], n=440	
Санфосфамид — 1000 мг/м ² × 3 нед	8,5
Доксил — 50 мг/м ² × 4 нед	14,2
Топотекан — 1,5 мг/м ² × 5 дней × 3 нед	10,8
2. [32], n=244	
Санфосфамид — 750 мг/м ² + карбоплатин — АUC 5 × 4 нед	25
Доксил — 50 мг/м ² × 4 нед	10

и РП при РЯ, возрастает интерес к изучению этой группы препаратов при терапии РЯ.

Продолжаются исследования по изучению иматиниба (гливека) — специфического конкурентного ингибитора рецепторной с-KIT-тирозинкиназы, целекоксиба — ингибитора циклооксигеназы-2, пазопаниба — мультитаргетного ингибитора тирозинкиназы VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α/β и с-KIT. Однако пока все эти исследования находятся в зачаточном состоянии.

Результаты, имеющиеся на данный момент, интерпретировать достаточно затруднительно. Использование одних таргетных препаратов не дает преимуществ в лечении РЯ по сравнению с цитостатиками, применение других, наоборот, демонстрирует это преимущество. Возможно, столь противоположные выводы связаны с недостаточностью изучения молекулярных факторов, которые предсказывали бы эффективность препарата и отсутствием на данном этапе многоцентровых рандомизированных исследований с включением большого числа пациенток.

Тем не менее поиск наиболее эффективных препаратов продолжается.

Новые цитостатические препараты

Первые публикации о препарате трабектидин (йонделис) появились в 2005 г. Это препарат из нового класса цитостатиков, который связывается с малой бороздкой ДНК и проявляет наибольшую активность в G1-фазе, в отличие от большинства цитостатиков, действующих в S-фазе клеточного цикла. В исследованиях *in vitro* препарат проявлял свою активность в наномолекулярных концентрациях.

В испытании II фазы по применению трабектидина у пациенток с платиночувствительным рецидивом оценивались 2 дозовых режима с различной экспозицией препарата [36]. В 1-й группе препарат вводился в виде 24-часовой инфузии в дозе 1,5 мг/м² 292 женщинам, во 2-й — 1,3 мг/м² в виде

3-часовой инфузии 285 пациенткам. Более высокое число нейтропений (15,7%), печеночной токсичности (1,7%) отмечалось у больных при 24-часовом введении препарата по сравнению с 3,8 и 0,7% в группе пациенток, получающих 3-часовую экспозицию трабектидина. Частота ОЭ была приблизительно одинаковой: 29,6% в группе с 24-часовым введением и 28,3% — с 3-часовым. Токсический спектр представлен в табл. 8.

В 2 других исследованиях изучали дозировку в начале применения трабектидина 1,6 мг/м² с последующим снижением из-за токсичности до 1,3 мг/м² 1 раз в 3 нед и еженедельное введение препарата в дозе 0,58 мг/м². Включены были больные как с платиночувствительными, так и с платинорезистентными рецидивами [27].

Полученные результаты свидетельствуют в пользу введения препарата 1 раз в 3 нед как в группе пациенток с платиночувствительным рецидивом, так и у больных с резистентным. Особенно активен оказался препарат у пациенток с длительностью бесплатинового интервала более 6 мес. Данные об эффективности режимов приведены в табл. 9.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности препарата, особенно у пациенток с платиночувствительным рецидивом. В настоящее время проводится исследование комбинации трабектидина с доксилом с учетом разного механизма действия и отсутствия перекрестной токсичности.

Пеметрексед представляет собой ингибитор фолатных рецепторов, которые часто экспрессируются в опухолевых клетках, в том числе и в клетках РЯ. В преклинических исследованиях было показано синергическое действие его в сочетании с гемзаром. Препарат уже вошел в стандарты лечения рака легкого. В отношении РЯ пеметрексед только начал исследоваться. В 2006 г. появилась одна публикация [37] по лечению пеметрексетом с эскалацией дозы

(300/400/500/600 мг/м²) в комбинации с гемзаром — 1500 мг/м² 1 раз в 2 нед 16 пациенток с платинорезистентным РЯ. Из 15 оцененных больных, у 4 (27%) была достигнута частичная ремиссия и у 7 (47%) отмечалась стабилизация заболевания, при медиане времени до прогрессирования 3,8 мес.

