

ЖЕНСКОЙ

репродуктивной системы

Стволовые клетки
и их клиническое значение
при раке молочной железы

Потенциальные биологические
маркеры рака молочных
желез

Возможности магнитно-
резонансной томографии
в выявлении минимальных
раков

Современные возможности
магнитно-резонансной
томографии в диагностике
рака шейки матки

Нейроэндокринные
опухоли органов женской
репродуктивной системы

Роль биологических маркеров
в дифференциальной
диагностике рака яичников

Отмечено **ESMO**, входит в клинические рекомендации **Европейской саркомной группы как лучшая опция терапии** после неэффективности терапии доксорубицином и ифосфамидом¹



ЙОНДЕЛИС® обладает преимуществами

ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

у пациентов с распространенной СМТ (липо-, лейомиосаркомы):

✓ Выживаемость без прогрессии:

- В течение 6 месяцев **41.9%**
- В течение 1 года **68%**
- В течение 2 лет **40.2%**
- В течение 3 лет **23.9%**

✓ Медиана времени до прогрессии **4.4 мес.**

✓ Медиана общей выживаемости **17.4 мес.**

✓ Благоприятный и управляемый профиль токсичности даже при продолжительном применении¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению препарата ЙОНДЕЛИС® (YONDELIS®)

Регистрационный номер: ЛСР-008960/08

Торговое название препарата: ЙОНДЕЛИС®

Международное непатентованное название: трабектедин (trabectedin)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство

Показания к применению:

Рак яичников, рецидивирующий после терапии на основе производных платины. Йонделис® применяется в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином (далее по тексту – комбинированная терапия).

Распространенные саркомы мягких тканей у больных, нечувствительных к антрациклину и ифосфамиду, либо с противопоказаниями к их применению. Эффективность показана в основном у больных липосаркомой и лейомиосаркомой.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- активная серьезная или неконтролируемая инфекция;
- беременность и период кормления грудью.

С осторожностью: при нарушениях функции почек и/или печени, при повышении уровня креатинина, фосфокиназы, при угнетении функции костного мозга.

Способ применения и дозы:

Для терапии распространенных сарком мягких тканей рекомендуемая начальная доза составляет 1,5 мг/м² площади поверхности тела в виде 24-часовой внутривенной инфузии с интервалом в 3 недели.

Для терапии рецидивирующего рака яичников Йонделис® назначается в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином (например, препаратом Келикс) каждые 3 недели. Йонделис® вводится в дозе 1,1 мг/м² в виде 3-часовой внутривенной инфузии после введения пегилированного липосомального доксорубицина в дозе 30 мг/м² в виде 60-минутной внутривенной инфузии.

Всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, например, дексаметазоном 20 мг внутривенно за 30 минут до каждой инфузии препарата Йонделис®, с целью профилактики рвоты, а также возможном гепатотоксическом действии. При необходимости могут применяться дополнительные противорвотные средства. Препарат рекомендуется вводить через центральный венозный катетер.

Йонделис® можно вводить только при следующих лабораторных показателях:

- абсолютное содержание нейтрофилов (АЧЗ) ≥ 1500/мкл;
- содержание тромбоцитов ≥ 100 000/мкл;
- уровень гемоглобина ≥ 9 г/дл;
- концентрация билирубина, не превышающей верхнюю границу нормы
- активности щелочной фосфатазы (не связанной с поражением костной системы), не превышающей более чем в 2,5 раза верхнюю границу нормы (при повышении активности щелочной фосфатазы, возможно, связанной с поражением костной системы, необходимо определить активность печеночных изоферментов 5-нуклеотидазы или гамма-глутамилтранспептидазы (ГТТ));
- активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), не превышающей более чем в 2,5 раза верхнюю границу нормы;
- содержания альбумина ≥ 25 г/л;
- клиренсе креатинина ≥ 30 мл/мин.

При комбинированной терапии:

- при концентрации сывороточной креатинина ≤ 1,5 мг/дл (≤ 132,6 мкмоль/л) или клиренсе креатинина ≥ 60 мл/мин;
- активности креатининфосфокиназы (КФК), не превышающей более чем в 2,5 раза верхнюю границу нормы.

Повторные инфузии препарата Йонделис® также можно проводить только при соблюдении вышеперечисленных критериев. В противном случае инфузию откладывают на срок до 3 недель до достижения соответствия лабораторных показателей крови вышеперечисленным критериям, при этом препарат вводит в той же дозе, в случае отсутствия данных негематологических нежелательных явлений 3–4 степени согласно классификации Национального института рака США. Если токсичность сохраняется более 3 недель, то следует рассмотреть возможность отмены лечения.

Коррекция дозы в ходе лечения

В течение первых двух 3-недельных циклов активность щелочной фосфатазы, КФК, аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) и концентрация билирубина следует контролировать ежедневно, а в последующем циклах – по крайней мере 1 раз между инфузиями.

Дозу препарата при следующей инфузии снижают до 1,2 мг/м² в монотерапии и до 0,9 мг/м² в комбинированной терапии при появлении в любое время между инфузиями хотя бы одного из следующих явлений:

- нейтропения < 500/мкл, сохраняющаяся более 5 дней или сопровождающаяся лихорадкой или инфекцией;

- тромбоцитопения < 25 000/мкл;
- повышение концентрации билирубина выше верхней границы нормы;
- повышение активности щелочной фосфатазы (не связанной с поражением костной системы) более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы;
- повышение активности аминотрансфераз (АСТ или АЛТ) более чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы, не нормализовавшееся к 21-му дню цикла;
- любое нежелательное явление 3-й или 4-й степени тяжести (например, тошнота, рвота, слабость).

При комбинированной терапии;

- повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы, не нормализовавшееся к 21-му дню цикла;
- любое нежелательное явление 3-й или 4-й степени тяжести (например, тошнота, рвота, слабость).

После снижения дозы из-за токсичности ее обратное повышение в последующих циклах не рекомендуется. Если какая-либо из токсических реакций вновь появляется в последующих циклах, а лечение дает благоприятный клинический эффект, то доза может быть далее снижена до 1 мг/м² при монотерапии препаратом Йонделис® или до 0,75 мг/м² при применении Йонделис® в комбинированной терапии. Если доза нужно снизить еще, то следует рассмотреть возможность отмены лечения. Колонистимулирующие факторы могут быть введены для коррекции гематологической токсичности в последующий цикл.

Побочное действие

Летальный исход в результате нежелательных явлений зафиксирован у 1,9% пациентов при монотерапии и у 0,9% пациентов при комбинированной терапии. Смерть обычно наступала в результате комбинации неблагоприятных явлений, включая панцитопению и фебрильную нейтропению; некоторые случаи включали сепсис, поражение печени, почечную недостаточность и рабдомиолиз.

Ниже перечислены нежелательные явления, которые были расценены как вероятно или возможно связанные с применением Йонделис®:

Изменения лабораторных показателей: увеличение активности сывороточной КФК, увеличение концентрации креатинина, уменьшение концентрации альбумина в сыворотке крови, уменьшение массы тела. **Со стороны системы кровообращения и лимфатической системы:** нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, фебрильная нейтропения. **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** рвота, тошнота, запор, диарея, стоматит, анорексия, боль в животе, диспепсия, боль в верхнем отделе ЖКТ, АСТ, АЛТ. **Со стороны гепатобилиарной системы:** гипербилирубинемия, повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, желтуха, гепатомегалия, боль в области печени. **Со стороны периферической и центральной нервной системы:** головная боль, периферическая сенсорная нейропатия, извращение вкуса, головокружение, парестезия, бессонница. **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** снижение артериального давления, «приливы» крови. **Со стороны органов дыхания:** одышка, кашель. **Со стороны кожи и кожных придатков:** алоpecia. **Со стороны костно-мышечной системы:** миалгия, артралгия, боль в позвонке. **Метаболические нарушения:** анорексия, обезвоживание, снижение аппетита, гипонатриемия. **Прочие:** слабость, повышенная утомляемость, присоединение вторичных инфекций, повышение температуры тела, периферические отеки, реакции в месте введения препарата. Зарегистрировано несколько случаев проникновения трабектедина в ткани с развитием некроза и необходимостью хирургического вмешательства.

Рабдомиолиз: при комбинированной терапии препаратом Йонделис® и пегилированным липосомальным доксорубицином менее чем у 1% пациентов наблюдались клинически значимые случаи возникновения рабдомиолиза. **Септический шок:** в ходе клинических и постмаркетинговых исследований сообщалось о случаях возникновения септического шока у пациентов как при моно-, так и при комбинированной терапии препаратом Йонделис®.

Передозировка

Данные об эффектах передозировки трабектедина очень ограничены. Основной ожидаемой токсичностью является желудочно-кишечная токсичность, угнетение костного мозга и гепатотоксичность. В настоящее время специфического антагониста для трабектедина нет. В случае передозировки следует контролировать состояние больного и при необходимости проводить симптоматическую поддерживающую терапию.

Особые указания

Йонделис® следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой химиотерапии. Поскольку при печеночной недостаточности степень системного воздействия трабектедина, вероятно, усиливается, и риск гепатотоксического может повышаться, то за больными с клинически значимым поражением печени, например, активным хроническим гепатитом, требуется тщательное наблюдение и при необходимости коррекция дозы. При повышенной концентрации билирубина очередную инфузию трабектедина проводить нельзя.

Обратимое острое повышение активности АСТ и АЛТ наблюдалось у пациентов, получающих монотерапию и комбинированную терапию препаратом Йонделис®. Больным с повышенной активностью АСТ, АЛТ или щелочной фосфатазы между циклами введения препарата Йонделис® может потребоваться снижение дозы. Перед началом и в ходе лечения следует контролировать клиренс креатинина. Трабектедин не

льзя применять у больных с клиренсом креатинина < 30 мл/мин в монотерапии или у больных с клиренсом креатинина < 60 мл/мин в комбинированной терапии.

До начала лечения, ежедневно в течение первых 2 циклов и затем 1 раз в течение каждого следующего цикла следует проводить полный анализ крови, включая тромбоциты и лейкоцитарную формулу. Йонделис® не следует назначать пациентам с нейтропенией (менее 1500/мкл) и тромбоцитопенией (менее 100 000/мкл). При выявлении тяжелой нейтропении (менее 500/мкл) в течение 5 дней, сопровождающейся лихорадкой или инфекцией рекомендуется уменьшение дозы.

В комбинированной терапии очень часто отмечалась лейкопения 3-й или 4-й степени. Нижняя граница нормы числа нейтрофилов наблюдалась с медианой 15 дней и восстанавливалась в течение недели.

Всем больным следует проводить премедикацию глюкокортикостероидами, например, дексаметазоном. При необходимости могут применяться дополнительные противорвотные средства. Трабектедин нельзя применять у больных с активностью КФК, превышающей верхнюю границу нормы более чем в 2,5 раза.

Рабдомиолиз отмечался редко, серьезное повышение активности КФК имели 4% и 2% при монотерапии и комбинированной терапии соответственно, обычно при наличии миелотоксичности, тяжелого нарушения функции почек или почечной недостаточности. Поэтому при появлении любой из этих форм токсичности, а также мышечной слабости или боли в мышцах следует контролировать состояние больного. В случае рабдомиолиза следует незамедлительно начать поддерживающую терапию, например, нагретую жидкость, защелачивание мочи и диализ в зависимости от показаний. Применение препарата Йонделис® прекращают до полного разрешения рабдомиолиза.

Следует проявлять осторожность при применении трабектедина одновременно с препаратами, способными вызвать рабдомиолиз, например, статинами.

Настоятельно рекомендуется проводить инфузию через центральный венозный катетер. При введении трабектедина в периферические вены могут развиваться потенциально тяжелые реакции в месте инъекции. Отмечалось несколько случаев проникновения трабектедина в ткани с развитием некроза и необходимостью хирургического вмешательства. Специфического антагониста при проникновении трабектедина в ткани не существует.

Следует проявлять осторожность при применении трабектедина одновременно с препаратами, оказывающими гепатотоксическое действие, так как при этом повышается риск гепатотоксичности. В период лечения трабектедином следует избегать приема алкоголя.

Применение трабектедина во время беременности может вызывать серьезные врожденные дефекты.

Мужчины и женщины репродуктивного возраста должны пользоваться эффективными методами контрацепции в период лечения и в течение 3 (женщины) или 5 (мужчины) месяцев после окончания лечения. При наступлении беременности женщины должны немедленно известить об этом лечащего врача.

Трабектедин может оказывать генотоксическое действие. Перед началом лечения следует проконсультироваться с врачом о целесообразности консервации спермы из-за возможности развития бесплодия при применении препарата Йонделис®.

Йонделис® – это цитотоксический противоопухолевый препарат и, как и в случае с другими токсическими веществами, при обращении с ним нужно проявлять осторожность. Следует соблюдать правила обращения и утилизации для цитостатических препаратов.

При случайном попадании препарата на кожу, слизистые оболочки или в глаза следует немедленно промыть место контакта большим количеством воды.

Неиспользованный препарат и отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями к утилизации цитотоксических лекарственных средств.

Влияние на вождение автомобиля и работу с механизмами: некоторые побочные действия препарата, такие как слабость/астения, могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстрой психомотивной реакции. Поэтому следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами во время приема препарата Йонделис®.

Условия хранения: Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Хранить в недоступном для детей месте. После растворения химическая и физическая стабильность препарата сохраняется 30 часов при температуре, не превышающей 25 °С. С микробиологической точки зрения, раствор следует разбавить и использовать немедленно. В противном случае срок и условия хранения раствора остаются на усмотрение пользователя, но в норме не должны превышать 24 часа при хранении при 2–8 °С (если только растворение не осуществляется в контролируемых и проверенных асептических условиях).

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2

Контактные телефоны: тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58.

¹ Blay J.Y., Casali P., Nieto A. et al. Efficacy and safety of trabectedin as an early treatment for advanced or metastatic liposarcoma and leiomyosarcoma. Future Oncol 2014;10(1):59–68.



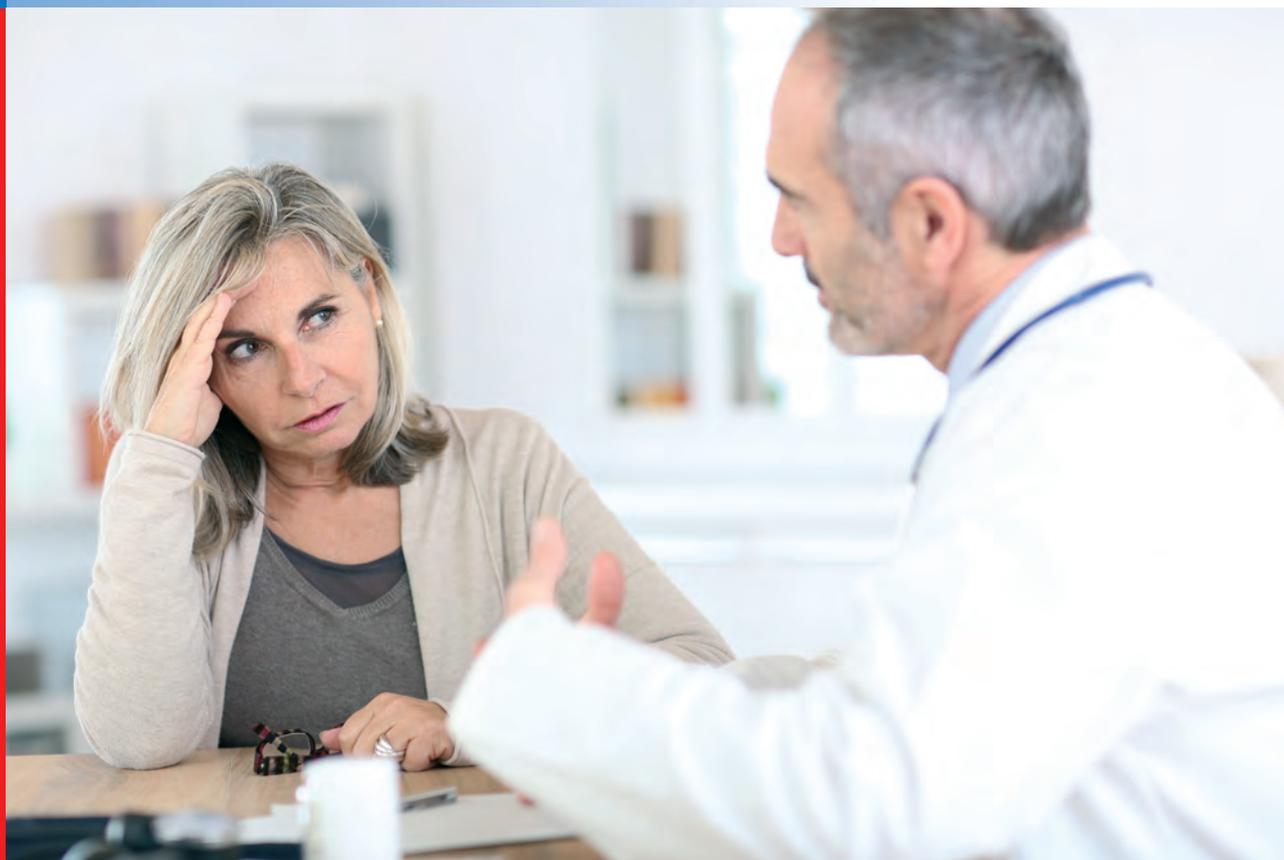
По всем вопросам обращаться:
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2,
Янссен, фармацевтическое подразделение ООО «Джонсон & Джонсон», Россия
Тел. +7 (495) 755-83-57. Факс: +7 (495) 755-83-58,
или звонить на бесплатный номер для России: 8-800-700-88-10.
www.jansencilag.ru/



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ИНФУЗИИ ПРЕПАРАТА ЙОНДЕЛИС® НЕОБХОДИТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

20 лет в России

ФАРЕСТОН®
торемифен



Выбор есть!