Эпотилон В — новый антимикротубулярный препарат, который в преклинических исследованиях продемонстрировал активность при резистентности к таксолу и синергизм в сочетании с карбоплатином и элокса-

Таблица 8. Токсичность трабектидина

Показатель	Дозировка	
	1,5 мг/м ² × 24-часовая инфузия	1,3 мг/м ² × 3-часовая инфузия
Слабость	56	47
Тошнота	63	70
Рвота	56	45
Запоры	25	30
Нейтропения III—IV степени	50	32
Повышение АЛТ*	58	53
Смерть**	3	1

*АЛТ — аланинаминотрансфераза. **В течение 30 дней или ранее с момента последней инфузии.

Таблица 9. Эффективность трабектидина

Рецидивы	Число больных, абс.		ОЭ, %		МВДП, мес	
	I	II	I	II	I	II
Платиночувствительные	29	52	43	28,8	6,7	5,1
Платинорезистентные	30	62	7	4,8	1,5	2,0

Примечание. МВДП — медиана времени до прогрессирования. I — группа с применением трабектидина в дозе 1,6—1,5—1,3 мг/м² 1 раз в 3 нед; II — группа с использованием трабектидина в дозе 0,58 мг/м² еженедельно × 3 введения 1 раз в 4 нед.

тином. На клеточных линиях препарат превосходил действие таксола в 3—20 раз.

В исследовании W. Smit и соавт. [38] изучались I—II фазы применения эпотилона у 45 пациенток с платинорезистентным рецидивом РЯ в дозе 10 мг/м² 1 раз в 3 нед. По предварительным результатам, у 24% больных был достигнут ОЭ. Дозолимитирующая токсичность была выражена диареей IV степени. В работе Н. Gore и соавт. [39] рассматривалось применение комбинации эпотилона в дозе 3,6—6,0 мг/м² с карбоплатином — AUC 6 1 раз в 3 нед у 26 пациенток с платинорезистентным рецидивом РЯ. В 42,3% случаев был диагностирован ОЭ и у 7,7% больных достигнута стабилизация заболевания.

В исследовании G. Rustin и соавт. [40] оценивалась 30-минутная и 3-часовая инфузии эпотилона в дозе 16 мг/м² у 63 пациенток с платинорезистентным РЯ. В настоящий момент в каждой группе оценены по 13 больных на эффективность и по 15 — на токсичность. Ответили на лечение в группе с 30-минутной инфузией 8% пациенток, а в группе с 3-часовой инфузией — 31% больных. Тем не менее нейротоксичность II—III степени чаще встречалась в группе с 3-часовой экспозицией препарата: в 60% случаев по сравнению с 33% в группе пациенток, получавших 30-минутную инфузию. Другие проявления токсичности (артралгия, слабость, тошнота) имели только I степень выраженности и наблюдались у 3 пациенток в каждой группе. Данные по гематологической ток-

сичности не публикуются. Эти предварительные результаты свидетельствуют о перспективности использования препарата при лечении пациенток с платинорезистентным рецидивом РЯ.

В настоящее время проходит сравнительное рандомизированное исследование по изучению использования эпотилона в дозе 10 мг/м² 1 раз в 3 нед и доксила — 50 мг/м² 1 раз в 4 нед у пациенток с платинорезистентным РЯ. Планируется набрать 810 больных.

В данной статье представлен далеко не полный перечень проводящихся исследований по изучению новых препаратов.

РЯ рассматривается как хроническое гетерогенное заболевание, и на протяжении жизни пациентки может получить несколько линий ХТ. Задачей 1-й линии лечения является максимальное увеличение времени до прогрессирования, а основные цели терапии рецидивов РЯ — купирование симптомов, поддержание качества жизни и увеличение продолжительности как времени до прогрессирования, так и общей выживаемости. В принятом стандарте лечения за последние годы ничего существенного не изменилось. Однако благодаря появлению препаратов совершенно другого механизма действия есть надежда повысить эффективность лечения, увеличить бесплатиновый интервал, снизить токсический профиль, что позволит поддерживать хороший уровень качества жизни пациенток в течение долгого времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. М.: 2002.
2. Colombo N. Controversies in chemotherapy — what is standard treatment? Eur J Cancer 2003;1(6):107—14.
3. Du Bois A., Lueck H.J., Meier W. et al. Cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer. Update of an Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Trial. Proc ASCO 1999;18:356a.abstr 1374.
4. Bookman M.A., McGuire W.P., Kilpatrick D. et al. Carboplatin and paclitaxel in ovarian carcinoma. A phase I study of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 1996;14:1895—902.
5. Vasey P.A. Survival and long-term toxicity results of SCOTROC study: Docetaxel-carboplatin v.s paclitaxel-carboplatin in epithelial ovarian cancer. Proc ASCO 2002;20:203a. abstr 804.
6. Stanley B., Kaye H.D. Chemotherapy for ovarian cancer. Future potential for new and existing drugs. ASCO 2005;411—5. abstr 5136.
7. Ozols R.F. New treatment for ovarian cancer. Educational lectures 17th ICACT 2006.
8. The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer, the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet 2003;361:2099—106.
9. AGO-OVAR, NCIC CTG, EORTC GCG. Combination therapy with Gemcitabine and Carboplatin in recurrent ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2005;15(Suppl):36—41.
10. Salzberg M., Thurlimann B. Current concepts of treatment strategies in advanced or recurrent ovarian cancer. Oncology 2005;68:293—8.
11. Bookman M.A. Extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer: the role of topotecan in second-line chemotherapy. Oncologist 1999;4 (2):87—94.
12. O'Byrne K.J., Bliss P., Graham J.D. et al. A phase 3 study of Doxil/caelyx vs paclitaxel in platinum-treated, taxane-naïve relapsed ovarian cancer. Proc ASCO 2002;21:203a. abstr 808.
13. Ten Bokkel Huinink W., Gore M., Gordon A. et al. Topotecan vs paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 1997;15:2183—93.