- Высокая противоопухолевая активность при рецептор-позитивном раке молочной железы ^{1,2,3}
- Оптимальный профиль гормональной активности ^{4,5,6}
- Высокая приверженность к лечению ⁷
- Лучшее качество жизни по сравнению со стандартной терапией ⁸
- Возможность использования высоких доз ⁹

1. Kangas L. Biochemical and pharmacological effects of toremifene metabolites.

2. Antiestrogenic potency of toremifene and tamoxifen in postmenopausal women. Am. J. Cancer Clin. Oncol. 1998; 24: 785-790. 4. Mattunen M. B., cacciatore B, Hietanen P, et al.

3. Pharmacokinetics of toremifene and its metabolites in patients with advanced breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 1990; 25: 247-251. 3. Homesley H.D., Shemano I., et al.

4. Toremofene and tamoxifen are equally effective for early stage breast cancer: first results of International Breast Cancer Study group. Trials 12-93 and 14-93. Annals Oncol. 2004; 15:1749-1759

5. Prospective study on gynaecological effects of two antiestrogens tamoxifen and toremifene in postmenopausal women. Br. J. Cancer 2001; 84: 897-902. 5. Harvey M. B., Kimura M., Hajba A.

6. Toremifene: an evaluation of its safety profile. Breast Cancer J. 2006; 15: 142-157

7. Meta-analysis of trials comparing toremifene and tamoxifen and factors predicting outcome of antiestrogen therapy in postmenopausal women with breast cancer. Breast cancer Res. Treat. 1999; 56: 133-143

8. Gershanovich M., Garin A., Baltina D., et al. A phase III comparison of two toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer. Eastern European Study Group. Breast cancer Res. Treat. 1997; 45: 251-261

9. Инструкция по применению



119034 Москва, Сеченовский пер., 6, стр. 3
Телефон: +7 495 363 5071/ 72/ 73/ 76
Факс: +7 495 363 5074



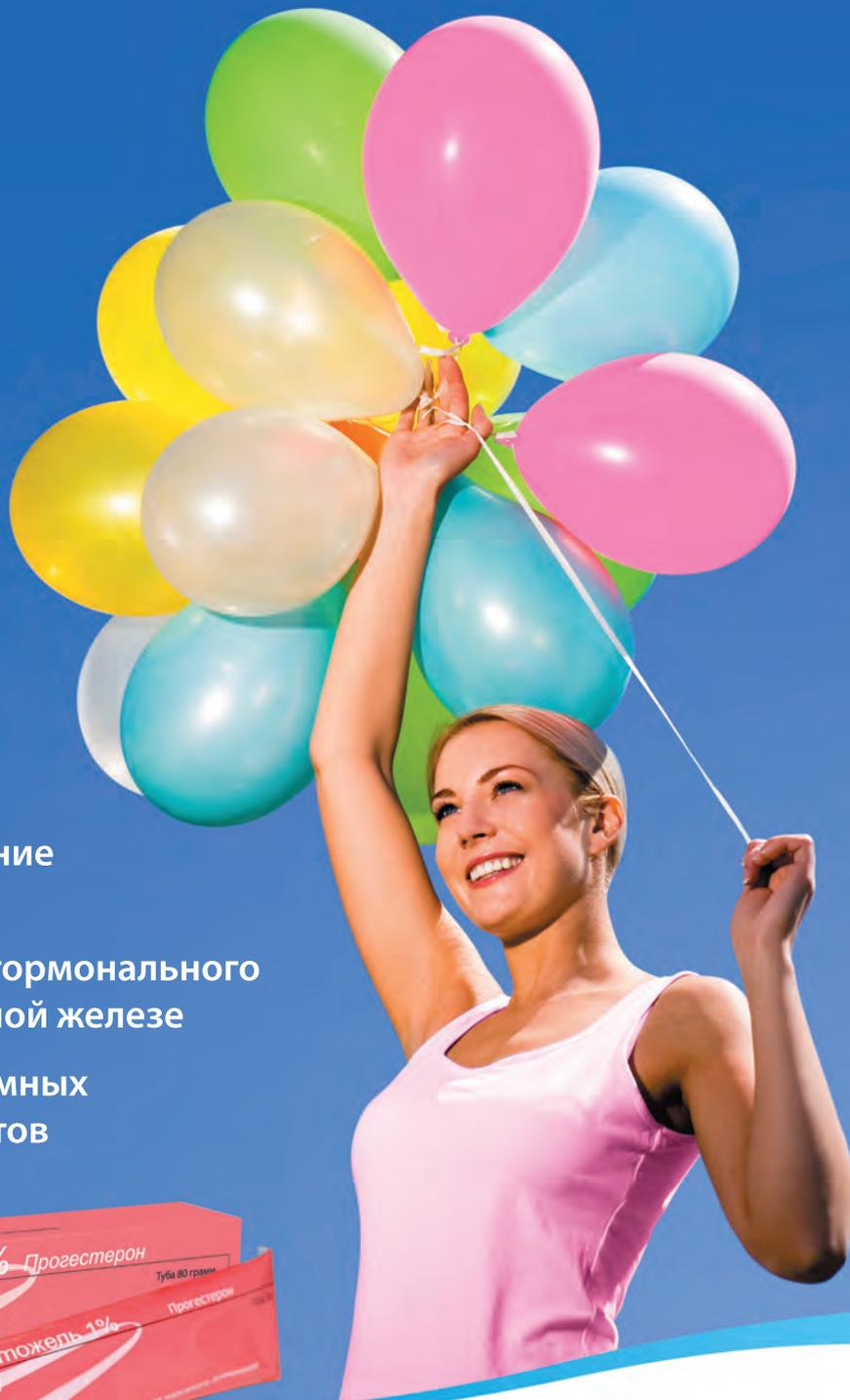
TOLMAR

111524 Москва, Электродная ул., д.11, стр. 1, офис 302
Телефон: +7 495 620 97 37
Факс: +7 495 620 97 38

Прожестожель®

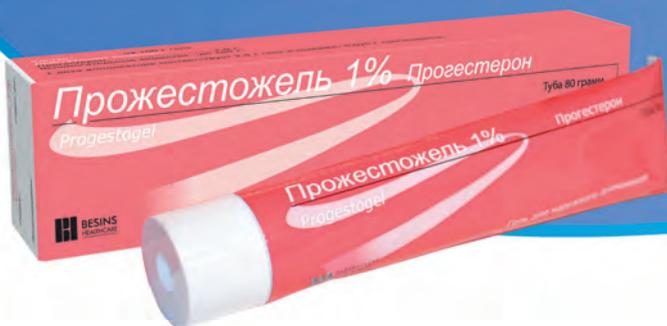
Трансдермальный прогестерон

БЕЗОПАСНАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДИФFUЗНОЙ МАСТОПАТИИ



- Быстрое устранение боли в груди
- Восстановление гормонального баланса в молочной железе
- Отсутствие системных побочных эффектов

Рег. ул.: П N013765/01



ООО «Безен Хелскеа РУС»

123022, Россия, г. Москва, ул. Сергея Макеева д.13. Тел: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68.

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

ОПУХОЛИ

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

МАММОЛОГИЯ | ГИНЕКОЛОГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР / EDITOR-IN-CHIEF

засл. деят. науки РФ, д.м.н., проф. **В.П. Летагин**
Honored Scientist of the Russian Federation,
MD, DMSci, Prof. V.P. Letyagin

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА / DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

д.м.н., проф. **И.В. Высоцкая**
MD, DMSci, Prof. I.V. Vysotskaya

д.м.н., проф. **Н.И. Рожкова**
MD, DMSci, Prof. N.I. Rozhkova

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ / EXECUTIVE EDITOR

д.м.н. А.Д. **Зикиряходжаев**
MD, DMSci A.D. Zikiryakhodzhayev

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / EDITORIAL BOARD

д.м.н. **Е.В. Артамонова** (Москва)
MD, DMSci Ye.V. Artamonova (Moscow)

д.м.н., проф. **В.И. Борисов** (Москва)
MD, DMSci, Prof. V.I. Borisov (Moscow)

к.м.н. **Я.В. Вишневская** (Москва)
MD, CMSci Ya.V. Vishnevskaya (Moscow)

д.м.н., проф. **В.И. Владимиров** (Пятигорск)
MD, DMSci, Prof. V.I. Vladimirov (Pyatigorsk)

д.м.н., проф. **И.К. Воротников** (Москва)
MD, DMSci, Prof. I.K. Vorotnikov (Moscow)

д.м.н., проф. **И.А. Гладиллина** (Москва)
MD, DMSci, Prof. I.A. Gladilina (Moscow)

д.м.н., проф. **С.М. Демидов** (Екатеринбург)
MD, DMSci, Prof. S.M. Demidov (Ekaterinburg)

д.м.н., проф. **Д.В. Комов** (Москва)
MD, DMSci, Prof. D.V. Komov (Moscow)

чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. **Н.Е. Кушлинский** (Москва)
RAMSci Corr. Mem., MD, DMSci, Prof. N.Ye. Kushlinsky (Moscow)

д.м.н., проф. **А.Г. Маныхас** (Санкт-Петербург)
MD, DMSci, Prof. A.G. Manikhas (Saint Petersburg)

д.м.н., проф. **М.И. Нечушкин** (Москва)
MD, DMSci, Prof. M.I. Nechushkin (Moscow)

к.м.н. **Р.М. Палтуев** (Санкт-Петербург)
MD, CMSci R.M. Paltuev (Saint Petersburg)

чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. **И.В. Поддубная** (Москва)
RAMSci Corr. Mem., MD, DMSci, Prof. I.V. Poddubnaya (Moscow)

д.м.н., проф. **С.М. Портной** (Москва)
MD, DMSci, Prof. S.M. Portnoy (Moscow)

чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. **В.Ф. Семиглазов** (С.-Петербург)
RAMSci Corr. Mem., MD, DMSci, Prof. V.F. Semiglazov (Saint Petersburg)

д.м.н., проф. **Е.М. Слонимская** (Томск)
MD, DMSci, Prof. Ye.M. Slonimskaya (Tomsk)

д.м.н., проф. **В.А. Соболевский** (Москва)
MD, DMSci, Prof. V.A. Sobolevsky (Moscow)

д.м.н., проф. **С.И. Ткачев** (Москва)
MD, DMSci, Prof. S.I. Tkachev (Moscow)

д.м.н., проф. **Н.Н. Тупицын** (Москва)
MD, DMSci, Prof. N.N. Tupitsyn (Moscow)

д.м.н., проф. **С.А. Тюляндин** (Москва)
MD, DMSci, Prof. S.A. Tyulandin (Moscow)

д.м.н., проф. **В.А. Хайленко** (Москва)
MD, DMSci, Prof. V.A. Khailenko (Moscow)

д.м.н., проф. **Р.Ш. Хасанов** (Казань)
MD, DMSci, Prof. R.Sh. Khasanov (Kazan)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР / EDITOR-IN-CHIEF

акад. РАМН и РАН, д.м.н., проф. **Ю.С. Сидоренко**
Acad. of the Russian Academy of Medical Sciences
and the Russian Academy of Sciences, MD, DMSci, Prof. Yu.S. Sidorenko

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА / DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

д.м.н., проф. **А.Н. Грицай**
MD, DMSci, Prof. A.N. Gritsay

д.м.н., проф. **В.В. Кузнецов**
MD, DMSci, Prof. V.V. Kuznetsov

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ / EXECUTIVE EDITOR

д.м.н. **Л.А. Мешчерякова**
MD, DMSci L.A. Meshcheryakova

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / EDITORIAL BOARD

акад. РАМН, д.м.н., проф. **Л.В. Адамян** (Москва)
Acad. of the Russian Academy of Medical Sciences,
MD, DMSci, Prof. L.V. Adamyan (Moscow)

д.м.н., проф. **Л.А. Ашрафян** (Москва)
MD, DMSci, Prof. L.A. Ashrafyan (Moscow)

д.м.н., проф. **В.В. Баринов** (Москва)
MD, DMSci, Prof. V.V. Barinov (Moscow)

д.м.н., проф. **А.М. Гарин** (Москва)
MD, DMSci, Prof. A.M. Garin (Moscow)

д.м.н., проф. **М.В. Киселева** (Обнинск)
MD, DMSci, Prof. M.V. Kiseleva (Obninsk)

д.м.н., проф. **В.П. Козаченко** (Москва)
MD, DMSci, Prof. V.P. Kozachenko (Moscow)

д.м.н., проф. **Л.А. Коломиец** (Томск)
MD, DMSci, Prof. L.A. Kolomiets (Tomsk)

д.м.н., проф. **Л.И. Крикунова** (Обнинск)
MD, DMSci, Prof. L.I. Krikunova (Obninsk)

д.м.н., проф. **К.П. Лактионов** (Москва)
MD, DMSci, Prof. K.P. Laktionov (Moscow)

д.м.н., проф. **Е.Г. Новикова** (Москва)
MD, DMSci, Prof. Ye.G. Novikova (Moscow)

д.м.н., проф. **В.А. Титова** (Москва)
MD, DMSci, Prof. V.A. Titova (Moscow)

д.м.н., проф. **Б.О. Толочков** (Москва)
MD, DMSci, Prof. B.O. Toloknov (Moscow)

к.м.н. **С.В. Хохлова** (Москва)
MD, CMSci S.V. Khokhlova (Moscow)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ / FOREIGN EDITORS

д.м.н. **И.А. Косенко** (Беларусь)
MD, DMSci I.A. Kosenko (Belarus)

д.м.н., проф. **В.И. Рятсеп** (Эстония)
MD, DMSci, Prof. V.I. Ryatsep (Estonia)

д.м.н., проф. **Ю. Таджибаева** (Узбекистан)
MD, DMSci, Prof. Yu. Tadjibayeva (Uzbekistan)

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
www.abvpress.ru
e-mail: abv@abvpress.ru
Статьи направлять по адресу:
115478, Москва, Каширское шоссе,
д. 24, а/я 35,
e-mail: redactor@abvpress.ru
Заведующая редакцией
Е.А. Иванова
Корректор В.Е. Ефремова

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Щургаева, +7 (499) 929-96-19,
baza@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.А. Белова, +7 (916) 673-51-12,
anna.belova@abvpress.ru
Помощник руководителя проекта
Е.Л. Сухачева, +7 (916) 603-85-14,
suhacheva@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору

в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС 77-36991 от 21 июля
2009 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Опухоли женской
репродуктивной системы»
обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.
ISSN 1994-4098
Опухоли женской репродуктивной
системы. 2014. № 3. 1–94
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2014
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 42166
Отпечатано в типографии
ООО «РПК Фреш Принт»
Тираж 3000 экз.