14. Урманчева А.Ф. Современная химиотерапия рака яичников. *Практ онкол* 2002;3(4).
15. See H., Freedman R. et al. Retrospective review: re-treatment of patients with ovarian cancer with carboplatin after platinum resistance. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:209—16.
16. Crijns A., Boezen H. et al. Prognostic factors in ovarian cancer: current evidence and future prospects. *Eur J Cancer* 2005;1:127—45.
17. Steffensen K., Waldstrom M. et al. Prediction of response to chemotherapy by ERCC1 immunohistochemistry and ERCC1 polymorphism in ovarian cancer. *Proc ASCO* 2007. abstr 5568.
18. Burger R., Still M. et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer. *ASCO* 2005. abstr 5009.
19. Cannistra S., Matulonis U. et al. Bevacizumab in patients with advanced platinum-resistant ovarian cancer. *ASCO* 2006. abstr 5006.
20. Schultheis A.M., Garcia A.A., Yang D. et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer. *ASCO* 2006. abstr 5017.
21. Campos S., Dizon D. et al. Safety of maintenance bevacizumab after first-line chemotherapy for advanced ovarian and mullerian cancers. *ASCO* 2007. abstr 5517.
22. Russell J., Schilder M.D., James M. et al. Novel therapies: Update on biologic targeted strategies for ovarian cancer. *Proc ASCO* 2005. p. 421—7.
23. Nimeiri H.S., Faoro L. et al. Molecular correlates (EGFR status) and plasma VEGFR levels associated with a phase II study of bevacizumab plus erlotinib for patients with recurrent ovarian cancer. *ASCO* 2007. abstr 5554.
24. Vasey P.A., Paul J., Rustin G. et al. Maintenance erlotinib following first-line treatment with docetaxel, carboplatin and erlotinib in pts with ovarian carcinoma. *ASCO* 2007. abstr 5560.
25. Pautier P., Joly F. et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for ovarian, tubal or peritoneal adenocarcinoma. *ASCO* 2007. abstr 5566.
26. Schilder R., Lokshon A. Phase II trial single-agent cetuximab in patients with persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal carcinoma with the potential for dose escalation to rash. *ASCO* 2007. abstr 5577.
27. McMeekin D., Krasner C. et al. Final results of a phase II study of weekly trabectedin in second/third line ovarian cancer. *ASCO* 2005. abstr 5011.
28. Bookman M., Darcy K. et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-Her-2 antibody, trastuzumab in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of Her-2. *J Clin Oncol* 2003;21:283—90.
29. Guastalla J.P., Allouache D. et al. Her-2 overexpression and amplification ovarian cancer. *ASCO* 2007. abstr 5559.
30. Makhija S., Glenn D. et al. Results from a phase II randomized, placebo-controlled, double-blind trial suggest improved PFS with the addition of pertuzumab to gemcitabine in patients with platinum-resistant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *ASCO* 2007. abstr 5507.
31. Vergote I., Finkler N. et al. Canfosfamide versus liposomal doxorubicin or topotecan in the third-line treatment of platinum refractory or resistant ovarian cancer. *abstr. ASCO* 2008. abstr LBA 5528.
32. Rose P., Edwards R. et al. Canfosfamide plus carboplatin versus liposomal doxorubicin in the second-line treatment of platinum refractory or resistant ovarian cancer. *ASCO* 2008. abstr LBA 5529.
33. Townsley C., Hirte H., Welchs et al. Phase II of Sorafenib in combination with Gemcitabine in recurrent epithelial ovarian cancer. *ECCO* 2005;13:3(2). abstr 943.
34. Verma S., Alhayki M. et al. Phase II study of exemestane in refractory ovarian cancer. *ASCO* 2006. abstr 5028.
35. Krasner C., Debernardo R. et al. Phase II of anastrozole in combination with gefitinib in women with ovarian cancer. *ASCO* 2006. abstr 5063.
36. Del Campo J., Roszak A. et al. Phase II randomized open-label study of trabectedin given as two different dose schedules in women with platinum-sensitive recurrent ovarian carcinoma. *ASCO* 2005. abstr 5031.
37. Hensley M., Derosa F. et al. A phase I study of pemetrexed plus gemcitabine in elapsd ovarian cancer. *ASCO* 2006. abstr 5083.
38. Smit W., Sufliarsky J. et al. Phase I/II dose-escalation trial of patupilone every 3 weeks in patients with resistant/refractory ovarian cancer. *ECCO* 2005;13 3(2). abstr 909.
39. Gore M., Kaye S. et al. Phase I trial of patupilone plus carboplatin in patients with advanced ovarian cancer. *ASCO* 2006. abstr 5087.
40. Rustin G., Reed N. et al. Phase II trial of Etoposide sagopilone (ZK-EPO) in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *ASCO* 2007. abstr 5527.

МЕСТО ЭХОГРАФИИ В УТОЧНЕНИИ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЯИЧНИКОВ

М.Е. Синицина, М.А. Чекалова, В.В. Брюзгин, Е.Е. Махова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

PLACE OF ECHOGRAPHY IN SPECIFYING APPROACHES TO TREATING OVARIAN CANCER

M.Ye. Sinitsina, M.A. Chekalova, V.V. Bryuzgin, Ye.Ye. Makhova

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

The results of ultrasound study and surgical treatment in 248 patients aged 20 to 78 years who had ovarian epithelial malignancies were the subject of this investigation that has provided evidence that ultrasonic tomography is currently the leading imaging technique that allows specification of the ovarian cancer spread pattern and, depending on this, elaboration of adequate treatment policy.

Цель исследования. Изучение возможностей эхографии при определении степени распространенности опухолевого процесса и выявление условных ультразвуковых признаков нерезектабельности диссеминированной опухоли яичников, знание которых необходимо при выборе последовательности лечебных мероприятий у больных раком яичников.

Введение

Рак яичников (РЯ) до сих пор является основной причиной смерти от гинекологического рака. Несмотря на значительные усилия, прилагаемые клиницистами во всем мире, летальность больных РЯ на первом году после установления диагноза составляет около 35% [1]. Столь удручающие показатели обусловлены в первую очередь

бессимптомным и крайне агрессивным течением этого заболевания. В связи с этим основное большинство (60—80%) составляют пациенты с генерализованным процессом [2, 3]. Таким образом, ведущее значение для улучшения прогноза заболевания имеет адекватно подобранное лечение.

Лечение распространенного РЯ может быть комбинированным или комплексным. Ведущим, хотя и не самостоятельным методом является хирургический. Стандартно выполняется циторедуктивная операция, цель которой — удаление или максимальная резекция как самой первичной опухоли, так и всех видимых метастазов по париетальной и висцеральной брюшине [4—7]. Вместе с тем известно, что иногда подобная операция бывает невыполнима из-за технических трудностей. В данном случае на первом этапе лечения проводится химиотерапия (ХТ) и только на втором — операция [8, 9].

В большинстве случаев принципиально важной является информация о характере распространенности опухолевого процесса, поскольку от этого зависит выбор тактики лечения [10,11]. Подобную информацию на дооперационном этапе позволяет получить любой из методов визуализации, однако самым доступным является ультразвуковая томография (УЗТ) [12].

Материалы и методы

Материалом нашего исследования послужили результаты ультразвукового исследования (УЗИ) и оперативного лечения 248 женщин со злокачественными эпителиальными опухолями яичников в возрасте от 20 до 78 лет.

С учетом данных операции и гистологического исследования больные распределились по стадиям следующим образом: I — 30 (12,1%), II — 20 (8,1%), III — 134 (54%) и IV — 64 (25,8%) пациентки.

Оперативное лечение получили 6 (2,4%) больных, при этом у них определялись Ia и Ib стадии заболевания. 242 (97,6%) пациенткам проведено комбинированное лечение. На первом этапе оперативное вмешательство выполнено 176 (71%) больным. У 66 (26,6%) пациенток с диссеминированным опухолевым процессом лечение начато с неoadьювантной поли-ХТ.

УЗИ проводили по стандартной методике с применением трансабдоминального и трансвагинального датчиков с переменной частотой.

Результаты

Проведенное исследование убедительно подтвердило тот факт, что злокачественные эпителиальные опухоли яичников обладают высокой потенцией к метастазированию имплантационным, лимфогенным и гематогенным путями.

В большинстве (194, 78,2%) наблюдений при УЗТ нами выявлены метастазы по брюшине малого таза. Из них опухолевые имплантаты визуализировались в позаиматочном пространстве у 140 (72,1%)



Рис. 1. УЗТ солитарного метастаза РЯ по висцеральной брюшине в области малого таза



Рис. 2. УЗТ патологически измененного большого сальника

больных и в области пузырно-маточной складки — у 78 (40,2%). Несколько реже диссеминация распространялась по висцеральной брюшине сбоку от матки — в 74 (38,1%) наблюдениях (рис. 1). Поражение париетальной брюшины в проекции нижней трети латеральных каналов выявлено в 32 (16,5%) случаях. Метастазы по брюшине у 37% больных были единичными, в 63% случаев — множественными.

Метастатические изменения в большом сальнике (рис. 2) диагностированы нами у 170 (68,5%) больных. Патологически измененный большой сальник представлял собой гиперэхогенное солидное образование, расположенное непосредственно под передней брюшной стенкой с мелкобугристыми контурами. Иногда (28—11,3%) метастазы в большом сальнике визуализировались как множественные очаги округлой или неправильной формы с отражениями пониженной интенсивности размером от 1,0 до 5,3 см. В 142 (57,2%) случаях, когда отдельные очаги в структуре сальника не определялись, что обусловлено наличием множественных просовидных высыпаний, за размеры метастазов мы принимали его толщину, которая в наших исследованиях варьировала от 1,1 до 6,1 см. У 44 (17,7%) пациенток патологически измененный сальник определялся в эпи-, мезогастральной области — так называемый укороченный большой



Рис. 3. УЗТ сливной опухолевой диссеминации по висцеральной брюшине на фоне асцита



Рис. 4. УЗТ солитарного метастаза по париетальной брюшине за пределами таза



Рис. 5. УЗТ сливной опухолевой диссеминации по висцеральной поверхности печени в проекции VI—VII сегментов