МАММОЛОГИЯ

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

М.А. Таипов, Н.Е. Левченко, К.П. Лактионов, В.Е. Шевченко
Новые потенциальные биомаркеры рака молочной железы (обзор литературы) 8

И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, Р.В. Любота, Н.Ф. Аникусько, И.И. Любота
Клиническое значение стволовых клеток рака молочной железы (обзор литературы) 14

ЛЕЧЕНИЕ

Г.А. Хакимов, А.К. Мадалимов, Ш.Г. Хакимова, Х.И. Джуманиёзов
Попытка улучшения результатов лечения рака молочной железы, осложненного распадом 20

*Jaime D. Lewis, Anees B. Chagpar, Elizabeth A. Shaughnessy,
 Jacob Nurko, Kelly McMasters, Michael J. Edwards*
**Отличные результаты применения торемифена и тамоксифена в качестве средств
 адьювантной терапии при ранних стадиях рака молочной железы 25**

ДИАГНОСТИКА

Т.А. Шумакова, В.Е. Савелло
**Комплексная лучевая диагностика рака молочной железы у женщин после увеличивающей
 маммопластики силиконовыми гелевыми имплантатами 36**

Г.Х. Ханафиев
**Состояние ткани молочных желез и риск развития рака молочной железы
 при синдроме патологической секреции 47**

ПРЕДОПУХОЛЕВАЯ ПАТОЛОГИЯ

И.В. Высоцкая, В.П. Летягин, Н.В. Левкина
Гормональная терапия диффузной мастопатии 53

MAMMOLOGY

TOPICAL ISSUE

M.A. Taipov, N.Ye. Levchenko, K.P. Laktionov, V.Ye. Shevchenko
New potential biomarkers for breast cancer (review of literature)8

I.B. Schepotin, A.S. Zotov, R.V. Lyubota, N.F. Anikusko, I.I. Lyubota
The clinical significance of breast cancer stem cells (review of literature).....14

TREATMENT

G.A. Khakimov, A.K. Madalimov, Sh.G. Khakimova, Kh.I. Dzhumaniyozov
An attempt to improve the results of treatment for breast cancer complicated by lysis20

Jaime D. Lewis, Anees B. Chagpar, Elizabeth A. Shaughnessy, Jacob Nurko, Kelly McMasters, Michael J. Edwards
Excellent outcomes with adjuvant toremifene or tamoxifen in early stage breast cancer25

DIAGNOSIS

T.A. Shumakova, V.Ye. Savello
Complex radiological diagnosis of a breast cancer at women after augmentation mammoplasty of silicone gel implants36

G.Kh. Khanafiev
Breast tissue and breast cancer risk in abnormal secretion47

PRECANCEROUS PATHOLOGY

I.V. Vysotskaya, V.P. Letyagin, N.V. Levkina
Hormone therapy for diffuse mastopathy53

ГИНЕКОЛОГИЯ

ДИАГНОСТИКА

*И.Ж. Шубина, А.Н. Грицай, Л.Т. Мамедова, А.В. Сергеев, С.А. Кузнецов,
Н.Р. Погосян, Н.И. Лазарева, М.В. Киселевский*
**Характеристика субпопуляций лимфоцитов периферической крови и лимфатических узлов
у больных раком яичников58**

Е.А. Павловская, Е.А. Южно, В.В. Рязанов, И.А. Трофименко, С.А. Сосин, С.В. Серебрякова
**Роль парамагнитных контрастных препаратов в оценке структур малого таза у женщин
с лейомиомами матки при планировании эмболизации маточных артерий64**

В.Е. Шевченко, Н.Е. Арноцкая, Н.Р. Погосян, О.Г. Иоселиани, А.Н. Грицай
**Низкомолекулярный протеом плазмы крови – источник биомаркеров
для дифференциальной диагностики рака яичников70**

*Е.В. Тарачкова, О.Н. Стрельцова, И.Я. Базаева, Г.И. Ахвердиева,
В.О. Панов, О.А. Кравец, И.Е. Тюрин*
Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике рака шейки матки78

ЛЕКЦИИ

Т.Ш. Тагибова, С.О. Никогосян, О.А. Анурова, В.В. Кузнецов, З.Н. Хизриева
**Клинико-морфологическая характеристика нейроэндокринных опухолей органов
женской репродуктивной системы.86**

GYNECOLOGY

DIAGNOSIS

*I.Zh. Shubina, A.N. Gritsay, L.T. Mamedova, A.V. Sergeev,
S.A. Kuznetsov, N.R. Pogosyan, N.I. Lazareva, M.V. Kiselevsky*
**Characteristics of lymphocyte subpopulations in the peripheral blood and lymph nodes
of patients with ovarian cancer**58

Ye.A. Pavlovskaya, Ye.A. Yukhno, V.V. Ryazanov, I.A. Trofimenko, S.A. Sosin, S.V. Serebryakova⁴
**Contrast enhanced magnetic resonance imaging for uterine artery embolization efficiency assessment
in women with leiomyoma uteri**64

V.Ye. Shevchenko, N.Ye. Arnotskaya, N.R. Pogosyan, O.G. Ioseliany, A.N. Gritsay
**Low molecular weight blood plasma proteome – a source of differential diagnostic biomarkers
of ovarian cancer**70

Ye.V. Tarachkova, O.N. Streltsova, I.Ya. Bazaeva, G.I. Akhverdieva, V.O. Panov, O.A. Kravets, I.Ye. Tyurin
Capabilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of cancer of the cervix uteri78

LECTURES

T.Sh. Tagibova, S.O. Nikogosyan, O.A. Anurova, V.V. Kuznetsov, Z.N. Khizrieva
Clinical and morphological characteristics of neuroendocrine tumors of female reproductive organs86

Новые потенциальные биомаркеры рака молочной железы (обзор литературы)

М.А. Таипов, Н.Е. Левченко, К.П. Лактионов, В.Е. Шевченко

ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Марат Азатович Таипов taipoff.m@yandex.ru

Идентификация маркеров, которые позволят выявить заболевание на ранней, доклинической стадии, является важной задачей протеомных исследований. Диагностические маркеры должны обладать высокой чувствительностью и специфичностью, быть легкодоступными для анализа в тканях или жидкостях организма, и прежде всего определяться в сыворотке/плазме крови. Раннее выявление маркеров рака молочной железы (РМЖ) в крови — это перспективное направление в науке, однако является технически сложной задачей из-за гетерогенности заболевания, широкого диапазона концентраций и вариабельности белков плазмы крови. Наш обзор посвящен теоретическим предпосылкам и практическим результатам поиска новых протеомных маркеров РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, протеомика, масс-спектрометрия, сигнальный путь COX-2, маркеры метастазирования рака молочной железы, мишени для таргетной терапии

New potential biomarkers for breast cancer (review of literature)

M.A. Taipov, N.Ye. Levchenko, K.P. Laktionov, V.Ye. Shevchenko

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

Identification of markers that will identify the disease at an early preclinical stage, is the main goal of our research. Diagnostic marker should have the following characteristics: high sensitivity and specificity, be readily accessible for the analysis of tissues and body fluids, and above all, be determined in blood plasma. Early detection of breast cancer markers in the blood — a promising trend in science, however, is technically challenging because of the heterogeneity of the disease and the variability of blood plasma proteins. Our review is devoted to theoretical assumptions and practical results of the search of new proteomic markers of breast cancer.

Key words: breast cancer, proteomics, mass spectrometry, COX-2 signaling pathway, markers of metastatic breast cancer, the target for targeted therapy

Введение

До настоящего времени рак молочной железы (РМЖ) остается наиболее частой причиной смерти от онкологических заболеваний среди женщин во всем мире. Частота впервые выявленного РМЖ IV стадии в России составляет 10 % [1], в США — 4 %, в странах Европейского Союза — около 6 %. С учетом масштабов распространения заболевания эта проблема имеет высокую социальную и клиническую значимость.

Большое число фундаментальных исследований сфокусировано на поиске новых потенциальных маркеров метастатической активности опухолевых клеток и рациональных подходов к противоопухолевой терапии РМЖ. Понимание молекулярных механизмов, ответственных за митогенную активность трансформированных клеток, открывает новые пути контроля за опухолевым ростом. Для поиска потенциальных биомаркеров и мишеней направленной терапии РМЖ в практику широко внедряются новые протеомные технологии.

Клиническая онкопротеомика

Развитие клинической протеомики связано с использованием высокотехнологичных методов, позво-

ляющих определить количество того или иного белка в биообразце, идентифицировать его первичную структуру и посттрансляционные модификации. В исследованиях РМЖ чаще всего используются такие протеомные технологии, как иммуноферментный анализ (ELISA), двумерный гель-электрофорез (2DE), дифференциальный электрофорез в геле (DIGE), времяпролетная масс-спектрометрия (МС) с усиленной поверхностью лазерной десорбцией/ионизацией (SELDI-TOF-MS), времяпролетная МС с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF-MS), многомерная жидкостная хроматография — тандемная МС (LC-MS/MS). Эти технологии применялись для идентификации белков при сравнении образцов случая и контроля (например, образцов сыворотки крови больных РМЖ и контрольной группы) или для изучения молекулярных механизмов, вовлеченных в онкогенез РМЖ. До недавнего времени большая часть протеомных исследований выполнялась с использованием метода МС и двумерного электрофореза в полиакриламидном геле (2D-PAGE).

Метод МС используется для обнаружения и идентификации протеомных маркеров в биологических

жидкостях, опухолевой ткани, лизатах и секретах линий опухолевых клеток. В исследованиях все чаще используются модельные системы — культуры опухолевых клеток человека, которые удобны тем, что позволяют получать и анализировать протеом и секретом. Использование протеомных методов позволяет идентифицировать белки, которые могут являться потенциальными маркерами РМЖ. Современные МС-методы позволяют проводить секвенирование белков, анализировать их посттрансляционные модификации, изучать их взаимодействия и другие фундаментальные аспекты онкогенеза.

Идентификация маркеров РМЖ является перспективным направлением в медицине, однако исследователи столкнулись с проблемой гетерогенности данного заболевания. На основании экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), HER-2/neu и молекулярного профилирования РМЖ делится на 4 подтипа: люминальный А, люминальный В, HER-2/neu-позитивный и базальноподобный, что создает дополнительные трудности при идентификации маркеров. Картирование протеома плазмы крови здорового человека еще не завершено, поэтому поиск маркеров РМЖ в плазме крови является технически сложной задачей. Трудности связаны с необходимостью анализировать большое количество белков, присутствующих в широком диапазоне концентраций. Для поиска и идентификации маркеров опухолевого роста и метастазирования необходимы системный биоинформационный анализ и внедрение специальных критериев отбора.

Потенциальные биомаркеры рака молочной железы

Наш обзор посвящен теоретическим предпосылкам и практическим результатам поиска новых протеомных маркеров РМЖ. С использованием метода МС авторами проведено картирование протеома опухолевых клеток. После применения различных биоинформационных ресурсов (Swiss-Prot, Gene Ontology, Plasma Proteome Database, G2SBC Database) был предложен ряд новых потенциальных биомаркеров РМЖ [2–4]. Мы проанализировали большое количество статей и данных литературы, посвященных вопросам поиска, идентификации биомаркеров, и выделили отдельную группу белков — наиболее вероятных маркеров РМЖ.

Было обнаружено, что высокие уровни экспрессии COX-2 в опухолевой ткани коррелируют с негативным прогнозом и метастазированием клеток РМЖ [5], а сигнальный каскад COX-2, по данным литературы, регулирует ангиогенез и лимфангиогенез в опухолевой ткани [6].

Есть сведения об идентификации некоторых белков, вовлеченных в процессы опухолевой прогрессии, инвазии и метастазирования РМЖ, среди них белок

теплового шока (БТШ) бета-1 (участвует в механизмах стрессоустойчивости), *prohibition* (участвует в пролиферации клеток), *chromobox protein homolog 3* (участвует в регуляции транскрипции) и катепсин D (участвует в протеолизе) [7]. Среди идентифицированных потенциальных маркеров особый интерес представляет ферментный комплекс FASN (*fatty acid synthase*), кодируемый геном *FASN*. Ген *FASN* дифференциально экспрессирован в опухолевой ткани молочной железы человека. Повышение уровня экспрессии данного гена в сочетании с высоким пролиферативным индексом (> 17 %) в опухолевых клетках коррелирует с неблагоприятным прогнозом для больных РМЖ [8]. Протеин FASN определяется в плазме крови и опухолевой ткани молочной железы, а также является биомаркером и потенциальной мишенью для направленной терапии пациенток с данной патологией [9]. Обнаружена корреляция повышенной экспрессии гена *FASN* с активацией сигнального пути COX-2 в клетке [10]. Показано, что при гиперэкспрессии HER-2 увеличивается экспрессия FASN, а сверхэкспрессия FASN заметно повышает HER-2-сигнализацию, что приводит к усилению роста опухолевых клеток. Лапатиниб представляет собой низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы, который блокирует фосфорилирование рецептора эпидермального фактора роста и HER-2 в клетках РМЖ, что в результате способствует апоптозу опухолевых клеток. Q. Jin et al. в своей работе предположили, что FASN непосредственно фосфорилируются HER-2, что приводит к заметному прогрессированию РМЖ [9]. Однако молекулярные механизмы и пути регулирования взаимодействия HER-2 и FASN до сих пор четко не определены.

Особый интерес представляет также протеин STAT1 (*signal transducer and activator of transcription 1*), кодируемый геном *STAT1*. Ген *STAT1* дифференциально экспрессирован при РМЖ [11]. Белок STAT1 связан с регуляцией каскада COX-2 и является маркером метастатической активности опухолевых клеток РМЖ.

Протеин TRAP1 (*tumor necrosis factor receptor associated protein 1*) принадлежит к семейству Hsp90 и кодируется геном *TRAP1*. Ген *TRAP1* дифференциально экспрессирован в опухолевых клетках молочной железы, идентифицируется базой G2SBC как биомаркер РМЖ. Белок TRAP1 регулирует процессы клеточной дифференцировки и активации апоптоза, контролирует образование рецепторов к фактору некроза опухоли- α (ФНО- α) и связан с регуляцией экспрессии COX-2 [12]. В работах S. Aust et al. показано, что TRAP1 регулирует апоптоз и индуцирует образование ER α в опухолевых клетках при раке яичников (РЯ) и является новым потенциальным биомаркером РМЖ и РЯ [13].

Белок cPGES (*cytosolic prostaglandin E synthase; telomerase-binding protein p23, p23, Hsp90 co-chaperone*) кодируется геном *PGES3*. Белок p23 является кошапе-

роном Hsp90, а также частью рецепторного комплекса прогестерона; регулирует работу рецепторов стероидных гормонов, активирует каталитическую активность ряда киназ и участвует в канцерогенезе. БТШ семейства шаперонов кодируются генами *HSP90*, *HSP90AA1*, *HSP90AB1*, *HSP90B1* и функционально связаны с сигнальным механизмом cPGES/p23. Обнаружена роль комплекса Hsp90 в метастазировании РМЖ и развитии резистентности опухолевых клеток к химиотерапии [14]. Доказано, что p23 дифференциально регулирует гены-мишени *PMP22*, *ABCC3*, *AGR2*, *Sox3*, *TM4SF1* и *p8 (NUPR1)*, контролирующие процессы метастазирования и химиорезистентности опухолевых клеток [15]. Аденозинтрифосфат-зависимый транспортный белок ABCC3 связан с устойчивостью к химиотерапевтическим препаратам этопозиду и доксорубину в клетках MCF-7 и p23. Для больных РМЖ поздняя стадия опухолевого процесса в сочетании с повышенной экспрессией цитоплазматического p23 является неблагоприятным прогностическим фактором. Сигнальный путь cPGES/p23 функционально связан с COX-1, индукцией COX-2 и направлен на увеличение выработки в клетке PGE₂ из экзогенной и эндогенной арахидоновой кислоты. Таким образом, функциональные связи между COX-1 и cPGES/p23 направлены на производство PGE₂, который играет важную роль в поддержании тканевого гомеостаза опухолевых клеток [16]. Ген *PTGES3* дифференциально экспрессируется в опухолевых клетках молочной железы [17], а протеин p23 является потенциальным биомаркером РМЖ.

Из группы БТШ идентифицирован стресс-индуцируемый фосфопротеин 1 (STIP1), который представляет собой белок молекулярной массой 62,6 кДа. Протеин STIP1 модулирует деятельность БТШ, действуя в качестве адаптера, который направляет Hsp90 к мишеням белковых комплексов в цитоплазме Hsp70. STIP1 участвует в РНК-сплайсинге, транскрипции, сворачивании белков, передаче сигнала и регуляции клеточного цикла. Протеин STIP1 идентифицирован как потенциальный биомаркер РЯ, РМЖ [18].

БТШ-β1 – HspB1 (Hsp27) кодируется у человека геном *HSPB1* [19]. Основная функция этого белка – поддержание выживаемости клеток в условиях стресса. Протеин Hsp27 участвует в регуляции апоптоза и дифференцировки клеток [20]. Белок Hsp27 активирует протеосомы и повышает активацию NF-κB-пути, который контролирует многие процессы, такие как рост клеток, воспалительные и ответные реакции на стресс. Цитопротекторные свойства Hsp27 связаны с его способностью модулировать активные формы кислорода и повышать уровень глутатиона. Высокие уровни экспрессии, возможно, находятся в обратной связи с пролиферацией клеток, метастазированием и устойчивостью к химиотерапии [21]. Обнаружено, что уровень

содержания белка Hsp27 повышается в плазме крови у больных РМЖ [22]. Таким образом, Hsp27 может быть потенциальным диагностическим маркером РМЖ. Основная функция Hsp27 – сохранение термотолерантности, цитопротекция и стабилизация клеток в условиях стресса. Более специализированные функции Hsp27 многообразны и сложны. Протеин Hsp27 является антиапоптотическим белком и участвует в регуляции апоптотических сигнальных путей. Протеин Hsp27 повышает активацию NF-κB-пути, который контролирует многие внутриклеточные процессы. Белок Hsp27 индуцирует экспрессию COX-2 и стимулирует образование PGE₂, оказывает цитопротекторное действие, модулирует активные формы кислорода и повышает уровень глутатиона, участвует в процессе дифференцировки клеток и регуляции роста. Протеин Hsp27 связан с метастазированием и является фактором лекарственной резистентности к химиопрепаратам при РМЖ [23]. Белок Hsp27 подавляет апоптоз и повышает выживаемость опухолевых клеток в условиях стресса, тем самым увеличивая их метастатический потенциал. Hsp27 является перспективной мишенью для противоопухолевой таргетной терапии РМЖ.

Из группы потенциальных мишеней для терапии РМЖ определенный интерес представляют белки семейства 14-3-3 (изоформы γ, ζ, d) – регуляторы апоптоза, клеточного цикла и сигнальной трансдукции [24]. Протеин 14-3-3ζ регулирует различные сигнальные пути в клетке и опосредованно стимулирует экспрессию COX-2 [25]; регулирует механизмы клеточной адгезии, блокирует апоптоз [26] неопластических клеток и связан с регуляцией эпителиально-мезенхимального перехода [27]. Обнаружено, что уровень экспрессии этого белка возрастает при РМЖ [28]. Гиперэкспрессия 14-3-3ζ связана с высоким риском рецидива рака у оперированных больных РМЖ, а также является важным узлом в сети митогенных сигналов и способствует росту злокачественной опухоли [29, 30].

Экспериментально доказано, что уровень экспрессии белка 14-3-3γ достоверно возрастает при РМЖ, являясь негативным регулятором p53 [31]. По мнению ряда авторов, протеин 14-3-3γ можно рассматривать в качестве потенциальной мишени для будущей терапии рака [31–36].