сальник, а в 96 (38,7%) наблюдениях нижний полюс визуализировался в гипогастральной области — панцирный сальник. В 18 (7,3%) случаях нижний полюс большого сальника вовлекался в опухолевый конгломерат, исходящий из области малого таза и прикрывающий вход в малый таз. У 12 (4,8%) больных патологически измененный

большой сальник неподвижно прилежал к передней брюшной стенке, граница между ними отчетливо не определялась. При этом нами высказано предположение об инфильтрации мягких тканей передней брюшной стенки, что и подтвердило оперативное вмешательство. Опухолевые диссеминаты в малом сальнике с помощью эхографии определялись у 15 (6,0%) пациентов.

Опухолевое поражение различных отделов висцеральной и париетальной брюшины (рис. 3, 4) за пределами таза при эхографии выявлено у 72 (29%) и 44 (17,7%) больных соответственно. На ультразвуковых (УЗ-) томограммах метастазы РЯ по брюшине определялись в виде отдельных сосочков минимальным размером от 0,8 см в диаметре либо более крупных разрастаний в виде цветной капусты. Значительно реже встречались метастатические очаги кистозно-солидной структуры.

Метастазы по капсуле печени УЗ-методом выявлены в 58 (23,4%) наблюдениях (рис. 5). Чаще всего они определялись в проекции VI и VII сегментов по висцеральной поверхности печени либо по диафрагмальной поверхности в области VIII сегмента, значительно реже — по капсуле левой доли печени. В некоторых случаях (13—22,5%) при эхографии отмечались шероховатость и волнистость капсулы нижнего края печени. Подобные изменения, как оказалось, обусловлены наличием множественных мелких просовидных метастазов. Метастазы в печени были представлены преимущественно одиночными зонами округлой или неправильной формы, в структуре которых преобладали отражения пониженной интенсивности, часто по периферии визуализировался гипоехогенный ободок (рис. 6).

Метастатическое поражение регионарных (забрюшинных и паховых) лимфатических узлов (ЛУ) диагностировано нами у 60 (24,2%) больных. При этом метастазы в забрюшинных ЛУ выявлены у 50 (20,2%) пациенток. Из них в 28 наблюдениях патологически измененные ЛУ располагались паравerteбрально, рядом с магистральными сосудами, чаще всего слева от брюшного отдела аорты на уровне L_{III-V} позвонков, у 14 больных визуализировались метастазы в подвздошных ЛУ (рис. 7). В 8 случаях выявлено сочетанное поражение парааортальных и подвздошных ЛУ. Метастазы в надключичных узлах определялись у 7 (2,8 %) больных.

Следует отметить, что неизмененные забрюшинные ЛУ, по нашим данным, как правило, не визуализируются. Эхографическими признаками опухолевого поражения следует считать увеличение размеров, изменение формы и структуры. Эхографическая картина метастатически измененного забрюшинного ЛУ характеризовалась солидной, преимущественно с отражениями пониженной интенсивности структурой. Форма узлов была округлой или овальной. При слиянии не-

скольких патологически измененных узлов визуализировались опухолевые конгломераты неправильной формы различных размеров.

У 16 (6,%) больных при УЗТ обнаружены метастазы в мягкие ткани передней брюшной стенки. При этом опухолевые изменения в мягких тканях выявлялись в виде образований неправильной формы, преимущественно солидной изо-, гипоэхогенной структуры (рис. 8).

Визуализацию описанных выше метастазов в брюшной полости и области малого таза в значительной степени облегчает наличие свободной жидкости. В нашем исследовании у 156 (62,9%) больных определялся асцит. Метастатическое поражение плевры, сопровождающееся накоплением жидкости в плевральных синусах, при УЗИ диагностировано в 40 (16,1%) случаях.

Полученные нами результаты продемонстрировали достаточно широкие возможности УЗТ при выявлении метастазов РЯ вне зависимости от пути распространения и локализации (см. таблицу). При этом наиболее высокие показатели чувствительности отмечены при выявлении метастазов по брюшине малого таза — 92% и в большом сальнике — 89%, в печени — 97,5%, в надключичных и паховых ЛУ (90 и 100%), в мягкие ткани передней брюшной стенки (100%). Отсюда очевидна необходимость использования эхографии для уточнения распространения злокачественных эпителиальных опухолей яичников на дооперационном этапе.

Вместе с тем следует отметить, что столь широкие возможности эхографии в дооперационном обследовании больных могут способствовать уточнению тактических подходов к лечению РЯ в каждом конкретном случае.

Проведенное исследование позволило нам разработать 5 условных УЗ-критериев нерезектабельности при диссеминированном РЯ.

1. Определение единого неподвижного опухолевого конгломерата в области малого таза, состоящего из матки, новообразований яичников преимущественно солидной структуры и сливной опухолевой диссеминации по брюшине малого таза. Контур конгломерата неровные, нечеткие за счет вовлечения в процесс петель кишки.

2. Визуализация утолщения пузырно-маточной складки, обусловленной опухолевой инфильтрацией, и эхографических признаков врастания опухоли в заднюю стенку мочевого пузыря.

3. Выявление массивной сливной опухолевой инфильтрации по висцеральной и париетальной брюшине, метастатически измененного панцирного большого сальника, нижний полюс которого вовлечен в опухолевый конгломерат, исходящий из области малого таза и прикрывающий вход в таз. Возможно определение фиксации петель кишки к задней поверхности большого сальника.



Рис. 6. УЗТ метастаза в печень



Рис. 7. УЗТ метастаза в подвздошный ЛУ

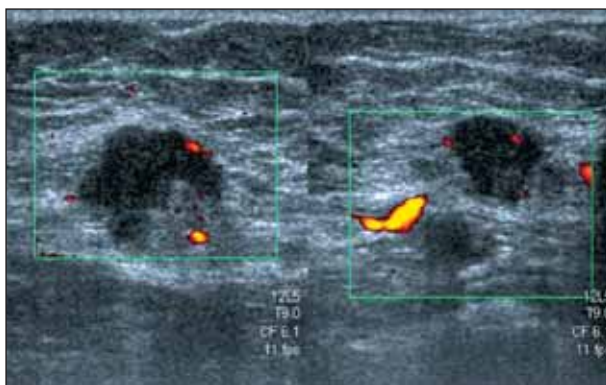


Рис. 8. УЗТ метастаза РЯ в мягкие ткани передней брюшной стенки

4. Визуализация опухолевоизмененного большого сальника, неподвижно прилежащего к передней брюшной стенке и не смещающегося при дыхательной экскурсии (врастание в переднюю брюшную стенку).

5. Обнаружение множественных метастазов в паренхиме печени.

На наш взгляд, использование подобной информации, полученной при эхографии, необходимо клиницистам для выработки адекватной последовательности лечебных мероприятий.

Показатели чувствительности
в выявлении метастазов различных
локализаций УЗ-методом

Локализация метастазов	Чувствительность, %
Паховые ЛУ	100
Мягкие ткани передней брюшной стенки в области пупочного кольца	100
Печень	97,5
Малый таз	92,0
Надключичные ЛУ	90,0
Большой сальник	89,0
Забрюшинные ЛУ	80,6
Капсула печени	76,3
Висцеральная брюшина за пределами таза	70,5
Малый сальник	58,3
Париетальная брюшина за пределами таза	53,6

Обсуждение

До настоящего времени вопрос о выборе первого этапа лечения носит дискуссионный характер. Многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных авторов доказано, что выполненная на первом этапе циторедуктивная операция позволяет установить распространенность опухолевого процесса, гистологическую структуру и степень дифференцировки опухоли, а возможность удаления опухолевых масс улучшает как непосредственные, так и отдаленные результаты у больных [13, 14].

Казалось бы, выгода от активной хирургической тактики очевидна, но зачастую бывает слож-

но оценить возможные технические трудности во время оперативного вмешательства, что приводит к неправильному выбору последовательности методов лечения.