Протеин 14-3-3β является компонентом сигнального пути Wnt, который играет ключевую роль в развитии РМЖ. Путь Wnt/β-катенин инициируется Wnt-лигандами, что приводит к накоплению цитозольного β-катенина, который перемещается в ядро и активирует транскрипцию генов-мишеней Wnt. Белок 14-3-3β функционирует в ядре, где он взаимодействует с c-Jun, β-катенином и регулирует Wnt-транскрипцию гена-мишени. Изменение экспрессии белка 14-3-3β часто обнаруживается в клетках опухоли. Протеин 14-3-3β

избыточно экспрессируется при раке предстательной железы, немелкоклеточном раке легкого, мезотелиоме плевры, РМЖ, что коррелирует с активацией сигнального пути Wnt/ β -катенин [37]. Протеины 14-3-3 β , θ способны модулировать различные биологические процессы через белок — белковые взаимодействия. Протеины 14-3-3 β , ζ , ϵ , θ связываются с β -катенином и могут позитивно или негативно регулировать Wnt-сигнализацию в клетке.

Протеин 14-3-3 ϵ является антиапоптотическим белком, так как индуцирует биосинтез PGI₂ в неопластических клетках. Ингибиторы COX-2 подавляют экспрессию 14-3-3 ϵ . Снижение экспрессии белка 14-3-3 ϵ приводит к индукции апоптоза и повышает чувствительность опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам [38].

Среди идентифицированных маркеров интерес представляют белки семейства S100 (A6, A7, A8, A9, A10, A11) — маркеры и индукторы инвазивности опухолевых клеток, однако механизм влияния данных белков на канцерогенез РМЖ до конца не известен. Есть данные, что S100A6 регулирует экспрессию ER, E-кадгерина и индуцируемого фактора гипоксии 1 α , а также снижает активность протеаз в клетках. Белки S100A6 и S100A4 связаны с метастазированием РМЖ [39, 40]. Белок S100A7 выполняет функции фактора хемотаксиса для опухолевых клеток и повышает потенциал клеток РМЖ к метастазированию [41]. Белки S100A8 и S100A9 [42] связаны с регуляцией воспаления и являются важными провоспалительными медиаторами, взаимодействуют с интерлейкином-1, ФНО- α , индуцируют метаболизм арахидоновой кислоты и простагландинов [43]. Протеины S100A10 и S100A11 связаны с канцерогенезом, метастазированием и инвазией РМЖ [44]. На наш взгляд, для группы белков S100 существует несколько сигнальных путей, посредством которых они реализуют свой онкогенный потенциал. Из идентифицированных белков аполипротеины APOA1 и APOD рассматриваются как потенциальные маркеры РМЖ [45, 46].

Из белков, гиперэкспрессированных в высокометастатических линиях РМЖ, интерес представляют белки-супероксиддисмутазы (SOD1, SOD2, SOD3) — ферменты, регулирующие баланс активных форм кислорода и перекисных радикалов в клетке. В организме человека существует 3 типа SOD: протеин SOD1 находится в цитоплазме, SOD2 — в митохондриях, а SOD3 — это внеклеточная (экстраклеточная) форма. Супероксид является одним из основных прооксидантов в клетке, поэтому SOD играет ключевую роль в антиоксидантной защите организма. Роль этого фермента была показана экспериментально: мыши, у которых отсутствует митохондриальная SOD, выживают лишь в течение нескольких дней после рождения, так как у них развивается сильный оксидативный стресс.

Изменение уровня O²⁻ • и H₂O₂ в митохондриях модулирует молекулярные механизмы апоптоза, клеточной адгезии и пролиферации клеток и, следовательно, играет ключевую роль в развитии рака. Обнаружено, что нарушение функции генов *SOD2* и *SOD3* связано с высоким риском развития РМЖ, РЯ и других опухолевых заболеваний [47].

Инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I) и IGF, связывающий белок IGFBP-3, ассоциированы с риском развития РМЖ у женщин в молодом возрасте [48]. Протеин CRABP1 связан с канцерогенезом, метастазированием и прогнозом РЯ, РМЖ [49].

Протеин DJ-1/PARK7 необходим для адаптации клеток к стрессу, вызванному гипоксией. Протеин DJ-1/PARK7 активирует функции HIF-1 в раковых клетках. Установлено, что онкогенный потенциал DJ-1/PARK7 является результатом его способности повышать резистентность клеток к гипоксическому стрессу посредством регуляторных эффектов DJ-1/PARK7 на mTOR и AMPK. Открытие этих функций DJ-1/PARK7 усиливает необходимость развития терапии, нацеленной на активность DJ-1/PARK7 в клетках РМЖ [50].

Гиперэкспрессия протеина MIF — фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, наблюдается при РМЖ, но его причинная роль в развитии РМЖ не ясна [51]. Есть данные, указывающие на его связь с метастазированием, инвазией, пролиферацией клеток РМЖ.

Аннексин A7 (ANX7) — белок семейства кальций- и фосфолипидсвязывающих белков. Он имеет широкий спектр клеточных функций, которые включают деление и рост клеток, апоптоз, регуляцию кальциевой сигнализации. Многие исследования показали, что экспрессия гена *ANX7* изменяется в опухолевой ткани [52]. Обнаружено, что ген *ANX7* функционально связан с РМЖ, регулирует гормональный рецепторный статус опухоли и ассоциирован с плохим прогнозом РМЖ.

Среди потенциальных мишеней для направленной терапии интерес представляют белки-цитокератины KRT8/KRT18, которые дифференциально экспрессированы в опухолевой ткани молочной железы человека [53]. В ряде исследований обнаружено, что высокий уровень экспрессии *KRT18* в опухолевых клетках коррелирует со снижением инвазивности и отсутствием туморогенности опухолевых клеток в экспериментах на животных [54, 55]. Экспрессия гена *KRT18* стимулирует и запускает процесс редифференцировки злокачественных опухолевых клеток, возвращая их в функциональное исходное состояние эпителия молочной железы, что сопровождается заметным снижением метастатической активности опухолевых клеток [56].

Первым шагом в метастазировании является отделение клетки от когерентного эпителиального

слоя, После чего клетка должна достигнуть стенки сосуда и вторгнуться в сосудистую систему, чтобы успешно метастазировать. Это происходит только в случае, если архитектура цитоскелета является гибкой и пластически деформируемой. Промежуточные филаменты вносят решающий вклад в механическую прочность клетки. Если они состоят из виментина, клетка приобретает гибкость, мезенхимальный фенотип и становится фибробластоподобной. Кератины, с другой стороны, делают клеточный каркас жестким в соответствии с их функцией в эпителии. Замена виментина на кератин через KRT18-трансфекцию препятствует подвижности клетки и ее способности проникать через эндотелий сосудов [57]. Основываясь на результатах предыдущих авторов и данных собственного исследования, можно сделать вывод, что экспрессия KRT18 приводит к редифференцировке опухолевых клеток, возвращая их к исходному фенотипу эпителия молочной железы.

В перспективе регулирование KRT18 с помощью биологических модуляций или подходов генной терапии может быть использовано в качестве новой стратегии лечения РМЖ [58]. На сегодняшний день такие разработки ведутся и апробируются в экспериментальных условиях.

Заключение

В настоящее время протеомные исследования приобретают направленный характер, изучается не просто протеом опухолевой клетки, а конкретные сигнальные пути, ассоциированные с метастазированием РМЖ. По нашему мнению, исследование каскада белковых сигнальных путей, ассоциированных с метастазированием, является перспективным направлением в онкологии. Оно позволит идентифицировать новые потенциальные мишени и диагностические маркеры РМЖ для использования персонализированной терапии в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(3):172.
2. Шевченко В.Е., Таипов М.А., Ковалев С.В. и др. Картирование протеома лизата линии опухолевых клеток MCF-7 для идентификации потенциальных маркеров рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;(2):4–11.
3. Шевченко В.Е., Хасуева М., Поддубная И.В. и др. Масс-спектрометрическое профилирование низкомолекулярного протеома плазмы крови для обнаружения потенциальных маркеров рака молочной железы. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(3):27–33.
4. Шевченко В.Е., Таипов М.А., Ковалев С.В. и др., Анализ белков, ассоциированных с экспрессией циклооксигеназы-2 и биосинтезом PGE2 в клетках рака молочной железы с разным метастатическим потенциалом. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;(3–4):19–29.
5. Dhakal H.P., Naume B., Synnestevedt M. et al. Expression of cyclooxygenase-2 in invasive breast carcinomas and its prognostic impact. *Histol Histopathol* 2012;27(10):1315–25.
6. Sui W., Zhang Y., Wang Z. et al. Antitumor effect of a selective COX-2 inhibitor, celecoxib, may be attributed to angiogenesis inhibition through modulating the PTEN/PI3K/Akt/HIF-1 pathway in an H22 murine hepatocarcinoma model. *Oncol Rep* 2014;31(5):2252–60.
7. Aka J.A., Lin S.X. Comparison of Functional Proteomic Analyses of Human Breast Cancer Cell Lines T47D and MCF7. *PLoS One* 2012;7(2):e31532.
8. Alo P.L., Visca P., Trombetta G. Fatty acid synthase (FAS) predictive strength in poorly differentiated early breast carcinomas. *Tumori* 1999;85(1):35–40.
9. Quanri J., Yuan L.X., Boulbes D. et al. Fatty acid synthase phosphorylation: a novel therapeutic target in HER-2-overexpressing breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2010;12(6):R96.
10. Ishimura N., Amano Y., Sanchez-Siles A.A. et al. Fatty acid synthase expression in Barrett's esophagus: implications for carcinogenesis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(8):665–72.
11. Hix L.M., Karavitis J., Khan M.W. et al. Tumor STAT1 transcription factor activity enhances breast tumor growth and immune suppression mediated by myeloid-derived suppressor cells. *J Biol Chem* 2013;288(17):11676–88.
12. Amoroso M.R., Matassa D.S., Laudiero G. et al. TRAP1 and the proteasome regulatory particle TBP7/Rpt3 interact in the endoplasmic reticulum and control cellular ubiquitination of specific mitochondrial proteins. *Cell Death Differ* 2012;19(4):592–604.
13. Aust S., Bachmayr-Heyda A., Pateisky P. et al. Role of TRAP1 and estrogen receptor alpha in patients with ovarian cancer – a study of the OVCAD consortium. *Mol Cancer* 2012;11:69.
14. Frasar J., Weaver A.E., Pradhan M., Mehta K. Synergistic up-regulation of prostaglandin E synthase expression in breast cancer cells by 17 beta-estradiol and proinflammatory cytokines. *Endocrinology* 2008;149(12):6272–9.
15. Lee J.J., Natsuizaka M., Ohashi S. et al. Hypoxia activates the cyclooxygenase-2–prostaglandin E synthase axis. *Carcinogenesis* 2010;31(3):427–34.
16. Simpson N.E., Lambert W.M., Watkins R. et al. High levels of Hsp90 cochaperone p23 promote tumor progression and poor prognosis in breast cancer by increasing lymph node metastases and drug resistance. *Cancer Res* 2010;70(21):8446–56.
17. Tanioka T., Nakatani Y., Semmyo N. et al. Molecular identification of cytosolic prostaglandin E2 synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in immediate prostaglandin E2 biosynthesis. *J Biol Chem* 2000;275(42):32775–82.
18. Wang T.H., Chao A., Tsai C.L. et al. Stress-induced phosphoprotein 1 as a secreted biomarker for human ovarian cancer promotes cancer cell proliferation. *Mol Cell Proteomics* 2010;9(9):1873–84.
19. Carper S.W., Rocheleau T.A., Storm F.K. cDNA sequence of a human heat shock protein HSP27. *Nucleic Acids Res* 1990;18(21):6457.
20. Kang S.H., Kang K.W., Kim K.H. et al. Upregulated HSP27 in human breast cancer cells reduces Herceptin susceptibility by increasing Her-2 protein stability. *BMC Cancer* 2008;8:286.
21. Grzegorzolka J., Kurnol K., Piotrow P. et al. Hsp-27 expression in invasive ductal breast carcinoma. *Folia Histochem Cytobiol* 2012;50(4):527–33.
22. Cayado-Gutiérrez N., Moncalero V.L., Rosales E.M. et al. Downregulation of Hsp27 (HSPB1) in MCF-7 human breast cancer cells induces upregulation of PTEN. *Cell Stress Chaperones* 2013;18(2):243–9.

23. Sims J.T., Ganguly S.S., Bennett H. et al. Imatinib reverses doxorubicin resistance by affecting activation of STAT3-dependent NF- κ B and HSP27/p38/AKT pathways and by inhibiting ABCB1. *PLoS One* 2013;8(1):e55509.
24. Niemantsverdriet M., Wagner K., Visser M., Backendorf C. Cellular functions of 14-3-3 zeta in apoptosis and cell adhesion emphasize its oncogenic character. *Oncogene* 2008;27(9):1315–9.
25. Lu J., Guo H., Treekitkarnmongkol W. et al. 14-3-3zeta Cooperates with ErbB2 to promote ductal carcinoma in situ progression to invasive breast cancer by inducing epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Cell* 2009;16(3):195–207.
26. Neal C.L., Yao J., Yang W. et al. 14-3-3zeta overexpression defines high risk for breast cancer recurrence and promotes cancer cell survival. *Cancer Res* 2009;69(8):3425–32.
27. Neal C.L., Xu J., Li P. Overexpression of 14-3-3zeta in cancer cells activates PI3K via binding the p85 regulatory subunit. *Oncogene* 2012;31(7):897–906.
28. Keum Y.S., Kim H.G., Bode A.M. et al. UVB-induced COX-2 expression requires histone H3 phosphorylation at Ser10 and Ser28. *Oncogene* 2013;32(4):444–52.
29. Qi W., Liu X., Chen W. et al. Overexpression of 14-3-3gamma causes polyploidization in H322 lung cancer cells. *Mol Carcinog* 2007;46(10):847–56.
30. Jin Y.H., Kim Y.J., Kim D.W. et al. Sirt2 interacts with 14-3-3 beta/gamma and down-regulates the activity of p53. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;368(3):690–5.
31. Radhakrishnan V.M., Martinez J.D. 14-3-3gamma induces oncogenic transformation by stimulating MAP kinase and PI3K signaling. *PLoS One* 2010;5(7):e11433.
32. Li Y., Inoki K., Yeung R. Guan K.L. Regulation of TSC2 by 14-3-3 binding. *J Biol Chem* 2002;277(47):44593–6.
33. Chen H., Liu L., Ma B. et al. Protein kinase A-mediated 14-3-3 association impedes human dapper1 to promote dishevelled degradation. *J of Biol Chem* 2011;286(17):14870–80.
34. Zhang H., Cicchetti G., Onda H. et al. Loss of Tsc1/Tsc2 activates mTOR and disrupts PI3K-Akt signaling through downregulation of PDGFR. *J Clin Invest* 2003;112(8):1223–33.
35. Inoki K., Li Y., Zhu T. et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat Cell Biol* 2002;4:648–57.
36. Wu K.K., Liou J.Y. Cyclooxygenase inhibitors induce colon cancer cell apoptosis via PPARdelta – > 14-3-3epsilon pathway. *Methods Mol Biol* 2009;512:295–307.
37. Moreira J.M., Shen T., Ohlsson G. et al. A combined proteome and ultrastructural localization analysis of 14-3-3 proteins in transformed human amnion (AMA) cells: definition of a framework to study isoform-specific differences. *Mol Cell Proteomics* 2008;7(7):1225–40.
38. Hodgkinson V.C., Agarwal V., ELFadl D. et al. Pilot and feasibility study: comparative proteomic analysis by 2-DE MALDI TOF/TOF MS reveals 14-3-3 proteins as putative biomarkers of response to neoadjuvant chemotherapy in ER-positive breast cancer. *J Proteomics* 2012;75(9):2745–52.
39. Desai K.V. S100A6 as a biomarker in human breast cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2005;46:448.
40. Al-Haddad S., Zhang Z., Leygue E. et al. Psoriasis (S100A7) expression and invasive breast cancer. *Am J Pathol* 1999;155(6):2057–66.
41. Moon A., Yong H.Y., Song J.I. et al. Global gene expression profiling unveils, S100A8/A9 as candidate markers in H-ras-mediated human breast epithelial cell invasion. *Mol Cancer Res* 2008;6(10):1544–53.
42. Li C., Chen H., Ding F. et al. A novel p53 target gene, S100A9, induces p53-dependent cellular apoptosis and mediates the p53 apoptosis pathway. *Biochem J* 2009;422(2):363–72.
43. Zhang J., Guo B., Zhang Y. et al. Silencing of the annexin II gene down-regulates the levels of S100A10, c-Myc, and plasmin and inhibits breast cancer cell proliferation and invasion. *Saudi Med J* 2010;31(4):374–81.
44. Mc Kiernan E., McDermott E.W., Evoy D. et al. The role of S100 genes in breast cancer progression. *Tumour Biol* 2011;32(3):441–50.
45. Han C., Zhang H.T., Du L. et al. Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in china. *Endocrine* 2005;26(1):19–24.
46. Søiland H., Skaland I., Janssen E.A. et al. Comparison of apolipoprotein D determination methods in breast cancer. *Anticancer Res* 2008;28(2B):1151–60.
47. Zelco I.N., Mariani T.J., Folz R.J. Superoxide dismutase multigene family: A comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution and expression. *Free Radic Biol Med* 2002;33(3):337–49.
48. Rinaldi S., Peeters P.H., Berrino F. et al. IGF-I, IGFBP-3 and breast cancer risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer* 2006;13(2):593–605.
49. Osborne J.R., Port E., Gonen M. et al. 18F-FDG PET of locally invasive breast cancer and association of estrogen receptor status with standardized uptake value: microarray and immunohistochemical analysis. *J Nucl Med* 2010;51(4):543–9.
50. Vasseur S., Afzal S., Tardivel-Lacombe J. DJ-1/PARK7 is an important mediator of hypoxia-induced cellular responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(4):1111–6.
51. Verjans E., Noetzel E., Bektas N. et al. Dual role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in human breast cancer. *BMC Cancer* 2009;9:230.
52. Leighton X., Srikantan V., Pollard H.B. et al. Significant allelic loss of ANX7 region (10q21) in hormone receptor negative breast carcinomas. *Cancer Lett* 2004;210(2):239–44.
53. Walker L.C., Harris G.C., Holloway A.J. Cytokeratin KRT8/18 expression differentiates distinct subtypes of grade 3 invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;178(2):94–103.
54. Bühler H., Schaller G. Transfection of keratin 18 gene in human breast cancer cells causes induction of adhesion proteins and dramatic regression of malignancy in vitro and in vivo. *Mol Cancer Res* 2005;3(7):365–71.
55. Schaller G., Fuchs I., Pritze W. et al. Elevated keratin 18 protein expression indicates a favorable prognosis in patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 1996;2:1879–85.
56. Mulligan A.M., Pinnaduwa D., Bane A.L. et al. CK8/18 expression, the basal phenotype, and family history in identifying BRCA1-associated breast cancer in the Ontario site of the breast cancer family registry. *Cancer* 2011;117(7):1350–9.
57. Ha S.A., Lee Y.S., Kim H.K. et al. The prognostic potential of keratin 18 in breast cancer associated with tumor dedifferentiation, and the loss of estrogen and progesterone receptors. *Cancer Biomark* 2011;10(5):219–31.
58. Meng Y., Wu Z., Yin X. et al. Keratin 18 attenuates estrogen receptor alpha-mediated signaling by sequestering LRP16 in cytoplasm. *BMC Cell Biol* 2009;(10):96.