В целях усовершенствования тактики ведения больных нами разработаны условные УЗ-критерии нерезектабельности диссеминированной опухоли яичников. Эти эхографические критерии позволяют усомниться в возможности оптимального оперативного вмешательства и указывают на необходимость изменения последовательности лечебных мероприятий. Правильная оценка клинической ситуации приводит к более раннему назначению неоадьювантной ХТ, которая в подобных случаях является альтернативной первичной циторедуктивной операции и создает условия для выполнения хирургического вмешательства на втором этапе у ранее неоперабельных больных [15, 16].

Выводы

При планировании лечения злокачественных эпителиальных опухолей яичников в полной мере оправдано использование УЗТ как метода, который дает возможность на дооперационном этапе решать следующие задачи:

- первичная диагностика опухоли (измерение размеров, оценка структуры, взаимоотношения с окружающими органами и тканями);
- оценка распространения опухоли или предоперационное стадирование;
- выявление условных УЗ-критериев нерезектабельности опухоли яичников.

Таким образом, в настоящее время УЗТ является ведущим методом визуализации, позволяющим уточнить характер распространения РЯ и, соответственно, выработать адекватную тактику лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2004.
2. Новикова Е.Г., Ронина Е.А. Особенности эпидемиологии и современные методы диагностики злокачественных опухолей яичников. Методические рекомендации. М., 1999.
3. Вишневский А.С., Скрыбин О.Н. Опухоли яичников. Акушерство и гинекология. СПб., 2000. с. 1—11.
4. Жордания К.И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников. Практик онкол 2000;(4):19—24.
5. Крикунова Л.И., Сыченкова Н.И. Роль ЛТ в лечении больных злокачественными опухолями яичников. Материалы IV Ежегодной российской онкологической конференции. М., 2000. с. 101—3.
6. Eisenhauer E.A. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer. Ann Oncol 1997;8:963—8.
7. Winn R., Steger M., Nelson-Taylor T. et al. Docetaxel for patients with Ovarian Cancer Refractory to Paclitaxel an Update. Proc ASCO 1999;18:abstr 1429.
8. Блюменберг А.Г. Диссеминированные формы рака яичников (лечение и факторы прогноза). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2002.
9. Van der Burg M.E., van Lent M., Buysse M. et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. GCGG of EORTC. N Engl J Med 1995;332:629.
10. Горбунова В.А. Современные возможности лекарственной терапии рака яичников. В сб.: Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. М., 2001. с. 93—115.
11. Bristow R.E., Montz F.J., Lagasse L.D. et al. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1999;72:278—87.
12. Чекалова М.А. Ультразвуковая диагностика рака яичников. В сб.: Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. Под ред. В.А. Горбуновой. М., 2001. с. 47—57.
13. Орлова П.В. Современное стандартное лечение больных раком яичников. Практик онкол 2000;(4):42—3.
14. Chi D.S., Hoskin W.J. Ovarian cancer. J. Rubin ed. USA, 2001. p. 241—65.
15. Новикова Е.Г., Корнеева И.А. Неоадьювантная химиотерапия при злокачественных опухолях яичников: «за» и «против». Совр онкол 2003;5(1):11—7.
16. Стенина М.Б. Химиотерапия диссеминированного рака яичников. Материалы IV Ежегодной российской онкологической конференции. М., 2000. с. 95—7.



**ПОДДЕРЖАНИЕ
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ
АКТИВНОСТИ
И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ПРИ МЕТАСТАЗАХ В КОСТИ**

ЗОМЕТА®
золедроновая кислота



Входит в список ДЛО/ОНЛС¹

NOVARTIS
ONCOLOGY

Полную информацию
о препарате можно получить
в ООО «Новartis Фарма»:
115035 Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 967 1270
Факс: (495) 967 1268
www.novartis.ru

**ЗАМЕДЛЯЕТ РАЗРУШЕНИЕ
И ВОССТАНАВЛИВАЕТ
ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ²**



СНИЖАЕТ РИСК ПЕРЕЛОМОВ³



**УМЕНЬШАЕТ
ИНТЕНСИВНОСТЬ БОЛИ³**



1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 сентября 2006 г. № 665.
2. Glatt M Eur Cells Materials. 2000; 296:238-242.
3. Rosen LS, Gorden D et al., Cancer J. 2001; 7(5):377-87.



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