Клиническое значение стволовых клеток рака молочной железы (обзор литературы)

И.Б. Щепотин¹, А.С. Зотов¹, Р.В. Любота¹, Н.Ф. Аникуско², И.И. Любота²

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина;

²Киевский городской клинический онкологический центр, Украина

Контакты: Роман Викторович Любота lyubota@ukr.net

Длительное время в онкологии доминировала стохастическая теория возникновения и прогрессирования опухолей, которая постулировала, что любая клетка злокачественной опухоли обладает клоногенными свойствами. Тем не менее в настоящее время появляется все больше данных, указывающих, что злокачественные опухоли, подобно нормальным тканям, состоят из нескольких субпопуляций клеток различной степени дифференциации, включая стволовые. Таким образом, альтернативой стохастической теории стала иерархическая теория канцерогенеза. Подобно нормальным стволовым клеткам, стволовые клетки рака имеют природную устойчивость к лучевой и системной лекарственной терапии и могут стать причиной возникновения рецидивов и метастазов опухоли. В настоящем обзоре литературы проанализированы данные, касающиеся клинического значения стволовых клеток рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, стволовые клетки рака, клиническое значение

The clinical significance of breast cancer stem cells (review of literature)

I.B. Schepotin¹, A.S. Zotov¹, R.V. Lyubota¹, N.F. Anikusko², I.I. Lyubota²

¹A.A. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine;

²Kiev Municipal Clinical Oncological Centre, Ukraine

For a long time, in oncology dominated the stochastic theory of onset and progression of tumors, which postulated that any cell malignant tumor has tumorigenesis properties. However, currently there are more data indicating that the malignant tumors like normal tissues consist of several subpopulations of cells of various degree of differentiation, including stem. Thus, the alternative stochastic theory became a hierarchical theory of carcinogenesis. Like normal stem cells, cancer stem cells have natural resistance to radiation and systemic drug therapy, and may become the reason of occurrence of relapses and metastases. In this review analysed data regarding the clinical significance of breast cancer stem cells.

Key words: breast cancer, stem cells and cancer, clinical value

Введение

Популяция клеток злокачественных опухолей, которые обладают сходными свойствами с естественными стволовыми клетками, такими как самоподдержание, самообновление и образование колоний, называются стволовыми клетками рака (СКР). Согласно концепции СКР, которая предложена J. Dick et al. (1997), инициация, рост и прогрессирование злокачественных опухолей осуществляются благодаря делению и дифференциации субпопуляции низкокодифференцированных полипотентных опухолевых клеток, которые обнаружены при многих гемобластозах и солидных неоплазиях и занимают наивысшую позицию в клеточной иерархии опухолей аналогично стволовой кровяной клетке. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях выявлено, что генетически различные СКР являются предшественниками различных субклонов, которые конкурентно формируют опухолевую массу, это обуславливает гетерогенность опухоли, и как следствие, в ряде случаев определяет неэффективность системной терапии. Неэффективность проводи-

мой терапии можно объяснить естественной и/или приобретенной резистентностью СКР к ионизирующему излучению (ИИ) и цитостатикам [1, 2]. Классическая концепция СКР схематически представлена на рис. 1. На данный момент концепция СКР наиболее полно отображает комплекс динамических процессов, которые лежат в основе возникновения опухоли, ее рецидивирования и метастазирования, а также механизмы резистентности опухолей к проводимой терапии.

Учитывая большое количество публикаций и прикладное значение концепции СКР, целью данной работы является систематизация существующих результатов экспериментальных и клинических исследований, что позволит применять знания о СКР в повседневной клинической практике для улучшения отдаленных результатов лечения больных со злокачественными новообразованиями.

Происхождение и функции стволовых клеток рака

Существует несколько гипотез, которые объясняют происхождение СКР. Согласно первой гипотезе,

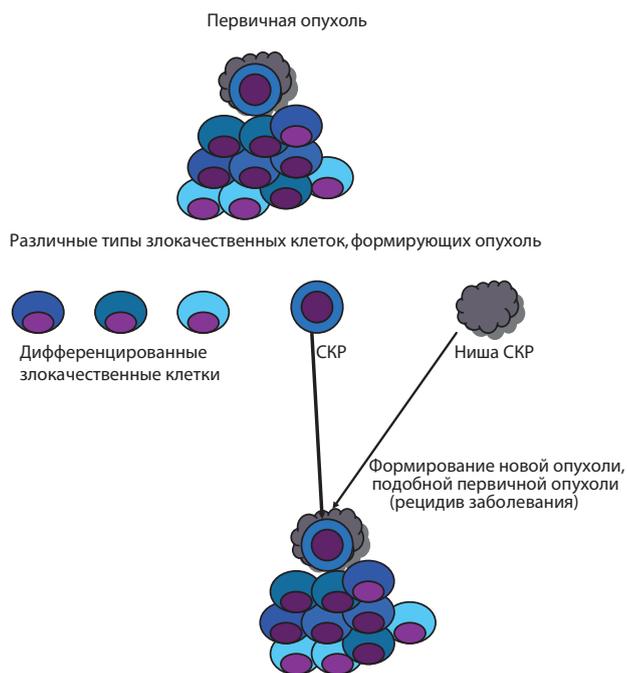


Рис. 1. Концепция СКР

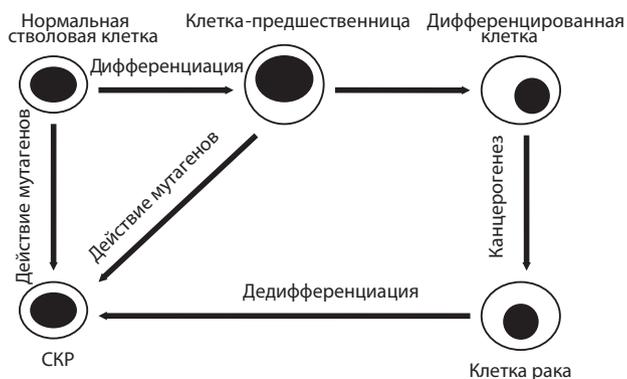


Рис. 2. Теории происхождения СКР

СКР происходят из стволовых клеток данной ткани вследствие мутаций последних. При этом СКР остаются плюрипотентными и сохраняют способность к самоподдержанию и самообновлению [3, 4]. Сторонники второй гипотезы считают, что СКР образуются из клеток-предшественников в процессе дифференциации естественной стволовой клетки. В этом случае СКР унипотентны, с частичной способностью к самообновлению [5, 6]. Приверженцы третьей гипотезы считают, что СКР возникают из зрелых опухолевых клеток, которые в результате дедифференциации приобретают фенотип стволовых клеток (рис. 2).

Согласно классической концепции СКР, большинство злокачественных опухолей имеют иерархическую клеточную организацию, аналогичную нормальным тканям с большим регенеративным потенциалом (кожа, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, кроветворная ткань и т. д.), т. е.

в верхней части клеточной организации нормальные стволовые клетки, благодаря которым поддерживается тканевой гомеостаз и способность к регенерации [7–12]. Иерархическая клеточная организация обнаружена во многих опухолях человека, включая лейкемии [13], рак молочной железы (РМЖ) [14, 15], колоректальный рак [16–18], рак поджелудочной железы [19, 20], меланому [21, 22] и некоторые другие.

Важную роль в функционировании как нормальных, так и опухолевых стволовых клеток, включая пролиферацию и дифференцировку, играет микросреда (ниша или строма стволовой клетки), в которой находится клетка. Основная роль ниши – поддержание стволовых клеток в состоянии функционального покоя и при необходимости – активация последних посредством регуляторных сигнальных молекул [23]. После активации стволовых клеток происходит асимметричное деление, и одна из дочерних клеток остается в строме, обеспечивая количественное постоянство стволовых клеток (самоподдержание и самообновление), а вторая покидает нишу, делится и дифференцируется в зрелые (частично или терминально дифференцированные) клетки (клонообразование). Частично и терминально дифференцированные клетки, которые занимают низшее иерархическое положение в клеточной организации злокачественных опухолей, составляют основную клеточную массу, но биологическое и клиническое поведение опухоли определяет небольшой по численности, но наивысший в иерархии клон – СКР. При нарушении контролирующей функции микросреды стволовая клетка приобретает способность к бесконтрольной пролиферации и миграции из ниши. Строма стволовой клетки состоит из мезенхимальных и иммунных клеток, сосудистой сети, факторов регуляции стволовых клеток и внеклеточного матрикса. Как и нормальные стволовые клетки, СКР имеют свою нишу, которая выполняет ту же функцию, что и микроокружение нормальной стволовой клетки [24].

В последние годы появились сведения, что частично и терминально дифференцированные клетки опухоли под влиянием различных факторов (в том числе под воздействием средств специального лечения) могут стать источником вторичных СКР, которые значительно отличаются от материнских СКР.

Резистентность стволовых клеток рака к лучевой и лекарственной терапии

Исходя из классической концепции, СКР являются предшественниками всех клеток, образующих опухоль (дифференцированное потомство). Заслуживает внимания тот факт, что СКР, как и нормальные стволовые клетки, большую часть своего существования находятся в состоянии физиологического покоя, что обуславливает природную резистентность к действию ИИ

и цитостатиков. Так как цитостатики и ИИ в большинстве случаев действуют на пролиферирующие клетки, то вполне закономерно, что физиологически неактивные СКР устойчивы к этим видам лечения. Оставшиеся после консервативной терапии СКР могут послужить причиной возникновения рецидивов и метастазов, снижая, тем самым, основные показатели эффективности лечения онкологических заболеваний — общую и безрецидивную выживаемость больных. Молекулярно-генетические основы лекарственной резистентности СКР малоизучены и являются предметом экспериментальных исследований.

В исследовании X. Li et al. (2008) у больных местно-распространенным РМЖ выявлено увеличение количества СКР (с 4,7 до 5,9 %) после неoadъювантной химиотерапии [25]. Аналогичные результаты получены у больных с хроническим миелоидным лейкозом, у которых часть опухолевых клеток проявляли резистентность к ингибиторам тирозинкиназы (иматиниб) даже при достижении полного молекулярного ответа на лечение. После прекращения лечения иматинибом рецидив опухоли наблюдался у большинства пациенток. Скорее всего, причиной возникновения рецидива опухоли стала пролиферация и дифференциация резистентных к проводимой терапии СКР, так как клетки рецидивной опухоли сохранили чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы [26, 27].

На данный момент большое значение в развитии лекарственной резистентности отводят цитозольному ферменту альдегиддегидрогеназе 1 (ALDH1), который катализирует окисление альдегидов. Повышенная активность ALDH1 выявлена в клетках РМЖ, резистентных к циклофосфамиду, по сравнению с клетками, чувствительными к этому цитостатику [14]. Роль этого фермента в возникновении устойчивости к другим цитостатикам изучается в доклинических исследованиях.

Устойчивость СКР к генотоксическому действию ИИ обусловлена следующими закономерностями: под действием ИИ в клетке увеличивается концентрация активных форм кислорода, что приводит к повреждению ДНК и гибели клетки. В СКР выявлены механизмы, которые препятствуют повреждению ДНК клетки активными формами кислорода [28].

В исследованиях *in vitro* доказано, что лекарственная резистентность опухолевой клетки может быть временной, приобретенной и обратимой [29].

Стволовые клетки рака молочной железы

Впервые стволовые клетки РМЖ были выделены в 2003 г. M. Al-Hajj et al. обнаружили в 8 из 9 случаев РМЖ человека популяцию клеток, обладающих большой туморогенностью и способных давать начало новой опухоли *in vivo*. На поверхности этих клеток выявлена высокая экспрессия эпителиального специфического

антгена (ESA⁺), маркера CD44 (CD44⁺) и отсутствие или низкая экспрессия CD24 (CD24^{-/low}). Так, опухоль развивалась у мышей после введения одноклеточной суспензии, которая содержала 200 ESA⁺/CD44⁺/CD24^{-/low} или 1000 CD44⁺/CD24^{-/low} опухолевых клеток, а при введении суспензии без предварительного фракционирования при наличии 10000 клеток РМЖ развился только у 3 (25 %) из 12 мышей. Клетки опухолей, развившихся у мышей в данном эксперименте, сохранили фенотипическую гетерогенность, которая проявлялась различной экспрессией маркеров ESA, CD44 и CD24 на поверхности сгенерированных опухолей, так как в дочерних опухолях наряду с туморогенными (материнскими) клетками ESA⁺/CD44⁺/CD24^{-/low} и/или CD44⁺/CD24^{-/low} были обнаружены нетуморогенные (дочерние) клетки ESA⁻ и/или CD44⁻ и/или CD24⁺. После определения субпопуляционного состава клеточных суспензий первичной опухоли и ксенотрансплантата (после прививания животным только ESA⁺/CD44⁺/CD24^{-/low}) методом проточной цитометрии было выявлено, что последний имеет схожий с материнской опухолью субпопуляционный состав, т.е. большая часть ксенотрансплантата представлена нетуморогенными клетками [15]. Таким образом, в данном исследовании было доказано, что ESA⁺/CD44⁺/CD24^{-/low} и CD44⁺/CD24^{-/low} популяции клеток человеческого РМЖ способны к самообновлению, самоподдержанию и образованию колоний, что, согласно концепции СКР, позволило отнести их к стволовым клеткам РМЖ. Дальнейшие клинические исследования показывают, что большое количество стволовых клеток РМЖ (CD44⁺/CD24^{-/low}) в первичной опухоли значительно уменьшает общую и безрецидивную выживаемость больных РМЖ [30].

На данный момент неоспоримым является прогностическое значение молекулярных подтипов РМЖ. Так, опухоли с люминальным фенотипом имеют более благоприятный прогноз течения по сравнению с HER-2⁺ и трижды негативным РМЖ. Изучение количества стволовых клеток в опухолях с различным молекулярным фенотипом как косвенное доказательство влияния их количества на прогноз течения стало целью работы G. Yang et al. (2012). В данной работе исследовали количество СКР в образцах ткани опухоли, полученных от 20 пациенток с различными молекулярными подтипами РМЖ, которые не получали неoadъювантную химио- и/или лучевую терапию. Образцы тканей в зависимости от молекулярного фенотипа опухоли разделили на 5 групп: 1-я группа — люминальный А тип (ER⁺ и/или PR⁺, HER-2/neu⁻), 2-я группа — люминальный В тип (ER⁺ и/или PR⁺, HER-2/neu⁺), 3-я группа — HER-2⁺ тип (ER⁻, PR⁻, HER-2/neu⁺), 4-я группа — basal-like тип (ER⁻, PR⁻, HER-2/neu⁻, CK5/CK14⁺), 5-я группа — normal-like

тип (ER–, PR–, HER-2/neu–, CK5/CK14–). Статистически значимых отличий по возрасту на момент постановки диагноза, наличию метастазов в регионарных лимфатических узлах и гистологическим характеристикам опухоли в исследуемых группах выявлено не было. В исследовании выявлено, что число СКР в опухолях с различным молекулярным фенотипом различно и составляет: $1,1 \pm 0,2$ на 1000 клеток в 1-й группе; $1,3 \pm 0,1$ на 1000 клеток во 2-й группе; $8,6 \pm 1,0$ на 1000 клеток в 3-й группе; $22,4 \pm 1,2$ на 1000 клеток в 4-й группе; $17,7 \pm 2,0$ на 1000 клеток в 5-й группе. Как видно из результатов исследования, самое высокое количество стволовых клеток РМЖ в опухолях с наиболее прогностически неблагоприятным трижды негативным молекулярным подтипом (basal-like и normal-like), что позволяет рассматривать этот показатель не только для определения прогноза течения, но и для выбора тактики лечения больных РМЖ [31].

Маркеры стволовых клеток рака молочной железы

В 2008 г. В. Morrison et al. опубликовали перечень маркеров, наличие которых на мембранах клеток РМЖ позволяет отнести их к стволовым клеткам РМЖ (таблица).

Маркеры стволовых клеток РМЖ

Маркер	Характеристика
Аденозинтрифосфат-связывающий кассетный транспортер G2 (ABC G2)	Мембраноассоциированный белок, физиологической функцией которого является препятствование проникновению ксенобиотиков в клетку. Наличие ABC G2 в клетках РМЖ обуславливает их множественную резистентность к цитостатикам, таким как митоксантрон, производные камптотецина и антрациклиновые антибиотики
CD44	Мембранный гликопротеид (рецептор гиалуроновой кислоты), участвующий в межклеточном взаимодействии, клеточной миграции и адгезии. В клетках РМЖ CD44 участвует в пролиферации, дифференцировке и миграции клеток, ангиогенезе, а также обеспечивает взаимодействие цитокинов, хемокинов и факторов роста с соответствующими рецепторами
Неприлизин (CD10, CALLA – общий антиген острого лимфобластного лейкоза)	Экспрессируется на мембранах клеток острого лимфобластного лейкоза, В-клеточных лимфом, меланомы, рака легкого и РМЖ. Функции данного маркера достоверно не установлены
Молекулы адгезии эпителиальных клеток (EpcAM, ESA, CD326)	Трансмембранный гликопротеид, который обеспечивает гомотипическую адгезию эпителиальных клеток, а также принимает участие в пролиферации, дифференциации и миграции эпителиоцитов. EpcAM оказывает негативное влияние на кадгерин-опосредованную адгезию путем уменьшения ассоциации комплекса кадгерин/катенин в цитоскелете. EpcAM экспрессируется в нормальных эпителиальных клетках в значительно меньшем количестве, чем в клетках рака
CD29 (β 1-integrin)	Мембранный рецептор, принимающий участие в клеточной адгезии и метастатическом распространении опухоли
CD133 (prominin-1)	Трансмембранный гликопротеин, который обнаружен в большинстве СКР, но функция его пока неизвестна
ALDH1	Цитозольный фермент, высокая концентрация которого в стволовых клетках РМЖ ассоциируется с резистентностью последних к цитостатикам и неблагоприятным прогнозом течения РМЖ
Рецептор 4-го типа семейства хемокинов CXС (CXCR4, фузин, CD184)	Специфический рецептор для SDF-1 (CXCL12), который принимает участие в гемопоэзе. Гиперэкспрессия CD184 обнаружена во многих злокачественных опухолях, в том числе и РМЖ, и связана с метастатическим поражением органов и тканей с высокой концентрацией CXCL12 (легкие, печень, костный мозг)

Несмотря на то что в своей работе В. Morrison et al. значительно увеличили предложенный М. Al-Hajj et al. (2003) перечень маркеров стволовых клеток РМЖ, многие исследователи для их идентификации считают достаточным наличие высокой экспрессии CD44 при одновременном низком уровне или отсутствии CD24.

Клиническое значение стволовых клеток рака молочной железы

Согласно концепции СКР, инициировать и поддерживать рост опухоли способны только СКР, поэтому сложно переоценить их клиническое значение при РМЖ. Роль стволовых клеток РМЖ в клиническом течении и исходах заболевания проанализирована в многочисленных исследованиях. Так, после проведения иммуногистохимического анализа наличия маркеров CD44 и CD24 в образцах опухоли, взятых у больных РМЖ, выявлена корреляционная связь между высоким содержанием в первичной опухоли субпопуляции клеток CD44⁺/CD24^{-/low} и наличием отдаленных метастазов РМЖ, особенно в костях [32]. В исследовании F. Yu et al. выявлено, что метастазы в плевру у больных, ранее получавших химиотерапию, содержат большое количество CD44⁺/CD24^{-/low} кле-

ток, что, скорее всего, обусловлено резистентностью стволовых клеток РМЖ к цитостатикам, которые и стали причиной метастатического поражения плевры у этих пациенток [33]. В исследовании P. Marcato et al. определено прогностическое значение концентрации фермента ALDH1 в клетках РМЖ. Высокое содержание изоформы А3 этого фермента ассоциируется с низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости больных РМЖ [34].

Несмотря на то что наличие стволовых клеток РМЖ коррелирует с неблагоприятным прогнозом течения заболевания, не стоит недооценивать роль других (не относящихся к СКР) субпопуляций клеток опухоли, метастатический потенциал которых выявлен в экспериментальных и естественных условиях. Кроме того, механизмы, которые лежат в основе терапевтической резистентности стволовых клеток РМЖ и инициации ими опухолевой прогрессии, полностью не определены, а свойства СКР во многом зависят от окружающей микросреды, и результаты, полученные на экспериментальных моделях, могут значительно отличаться от клинических.

Приведенные выше данные свидетельствуют о наличии корреляционной связи между количеством стволовых клеток РМЖ в первичной опухоли и прогнозом течения заболевания. Эта закономерность позволяет предположить, что стволовые клетки РМЖ играют ключевую роль в биологии данного заболевания, и требует разработки новых методов лечения,

направленных на девитализацию стволовых клеток РМЖ путем воздействия на мембранные маркеры и сигнальные молекулы, прерывания внутриклеточных сигнальных путей и изменения состава и функций микросреды.

Несмотря на некоторые успехи в изучении целевой терапии стволовых клеток РМЖ, достигнутые в доклинических исследованиях на животных, эффективность и безопасность этих лекарственных средств для человека требуют дальнейшего изучения. Например, противомикробный препарат салиномицин обладает цитостатическим действием на привитые грызунам стволовые клетки РМЖ человека, но его применение у других животных приводит к неблагоприятным последствиям [35]. В исследовании H. Hirsch et al. (2009) установлено, что метформин избирательно уменьшает количество CD44⁺/CD24^{-/low} клеток в мышинных ксенотрансплантатах РМЖ, а в комбинации с антрациклинами приводит к более значительной потере массы опухоли по сравнению с применением каждого из препаратов в режиме монотерапии и предотвращает развитие рецидивов [36]. Антибластомный эффект метформина обоснован возможностью препарата активировать аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу. Способностью блокировать генерированные микросредой сигналы и вызывать апоптоз стволовых клеток РМЖ в мышинных ксенотрансплантатах обладает противовоспалительное лекарственное средство антагонист рецепторов IL-8, CXCR1 – репертаксин [37].

ЛИТЕРАТУРА

1. Takahashi R.U., Takeshita F., Fujiwara T. et al. Cancer stem cells in breast cancer. *Cancers (Basel)* 2011;3(1):1311–28.
2. Battula V.K., Shi Y., Evans K.W. et al. Ganglioside GD2 identifies breast cancer stem cells and promotes tumorigenesis. *J Clin Invest* 2012;122(6):2066–78.
3. Croker A.K., Allan A.L. Cancer stem cells: implications for the progression and treatment of metastatic disease. *J Cell Mol Med* 2008;12(2):374–90.
4. Allan A.L., Vantyghem S.A., Tuck A.B., Chambers A.F. Tumor dormancy and cancer stem cells: implications for the biology and treatment of breast cancer metastasis. *Breast Dis* 2007;26:87–98.
5. Li F., Tiede B., Massague J., Kang Y. Beyond tumorigenesis: cancer stem cells in metastasis. *Cell Res* 2007;17(1):3–14.
6. Kucia M., Ratajczak M.Z. Stem cells as a two-edged sword – from regeneration to tumor formation. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 Suppl 7:5–16.
7. Seita J., Weissman I.L. Hematopoietic stem cell: self-renewal versus differentiation. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2010;2(6):640–53.
8. van der Flier L.G., Clevers H. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol* 2009;71:241–60.
9. Fuchs E., Nowak J.A. Building epithelial tissues from skin stem cells. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2008;73:333–50.
10. Clevers H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nat Med* 2011;17(3):313–9.
11. Nguyen L.V., Vanner R., Dirks P., Eaves C.J. Cancer stem cells: an evolving concept. *Nat Rev Cancer* 2012;12(2):133–43.
12. Dick J.E. Stem cell concepts renew cancer research. *Blood* 2008;112(13):4793–807.
13. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997;3(7):730–7.
14. Ginestier C., Hur M.H., Charafe-Jauffret E. et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell* 2007;1(5):555–67.
15. Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A. et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(7):3983–8.
16. Dalerba P., Dylla S.J., Park I.K. et al. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(24):10158–63.
17. O'Brien C.A., Pollett A., Gallinger S., Dick J.E. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007;445(7123):106–10.
18. Huang E.H., Hynes M.J., Zhang T. et al. Aldehyde dehydrogenase1 is a marker for normal and malignant human colonic stem cells (SC) and tracks SC overpopulation during colon tumorigenesis. *Cancer Res* 2009;69(8):3382–9.
19. Hermann P.C., Huber S.L., Herrler T. et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 2007;1(3):313–23.
20. Li C., Heidt D.G., Dalerba P. et al. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007;67(3):1030–7.
21. Schatton T., Murphy G.F., Frank N.Y. et al. Identification of cells initiating human

- melanomas. *Nature* 2008;451(7176):345–9.
22. Boiko A.D., Razorenova O.V., van de Rijn M. et al. Human melanoma-initiating cells express neural crest nerve growth factor receptor CD271. *Nature* 2010;466(7302):133–7.
23. He X.C., Zhang J., Li L. Cellular and molecular regulation of hematopoietic and intestinal stem cell behavior. *Ann NY Acad Sci* 2005;1049:28–38.
24. Park D., Sykes D.B., Scadden D.T. The hematopoietic stem cell niche. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2012;17:30–9.
25. Li X., Lewis M.T., Huang J. et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(9):672–9.
26. Goldman J.M. Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. *Semin Hematol* 2010;47(4):302–11.
27. Perrotti D., Jamieson C., Goldman J., Skorski T. Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation. *J Clin Invest* 2010;120(7):2254–64.
28. Diehn M., Cho R.W., Lobo N.A. et al. Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells. *Nature* 2009;458(7239):780–3.
29. Sharma S.V., Lee D.Y., Li B. et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell* 2010;141(1):69–80.
30. Battula V.K., Shi Y., Evans K.W. et al. Ganglioside GD2 identifies breast cancer stem cells and promotes tumorigenesis. *J Clin Invest* 2012;122(6):2066–78.
31. Yang G., Xue F., Chen X. Prognostic value of different amounts of cancer stem cells in different molecular subtypes of breast cancer. *Gland Surg* 2012;1(1):20–4.
32. Abraham B.K., Fritz P., McClellan M. et al. Prevalence of CD44+/CD24-/low cells in breast cancer may not be associated with clinical outcome but may favor distant metastasis. *Clin Cancer Res* 2005;11(3):1154–9.
33. Yu F., Yao H., Zhu P. et al. let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cell* 2007;131(6):1109–23.
34. Marcatto P., Dean C.A., Pan D. et al. Aldehyde dehydrogenase activity of breast cancer stem cells is primarily due to isoform ALDH1A3 and its expression is predictive of metastasis. *Stem Cells* 2011;29(1):32–45.
35. Gupta P.B., Onder T.T., Jiang G. et al. Identification of selective inhibitors of cancer stem cells by high-throughput screening. *Cell* 2009;138(4):645–59.
36. Hirsch H.A., Iliopoulos D., Tschlis P.N., Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res* 2009;69(19):7507–11.
37. Ginestier C., Liu S., Diebel M.E. et al. CXCR1 blockade selectively targets human breast cancer stem cells in vitro and in xenografts. *J Clin Invest* 2010;120(2):485–97.

Попытка улучшения результатов лечения рака молочной железы, осложненного распадом

Г.А. Хакимов, А.К. Мадалимов, Ш.Г. Хакимова, Х.И. Джуманиёзов

*Ташкентский городской онкологический диспансер, Узбекистан;
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан*

Контакты: Шахноз Галибовна Хакимова shahnoz_hakimova@mail.ru

Распад при местно-распространенном раке молочной железы (РМЖ) не является признаком диссеминации опухолевого процесса. При правильной выработке тактики ведения подобных пациенток можно достичь довольно хороших непосредственных и отдаленных результатов. Применение режима доксорубин + капецитабин в лечении РМЖ, осложненного распадом, обладает преимуществом перед схемой FAC без дополнительного увеличения частоты побочных эффектов и ухудшения качества жизни.

Ключевые слова: *местно-распространенный рак молочной железы, осложнение, распад*

An attempt to improve the results of treatment for breast cancer complicated by lysis

G.A. Khakimov, A.K. Madalimov, Sh.G. Khakimova, Kh.I. Dzhumaniyozov

*Tashkent City Oncology Dispensary, Uzbekistan;
Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan*

Lysis in locally advanced breast cancer (BC) is not a sign of tumor process dissemination. The correct elaboration of management tactics for such patients may achieve rather good early and late results. The doxorubicin + xeloda regimen for BC complicated by lysis has some advantage over the FAC regimen, without additionally increasing the rate of adverse reactions and worsening the quality of life.

Key words: *locally advanced breast cancer, complication, lysis*

Введение

Проблема рака молочной железы (РМЖ) является одной из значимых в онкологии. В течение последних 20 лет РМЖ занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения и второе место в структуре смертности. Ежегодно в России регистрируется более 40 000 новых случаев злокачественных новообразований молочной железы. Прирост заболеваемости РМЖ составляет 5,8 % в год [1].

Несмотря на улучшение диагностики, проведение лечебно-профилактических и образовательных мероприятий, большинство пациенток обращается к специалистам уже на поздних стадиях заболевания. По данным российской статистики, на долю III и IV стадии РМЖ приходится 39,4 % [2]. Аналогичный показатель в странах Европейского Союза и США составляет 15–20 % и вопреки значительным финансовым вливаниям не меняется в течение последних 10 лет.

Среди больных РМЖ у 15 % отмечается осложненное течение болезни в виде распада, и хотя этот вид осложнения известен онкологам давно, лечение данной группы пациенток остается проблематичным. Актуальность проблемы заключается в отсутствии каких-либо фундаментальных работ, обобщающих своеобразное течение заболевания, закономерность и последовательность развития осложнений, отсут-

ствии единой тактики ведения и лечения. Все это приводит к появлению разногласий в тех немногих публикациях, посвященных лечению пациенток с распадающимися формами РМЖ.

По мнению С.М. Портного (1997), оперативный этап лечения у больных с распадающимися формами РМЖ должен проводиться с соблюдением максимальной радикальности, несмотря на наличие распада опухоли и кровотечения [3].

С момента активного внедрения в клиническую практику цитостатиков прошло чуть более 30 лет. Первой свою эффективность показала схема CMF, которую называли схемой XX века № 1. Лечение в данном режиме получило наибольшее число женщин. Позднее были получены лучшие результаты при лечении антрациклинсодержащими схемами. А в 90-х годах прошлого века в практику вошли таксаны. Однако никто не отказывается от старых схем, они продолжают звучать в рекомендациях мировых онкологических сообществ. Современные препараты, показывая лучшую непосредственную эффективность, оказывают относительно небольшое влияние на безрецидивную и общую выживаемость [4].

Открытия в области биологии опухолевого роста привели к новому направлению в лечении РМЖ. Нашли свое применение так называемые таргетные препараты с конкретной точкой приложения (тра-

стузумаб, бевацизумаб, лапатиниб и др.). Подбор такой терапии осуществляется в зависимости от варианта опухоли. Делаются первые шаги в применении биологических характеристик злокачественного новообразования для выбора тактики лечения, в том числе для подбора цитостатиков [5].

По всему миру широко исследуются новые лекарственные средства, проводятся многоцентровые рандомизированные исследования по изучению эффективности и безопасности препаратов. Это привело к расширению спектра используемых препаратов и усложнило выбор клинициста при лечении конкретного пациента. Между тем в современных условиях медицина неотрывно связана с экономикой. Ограниченность финансовых ресурсов, невозможность угнаться за всеми нововведениями диктуют необходимость создания региональных стандартов лечения, соответствующих, с одной стороны, современным представлениям о лечении РМЖ, а с другой — экономическим возможностям региона. Помимо клинических преимуществ, организаторам здравоохранения приходится учитывать и финансовую составляющую при формировании заявок на лекарственные средства [7].

Все вышеизложенное определило, что использование современных схем терапии и разработка новых подходов к лечению этой группы больных позволит улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных данной категории.

Цель исследования — оценка эффективности различных методов лекарственной терапии и выбор оптимального подхода к лечению РМЖ, осложненного распадом.

Материалы и методы

В анализ вошли истории болезни 90 больных РМЖ, осложненным распадом с нарушением целостности кожи, находившихся на лечении в хирургическом отделении опухолей молочной железы городского онкологического диспансера г. Ташкента за период с 2006 по 2010 г. Возраст больных колебался от 41 до 73 лет (в среднем $56,3 \pm 2,83$ года). Всем больным проводился комплекс диагностических мероприятий: рентген-маммография, ультразвуковые исследования (УЗИ) молочной железы, брюшной полости, малого таза, рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях, пункция образования молочной железы и регионарных лимфатических узлов (в случае их увеличения), трепанобиопсия образования молочной железы под УЗИ-контролем до начала лечения (для иммуногистохимического исследования), в случае нарушений целостности кожи над опухолью (распада) производили биопсию опухолевой ткани с захватом здоровой, бактериологическое исследование флоры на чувствительность к антибиотикам, электрокардиографию,

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от стадии опухолевого процесса

Группа больных	T4N0M0	T4N1M0	T4N1–2M0	T4N1–3M1
1-я группа	4	8	12	6
2-я группа	3	10	12	5
3-я группа	—	3	7	20

осуществлялся осмотр гинекологом и терапевтом. Лабораторные исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови. При наличии клинических подозрений на метастатическое поражение назначались УЗИ периферических лимфатических узлов, скинтиграфия костей скелета и магнитно-резонансная томография головного мозга. Оценка первичного опухолевого процесса проводилась по международной классификации TNM (5-е издание, 1997) [8].

При изучении стадии опухолевого процесса у исследуемых пациенток T4N0M0 зарегистрирована у 7 (7,8 %) больных; T4N1M0 — у 21 (23,3 %); T4N1–2M0 и T4N1–3M1 — у 31 (34,4 %) (табл. 1).

В зависимости от тактики ведения пациентки были распределены на 3 группы.

В 1-й группе 30 (33,3 %) больным была проведена предоперационная химиотерапия по схеме капецитабин + доксорубин — 4 курса, в последующем было выполнено радикальное оперативное вмешательство и послеоперационная химиолучевая терапия. Во 2-й группе 30 (33,3 %) больным на первом этапе проводилась химиотерапия по схеме CAF — 4 курса с последующим радикальным оперативным вмешательством и химиолучевой терапией. В 3-ю группу вошли 30 (33,3 %) больных, которым на первом этапе вынужденно была проведена простая мастэктомия с последующей химиолучевой терапией.

При патогистологическом исследовании ткани первичной опухоли регионарных групп лимфатических узлов, полученной в результате трепанобиопсии, открытой биопсии операционного материала, картина была следующей: в 1-й группе у 13 (43,3 %) больных была инфильтрирующая карцинома I–II степени, у 10 (33,3 %) — II–III степени злокачественности, у 7 (23,3 %) больных — инфильтрирующая протоковая карцинома. Метастатические поражения регионарных групп лимфатических узлов были обнаружены у 26 (86,6 %) больных. Во 2-й группе у 9 (30 %) больных была инфильтрирующая карцинома I–II степени, у 11 (36,6 %) — II–III степени злокачественности, у 10 (33,3 %) больных — инфильтрирующая протоковая карцинома. Метастатические изменения регионарных групп лимфатических узлов были обнаружены у 27 (90 %) больных. В 3-й группе у 16 (53,3 %) больных

Таблица 2. Характеристика пациенток с РМЖ, осложненным распадом

Показатель	Число	%
Всего пациенток	90	100
Возраст (годы): минимальный	56,3 ± 2,83 41	—
максимальный	73	
Менопауза (естественная, медикаментозная или после овариэктомии)	62	68,9
Гормонозависимые (ER+PR+/ER+PR-/ER-PR+)	53	58,9
Трижды негативный (ER-/PR-/HER-2/neu-)	37	41,1
HER-2/neu+	7	7,8
Степень злокачественности:		
G1	7	7,8
G2	42	46,7
G3	41	45,5
Лучевая терапия	90	100
Адьювантная химиотерапия	60	66,7
Адьювантная гормонотерапия	53	58,9
Радикальное оперативное вмешательство	60	66,7
Простая мастэктомия	30	33,3

была инфильтрирующая карцинома I–II степени, у 11 (36,6 %) – II–III степени злокачественности, у 3 (10 %) – инфильтрирующая протоковая карцинома. Поражение регионарных групп лимфатических узлов отмечено у всех больных 3-й группы.

При анализе отдаленных метастазов в 3 исследуемых группах было зарегистрировано, что из 30 больных в 1-й группе у 2 (33,3 %) метастазы локализовались в легких, у 1 (17 %) – в печени, у 3 (50,0 %) – в костях скелета. Во 2-й группе из 30 больных у 1 (20 %) были отмечены метастазы в легких, у 2 (40 %) – в печени, у 2 (40 %) – в костях скелета. Отдаленные метастазы в 3-й группе были отмечены в 20 случаях, из них у 10 (50 %) – кожные метастазы в виде сателлитов, у 4 (20 %) – в яичниках, у 6 (30 %) – в костях скелета.

В менопаузе находились 62 (68,8 %) женщины, из них 56 – в естественной, а 6 – в индуцированной, т.е. после хирургической или медикаментозной кастрации.

При проведении комплексных диагностических мероприятий у анализируемых пациенток регистрировались следующие разновидности сопутствующих заболеваний: анемия I–II степени – у 69, хронический холецистит – у 23, анемия III степени – у 21, гипертоническая болезнь – у 20, варикозное расширение вен нижних конечностей – у 17, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения I–II степе-

ни – у 12, ожирение – у 8, сахарный диабет – у 7 больных, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – у 5, постинфарктный кардиосклероз – у 3.

Индивидуальный план лечения составлялся совместно с хирургом-онкологом, радиологом и онкологом-химиотерапевтом с учетом локализации, распространенности и морфологии опухоли, чувствительности к антибиотикам, а также возраста, репродуктивного, соматического и социального статуса пациентки.

Характеристика пациенток с РМЖ, осложненным распадом, представлена в табл. 2.

Контрольные осмотры и обследования проводились после каждых 2 курсов и по окончании лечения. В процессе динамического наблюдения пациентки обследовались 1 раз в 3 мес в первый год, 1 раз в 6 мес во второй и третий годы, дополнительно – при возникновении жалоб. Перед началом каждого курса химиотерапии в обязательном порядке выполнялись общий и биохимический анализы крови.

У пациенток во всех группах оценивались непосредственный клинический эффект химиотерапии, гистологический лечебный патоморфоз (при проведении неoadьювантной химиотерапии), побочные эффекты, безрецидивная выживаемость, время до прогрессиро-

вания, 2-летняя безрецидивная выживаемость, 1- и 2-летняя общая выживаемость.

При оценке морфологических изменений на фоне предоперационного лечения сопоставлялся гистологический материал, полученный при трепанобиопсии опухоли до начала лечения, и материал, полученный в ходе операции. Патоморфозом I степени считали незначительные дистрофические изменения в клетках опухоли с возможными очагами некроза. Данные изменения могут быть спонтанными и являться следствием процессов, происходящих в опухоли, необязательно вызванных действием химиопрепаратов. Ко II степени патоморфоза относили выраженные дистрофические повреждения в клетках опухоли с обширными очагами некроза. Наличием фиброза, лимфоидно-плазмноклеточной инфильтрации характеризуется III степень лечебно-патоморфоза. Опухоль сохраняется в виде единичных железистых структур с выраженной дистрофией клеток.

При анализе клинической эффективности схем лечения использованы следующие показатели: время до прогрессирования, безрецидивная и общая выживаемость.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ SPSS 13.0.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе больных, получивших 4 курса предоперационной полихимиотерапии по схеме доксорубицин + капецитабин, у 9 отмечено уменьшение опухоли до 50 %, у 19 – более 50 %, у 2 больных наблюдалась стабилизация процесса. Во 2-й группе больных, получивших 4 курса предоперационной полихимиотерапии по схеме CAF, у 7 отмечено уменьшение опухоли до 50 %, у 15 – более 50 %, у 8 больных наблюдалась стабилизация процесса.

Всем больным 1-й и 2-й групп было произведено оперативное вмешательство в объеме радикальной мастэктомии в различных модификациях. В 1-й группе ранних послеоперационных осложнений не наблюдались, а поздние зафиксированы у 2 пациенток в виде

частичного расхождения швов за счет высокого натяжения кожных лоскутов. Во 2-й группе у 4 пациенток отмечалось нагноение раны в раннем послеоперационном периоде и частичное расхождение швов. Больные 1-й и 2-й групп в послеоперационном периоде получили 4 курса адъювантной полихимиотерапии по вышеуказанным схемам, также проведена лучевая терапия по радикальной программе. В 3-й группе больным изначально была произведена операция в виде простой мастэктомии. У 9 больных отмечалось нагноение раны в раннем послеоперационном периоде и частичное расхождение швов. Всем больным из этой группы проведено 6 курсов адъювантной полихимиотерапии по схеме CMF и лучевая терапия по радикальной программе.

У всех пациенток на фоне полихимиотерапии в режимах FAC и капецитабин + доксорубицин наблюдалась алоpecia. При проведении обеих схем с одинаковой частотой отмечались общая слабость (70 и 40 % соответственно), тошнота и рвота (53,3 и 15 % соответственно), стоматит (23,3 и 6,0 % соответственно). В группе пациенток, принимающих терапию по схеме FAC, чаще встречалась диарея (10 %). Необходимо отметить, что все побочные эффекты были I–II степени (CTC-NCIC), не приводили к отказу от проводимого лечения, не требовали дополнительной госпитализации. Нейтропения I–II степени встречалась у 23,3 %, III–IV степени – у 13,3 % пациенток после схемы FAC, после схемы капецитабин + доксорубицин – 13,3 и 3 % соответственно. Флебиты подкожных вен верхних конечностей в местах введения цитостатиков встречались в обеих группах (5,2 и 3,0 % соответственно). Аллергических реакций на фоне полихимиотерапии не отмечалось. Сопоставляя побочные эффекты, можно сделать вывод об относительно удовлетворительной переносимости схемы капецитабин + доксорубицин (табл. 3).

В послеоперационном периоде в плане комплексного лечения больным проводилась адъювантная лекарственная терапия, использовались те же схемы, что и при неoadъювантной лекарственной терапии.

Таблица 3. Побочные эффекты химиотерапии

Симптомы	FAC (n = 30)		Капецитабин + доксорубицин (n = 30)	
	I–II степени	III–IV степени	I–II степени	III–IV степени
Нейтропения	7 (23,3 %)	4 (13,3 %)	4 (13,3 %)	1 (3 %)
Диарея	3 (10 %)	0	0	0
Стоматит	7 (23,3 %)	0	2 (6 %)	0
Тошнота, рвота	16 (53,3 %)	0	5 (15 %)	0
Общая слабость	21 (70 %)	0	12 (40 %)	0

У всех больных в глубокой постменопаузе в качестве адъювантного лечения применяли антиэстрогены в суточной дозе 20 мг, причем гормональную терапию у этой категории больных продолжали длительно. Менструрующие женщины получали в качестве адъювантного лечения гозерелин 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней на протяжении 2 лет (или им проводилась овариоэктомия) с последующим включением в схему терапии антиэстрогенов на протяжении 3 лет.

После окончания хирургического этапа комплексного лечения больным с местно-распространенным РМЖ проводилась стандартная дистанционная гамма-терапия. В объем облучаемых тканей включали переднюю грудную стенку на стороне операции и все зоны регионарного лимфооттока. Лечение проводили в режиме мелкого фракционирования дозы, до суммарной очаговой дозы (СОД) на грудную стенку до 44–50 Гр, а на зоны регионарного лимфооттока – 40–44 Гр.

При центральной и медиальной локализации опухоли всем больным облучали надключичную и парастернальную зоны на стороне поражения.

Воздействие на лимфатические узлы, расположенные по ходу *a. mammaria interna*, осуществлялось с одного парастернального поля 4 × 12 см электронным излучением, энергию которого подбирали в соответствии с толщиной грудной стенки (чаще 10 или 15 МэВ).

Надключичные лимфатические узлы облучали с одного надключичного поля, как правило, 8 × 10 см, при энергии пучка 22 МэВ. Облучение зон регионарного лимфооттока проводили в обычном режиме фракционирования дозы до СОД 44–50 Гр.

Анализ результатов лечения показал, что в 1-й группе 1 пациентка умерла спустя 7 мес, 2 – после 8,5 мес по окончании специальных методов лечения.

Во 2-й группе 4 больных умерли от полиорганной недостаточности, вследствие генерализации опухолевого процесса, 2 – спустя 8 мес и 2 – после 5,5 мес по окончании специальных методов лечения.

В 3-й группе 11 человек умерли от диссеминации опухолевого процесса, 8 – спустя 9 мес, 3 – спустя 11 мес по окончании лечения.

Наблюдение за больными продолжается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2010.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011; 22(3 прил. 1):54–92.
3. Портной С.М. Рак молочной железы (факторы прогноза и лечение). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997.
4. Fossati R., Confalonieri C., Torri V. et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. J Clin Oncol 1998;16(10): 3439–60.
5. Duffy M.J. Evidence for the clinical use of tumour markers. Ann Clin Biochem 2004;41(Pt 5):370–7.
6. Поддубная И.В., Османов Д.Ш., Пробатова Н.А. и др. Новые возможности в терапии зрелоклеточных неходжкинских лимфом: препарат «Мабтера» – настоящее и будущее. Совр онкол 2001;3(2):57–60.
7. Воробьев П.А. АВС-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2004;(3):3–5.
8. Классификация злокачественных опухолей по системе TNM. 5-е изд. 1997.

Отличные результаты применения торемифена и тамоксифена в качестве средств адъювантной терапии при ранних стадиях рака молочной железы

Jaime D. Lewis¹, Anees B. Chagpar², Elizabeth A. Shaughnessy¹,
Jacob Nurko³, Kelly McMasters², Michael J. Edwards¹

¹Медицинский колледж при Университете Цинциннати, штат Огайо, США;

²кафедра общей хирургии медицинской школы при Университете Луисвилла, штат Кентукки, США;

³кафедра общей хирургии медицинской школы при Университете Арканзаса, Литл-Рок, штат Арканзас, США

Контакты: Michael J. Edwards michael.edwards@uc.edu

Автор перевода: Александр Александрович Периллов

Фарестон (торемифен) и Тамоксифен (действующее вещество тамоксифен) — селективные модуляторы рецепторов эстрогенов — обладают эквивалентной терапевтической эффективностью при метастатическом раке молочной железы (РМЖ). Мы предположили, что применение торемифена в качестве средства адъювантной терапии при ранних стадиях РМЖ обеспечит эквивалентные тамоксифену показатели выживаемости, но с улучшенным профилем побочных эффектов, обеспечивая таким образом более высокую терапевтическую эффективность.

Материалы и методы. В Североамериканское исследование сравнительной эффективности Фарестона и Тамоксифена, используемых в качестве адъювантной терапии, были включены 1813 женщин в пери- или постменопаузальном периоде с инвазивным гормон-рецептор-позитивным (HR-позитивным) РМЖ. Главными критериями оценки были безрецидивная выживаемость (БРВ) и общая выживаемость (ОВ).

Результаты. Медиана длительности наблюдения составила 59 мес. Исходные (в начале исследования) характеристики 2 групп лечения были хорошо сбалансированы. Показатели 5-летней актуаральной БРВ, рассчитанные по принципу ИТТ (intent-to-treat — «было намерение лечить»), в группах тамоксифена и торемифена достоверных различий не имели: 91,2 % (стандартная ошибка (SE) среднего значения — 1,2 %) в сравнении с 91,2 % (SE — 1,1 %) соответственно. Показатели 5-летней актуаральной ОВ в группах тамоксифена и торемифена также достоверно не отличались: 92,7 % (SE — 1,1 %) в сравнении с 93,7 % (SE — 1,0 %) соответственно. Результаты статистической обработки таких параметров, как возраст пациентки, размер опухоли и степень ее злокачественности, проводимой с помощью многовариантного анализа выживаемости по Коксу, не выявили различий между больными, рандомизированно распределенными в группы тамоксифена и торемифена, в отношении показателя ОВ (отношение шансов 0,951; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,623–1,451; $p = 0,951$) и БРВ (отношение шансов 1,037; 95 % ДИ 0,721–1,491; $p = 0,846$). Нежелательные явления в обеих группах лечения были сопоставимы.

Выводы. У женщин, получавших адъювантную гормональную терапию, достигнуты отличные показатели БРВ и ОВ. Каких-либо достоверных различий между результатами лечения с назначением тамоксифена или торемифена обнаружено не было. Лечение пациенток с HR-позитивным РМЖ тамоксифеном и торемифеном является адекватным.

Ключевые слова: торемифен, тамоксифен, рак молочной железы, селективный модулятор эстрогенных рецепторов, выживаемость

Excellent outcomes with adjuvant toremifene or tamoxifen in early stage breast cancer

Jaime D. Lewis¹, Anees B. Chagpar², Elizabeth A. Shaughnessy¹, Jacob Nurko³,
Kelly McMasters², Michael J. Edwards¹

¹University of Cincinnati College of Medicine, Ohio, USA;

²Department of Surgery, University of Louisville School of Medicine, Kentucky, USA;

³Department of Surgery, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, USA

Fareston (toremifene) and tamoxifen, both selective estrogen receptor modulators, are therapeutically equivalent treatments for metastatic breast cancer. We hypothesized that toremifene as compared with tamoxifen given as adjuvant therapy for early stage breast cancer would result in equivalent survival with an improved side effect profile, therefore, providing superior therapeutic efficacy.

Subjects and methods. The North American Fareston versus Tamoxifen Adjuvant trial assigned 1813 perimenopausal or postmenopausal women with hormone receptor (HR) — positive invasive breast cancer to adjuvant treatment with either tamoxifen or toremifene. The primary outcomes evaluated were disease-free survival (DFS) and overall survival (OS).

Results. Median follow-up was 59 months. The baseline characteristics of the 2 treatment groups were well-balanced. On the basis of intent-to-treat, 5-year actuarial DFS was not significantly different between tamoxifen and toremifene (91.2 % (standard error of the mean (SE) 1.2 %) vs 91.2 % (SE 1.1 %), respectively). Similarly, 5-year actuarial OS was not significantly different between tamoxifen and toremifene (92.7 % (SE 1.1 %) vs 93.7 % (SE 1.0 %), respectively). Controlling for patient age, tumor size, and tumor grade, a Cox multivariate survival analysis found no difference between patients randomized to toremifene versus tamoxifen in terms of OS (OR 0.951; 95 % confidence interval (CI), 0.623–1.451, $p = 0.951$) or DFS (OR 1.037; 95 % CI, 0.721–1.491, $p = 0.846$). Adverse events were similar in the 2 groups.

Conclusions. Women treated with adjuvant hormonal therapy enjoyed excellent DFS and OS. No significant differences were found between treatment with either tamoxifen or toremifene. Treatment of HR-positive patients with either tamoxifen or toremifene is appropriate.

Key words: toremifene, tamoxifen, breast cancer, selective estrogen-receptor modulator, survival

Введение

Тамоксифен, одобренный для использования в фармацевтических целях в США в 1977 г., оказался значимым в лечении пациенток с гормон-рецептор-положительным (HR-положительным) раком молочной железы (РМЖ). Применение адъювантного лечения тамоксифеном в течение 5 лет продемонстрировало преимущество с точки зрения улучшения безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) [1, 2]. К сожалению, как было обнаружено, использование тамоксифена также увеличивает риск развития некоторых существенных побочных эффектов, а именно – тромбоемболических событий, изменений зрения и рака эндометрия [1, 2]. Недавно в качестве адъювантной терапии РМЖ стали доступны несколько альтернативных гормональных типов лечения.

Торемифен (Фарестон; производство Orion Corporation, Эспоо, Финляндия), как и тамоксифен, является нестероидным трифенилэтиленовым селективным модулятором рецепторов эстрогенов (SERM), который связывается с рецепторами эстрогенов (ER), оказывая либо эстрогенное, либо антиэстрогенное воздействие в зависимости от органа-мишени, дозы препарата и длительности лечения [3]. Предыдущие исследования показывают, что торемифен ингибирует пролиферацию клеток как в тканях молочной железы, так и в эндометрии [4]. Как и тамоксифен, торемифен действует как антиэстроген в ткани молочной железы, индуцируя апоптоз и препятствуя вступлению в митоз клеток в культурах РМЖ человека [5]. В отличие от тамоксифена в молекуле торемифена дополнительно есть ион хлорида в боковой цепи, благодаря чему имеет место иной метаболизм препарата и потенциально более благоприятный профиль токсичности [6].

Выводы из доклинических исследований, а также первоначальный клинический опыт вызвали озабоченность по поводу долгосрочных последствий применения SERM. В доклинических исследованиях тамоксифен оказался намного более генотоксичным и канцерогенным, чем торемифен, из-за создания аддуктов ДНК и индукции рака печени и эндометрия у крыс [6, 7]. Клинические исследования фазы II тамоксифена и торемифена у больных метастатическим РМЖ подтвердили безопасность и эффективность торемифена, но не смогли подтвердить превосходство одного из SERM [8, 9].

Исходя из этих результатов, было выдвинуто предположение, что при продолжении наблюдения у па-

циенток, получающих торемифен, по сравнению с тамоксифеном может наблюдаться эквивалентная выживаемость со значительными преимуществами в токсичности.

Таким образом, мы предположили, что торемифен может иметь более высокую терапевтическую эффективность по сравнению с тамоксифеном в качестве адъювантной терапии, проводимой при I и II стадиях РМЖ по классификации Американского объединенного онкологического комитета (AJCC) у женщин в пери- и постменопаузе.

Материалы и методы

Дизайн исследования

С июля 1998 по декабрь 2002 г. женщины с HR-положительным РМЖ были рандомизированы для приема торемифена в дозе 60 мг или тамоксифена в дозе 20 мг ежедневно в течение 5 лет в рамках адъювантного Североамериканского исследования по сравнению Фарестона и Тамоксифена (NAFTA). В это проспективное рандомизированное контролируемое исследование включили больных из 93 академических и частных центров на всей территории США. Дизайн исследования был одобрен советом по внутреннему контролю каждой участвующей организации. Каждой пациентке перед регистрацией и рандомизацией была предоставлена информация, необходимая для получения информированного согласия.

Данные, собиравшиеся во время включения в исследование, содержали демографические сведения, гистологические заключения, данные о рецепторном статусе, протоколы операций, планы лучевой и химиотерапии (если эти методы применялись). Институциональные отчеты о гистологическом исследовании получали и использовали для проверки или получения информации, недостающей в форме данных исследователя. Чтобы данные этого исследования были по возможности более применимыми для пациенток, наблюдаемых в различных клиниках, централизованный пересмотр препаратов для подтверждения результатов, полученных из отдельных гистологических заключений, не проводился. Кроме того, масштаб нашего исследования и ресурсные ограничения сделали нежелательным проведение централизованного пересмотра гистологических исследований. Катамнез собирали во время контрольных визитов каждые полгода, и он включал в себя результаты физикального обследования и ежегодных маммографических и гинекологических обследований.

Отбор больных

При разработке критериев включения было принято решение привлечь к участию в исследовании группу пациенток с показателями, часто встречаемыми в общественной практике, чтобы результаты были наиболее клинически применимыми. Таким образом, пациентки не исключались из-за преклонного возраста или сопутствующих медицинских заболеваний. К подходящим пациенткам относились женщины в пери- или постменопаузальном периоде с диагнозом HR-позитивного первичного инвазивного РМЖ I или II стадии по классификации AJCC. Должно было быть произведено радикальное оперативное вмешательство для определения стадии первичной опухоли, а для уточнения состояния подмышечных лимфатических узлов (ЛУ) — биопсия сторожевого ЛУ и/или подмышечная лимфодиссекция в течение 84 дней до начала адъювантной системной или лучевой терапии. Гормональная и лучевая терапия могли проводиться одновременно.

В период, когда было начато исследование NAFTA (в 1998 г.), стандартом медицинской помощи пациенткам в постменопаузе с ER-позитивным РМЖ была адъювантная терапия с применением исключительно тамоксифена. Таким образом, пациентки, которым требовалась цитотоксическая химиотерапия, не могли быть включены в данное исследование. В ходе настоящего исследования в стандарт медицинской помощи в дополнение к гормональной терапии для все большего числа пациенток с высоким риском была включена цитотоксическая химиотерапия. После этого изменения имело место значительное замедление включения больных в исследование, выявилась значительная тенденциозность выборки, приводившая к участию в исследовании преимущественно пациенток с лучшим прогнозом заболевания, а также пожилых пациенток с более высоким риском осложнений, вызванных химиотерапией. Признав эту ошибку, исследователи расширили критерии отбора в июне 2002 г. и включили больных, подлежащих химиотерапии. В результате небольшое число пациенток, проходящих сопутствующую химиотерапию, было привлечено в последние месяцы исследования.

Становление методики выявления сторожевого ЛУ как приемлемого способа определения состояния подмышечных ЛУ по времени пришлось на период проведения данного исследования. Было установлено, что результаты этой методики по крайней мере так же эффективны, как подмышечная лимфодиссекция [10]. Поэтому состояние подмышечных ЛУ этих пациенток определялось либо при помощи подмышечной лимфодиссекции, либо за счет биопсии сторожевого ЛУ.

Чтобы пациентка подлежала гормональной терапии, требовалось, чтобы опухоль экспрессировала ER или рецепторы прогестерона (PR). Рецепторопозитив-

ность определяли как концентрацию > 10 фмоль/мг белка цитозоля или с помощью иммуногистохимии в соответствии с институциональными стандартами. Если присутствовал хотя бы один из рецепторов, то пациентки включались в исследование, даже если статус другого рецептора был отрицательным или неизвестным. Пациентки не включались в исследование, если статус обоих рецепторов был неизвестен или если они имели предшествующий анамнез рака иного типа, чем излеченный базально-клеточный или ороговевающий рак кожи, рак шейки матки *in situ*, интрадуктальный РМЖ *in situ* (DCIS) или лобулярный РМЖ *in situ* (LCIS). Мы, однако, не собирали данные об имевшихся ранее заболеваниях DCIS или LCIS среди наших пациенток. Пациентки также не включались в исследование, если они ранее получали цитостатическую химиотерапию или гормональную терапию РМЖ или ранее возникшего типа рака.

Статистика

Первичными критериями оценки были БРВ, определяемая как период времени от регистрации до местного и/или системного рецидива, и ОВ, определяемая как время от регистрации до смерти от любой причины. Вторичной конечной точкой были различия в проявлении побочных эффектов. Данное исследование имело достаточную статистическую мощьность, чтобы определить, обеспечивает ли торемифен БРВ и ОВ, эквивалентные тамоксифену (различие $< 5\%$). Ожидаемая 5-летняя БРВ для тамоксифена варьировала от 86 до 91%. Ожидаемая 5-летняя выживаемость при использовании тамоксифена у больных из популяций, схожих с исследуемой нами группой, составляет 90%. Размер выборки был рассчитан для обнаружения различия в 5% с мощностью 90% и уровнем достоверности 5% для 2-стороннего теста.

Исходные демографические и клинические характеристики регистрировались с использованием описательной статистики. Однофакторный анализ был проведен с использованием точного критерия Фишера для дихотомических переменных, отношения правдоподобия для категориальных переменных с 3 или более категориями и U-критерия Манна–Уитни для непрерывных переменных. БРВ и ОВ сравнивались с помощью анализа вероятностной выживаемости и многомерного анализа Кокса.

Все анализы были проведены в соответствии с принципом ИТТ (intent-to-treat — «было намерение лечить»), если не указано иное, и для их проведения использовалось программное обеспечение SPSS 16.0 (Кэри, Северная Каролина).

Результаты

Больные

В исследование NAFTA включены 1813 женщин с HR-позитивным инвазивным РМЖ, рандомизиро-

Таблица 1. Характеристики пациенток на дату рандомизации в ходе исследования NAFTA

Характеристика	Препараты гормональной терапии	
	тамоксифен*	торемифен*
Общее число пациенток	907	906
Средний возраст на дату включения в исследование (стандартное отклонение), годы	68 (9,9)	67 (9,9)
Менопаузальный статус		
Перименопаузальный период	47 (5,2 %)	42 (4,6 %)
Постменопаузальный период	860 (94,8 %)	864 (95,4 %)
Расовая принадлежность пациенток		
Белые, не латиноамериканского происхождения	800	790
Латиноамериканки	11	22
Азиатки/жительницы Тихоокеанских островов	3	3
Черные	48	35
Коренные американки/коренные жительницы Аляски	3	1
Другая раса	3	5
Нет сведений	39	50

Примечание. * – отсутствие статистически достоверных различий в исходных характеристиках пациенток обеих групп лечения.

Таблица 2. Характеристики опухолей и пораженных ЛУ

Характеристика	Группа тамоксифена*	Группа торемифена*
Средний размер первичной опухоли (см)	1,3	1,2
Первичный гистологический подтип		
Инфильтративно-протоковая карцинома	728	748
Инвазивная дольковая карцинома	137	121
Другие	42	37
Степень гистологической дифференцировки		
Низкая	246	282
Промежуточная	401	381
Высокая	144	123
Не указано/нет данных	116	120
Степень ядерного полиморфизма		
Низкая	165	182
Промежуточная	322	337
Высокая	90	78

Характеристика	Группа тамоксифена*	Группа торемифена*
Не указано/нет данных	330	309
Лимфоваскулярная инвазия		
Присутствует	56	46
Отсутствует	575	568
Не указано/нет данных	276	292
Статус подмышечных ЛУ		
Среднее число удаленных ЛУ	9,1	8,8
Среднее число пораженных ЛУ	0,25	0,20
Число пораженных ЛУ		
0	816	817
1–3	81	80
4–9	6	7
≥ 10	4	2

Примечание. * – отсутствие статистически достоверных различий в исходных характеристиках пациенток обеих групп лечения.

Таблица 3. Причины окончания участия в исследовании

Причины	Группа тамоксифена	Группа торемифена
Окончание 5-летнего курса гормональной терапии и полного наблюдения	442	464
Смерть	40	34
Неполное наблюдение	378	351
Нарушение протокола/лечение не начато	47	57

ванных для адъювантной терапии тамоксифеном ($n = 907$) или торемифеном ($n = 906$). Медиана срока наблюдения составила 59 мес. Исходные характеристики обеих групп лечения были сбалансированными, хотя пациентки в группе тамоксифена были чуть старше (средний возраст 68 лет против 67 лет, $p = 0,096$), с более крупными опухолями (средний размер опухоли 1,3 см против 1,2 см, $p = 0,086$) и более высокой степенью дифференцировки (доля III степени 18,3 % против 15,7 %, $p = 0,081$) (табл. 1, 2). В наше исследование были включены только 15 больных, получавших сопутствующую химиотерапию.

Из 1813 пациенток 906 приняли участие в исследовании и прошли все 5 лет гормональной терапии и назначенного наблюдения (табл. 3). Причины, по которым пациентки не прошли исследование до конца, были равномерно распределены между группами тамоксифена и торемифена. Из-за большого числа учреждений, участвующих в данном исследовании, многие пациентки прошли неполное последующее наблюдение. Число этих пациенток было равномерно распределено между группами тамоксифена и торемифена (41,7 % против 38,7 % соответственно, $p = 0,394$). К сожалению, многочисленные попытки собрать эту информацию оказались безрезультатны.

Эффективность лечения

На основе генеральной совокупности пациенток (ITT) установлено, что 5-летняя статистическая ОВ в группах тамоксифена и торемифена существенно не отличалась (92,7 % (стандартная ошибка (SE) 1,1 %) против 93,7 % (SE 1,0 %) соответственно). Точно так же для тамоксифена и торемифена существенно не отличалась 5-летняя статистическая БРВ (91,2 % (SE 1,2 %) против 91,2 % (SE 1,1 %) соответственно). Кривые выживаемости Каплана–Мейера также показывают очень схожие результаты (рис. 1).

При использовании возраста пациенток, размера опухоли и степени ее злокачественности в качестве независимых переменных многомерный анализ выживаемости Кокса не показал никакой разницы между пациентками, рандомизированными в группу торемифена по сравнению с группой тамоксифена, с точки

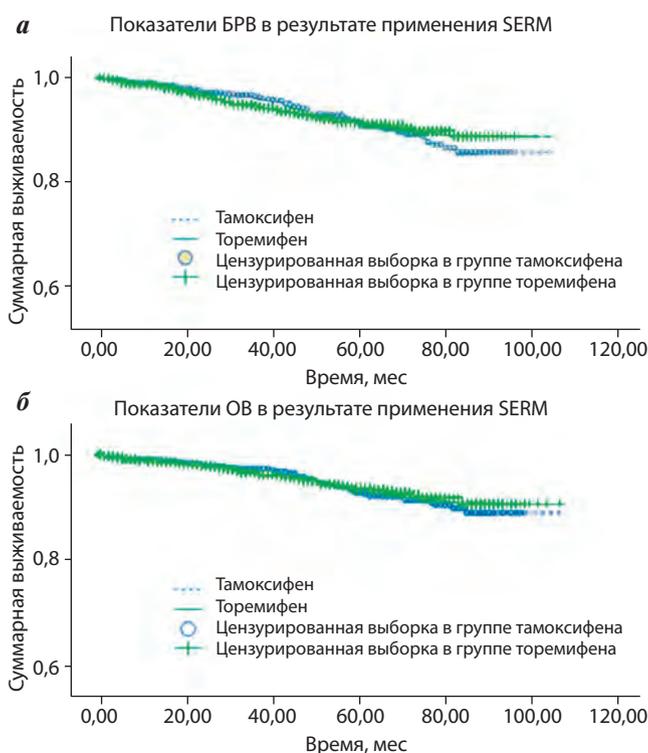


Рис. 1. Кривые БРВ (а) и ОВ (б) (по Каплану–Мейеру), построенные по обобщенным показателям всех пациенток (анализ по принципу ИТТ), рандомизированных в группу с назначением тамоксифена или в группу с назначением торемифена в ходе Североамериканского исследования сравнительной эффективности Фарестона и Тамоксифена, используемых в качестве средств адъювантной терапии. Медиана наблюдения составила 59 мес

зрения ОВ (отношение шансов (OR) 0,951; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,623–1,451; $p = 0,951$) или БРВ (OR 1,037; 95 % ДИ 0,721–1,491; $p = 0,846$). Без учета пациенток, протокол которых был нарушен или которые так и не начали принимать исследуемый препарат, выживаемость снова была схожей между группами тамоксифена и торемифена (5-летняя статистическая ОВ 92,8 % (SE 1,1 %) против 93,8 % (SE 1,0 %) соответственно; 5-летняя статистическая БРВ 91,3 % (SE 1,1 %) против 91,3 % (SE 1,1 %) соответственно). Модель пропорциональных рисков Кокса для ОВ ($p = 0,951$) и БРВ ($p = 0,843$) не продемонстрировала значимого различия между двумя группами лечения в анализе соответствия с протоколом.

Рецидивы и летальный исход

Из пациенток, принимавших участие в исследовании, у 48 (2,6 %) женщин произошел рецидив РМЖ в течение среднего периода наблюдения 59 мес. Из этих пациенток у 22 (2,4 %), принимавших тамоксифен, и у 26 (2,9 %), принимавших торемифен, наблюдался местный, региональный, системный или множественный рецидив (табл. 4). Не было обнаружено статистически значимых различий рецидива в анатомическом аспекте между 2 группами. Умерли в течение периода исследования 74 (4,1 %) женщины,

Таблица 4. Распределение рецидивов по локализации

Вид рецидива	Группа тамоксифена*	Группа торемифена*
Локальный рецидив	22	26
Локально, в молочной железе	3	9
Грудная стенка	5	3
Подмышечная область	1	0
Надключичная область	1	1
Отдаленные метастазы		
Кости	6	13
Печень	8	5
Легкие	4	3
Головной мозг	2	1
ЛУ	1	0
Другое	2	1
Нет сведений	0	2

Примечание. * – различия статистически недостоверны.

из них 40 (4,4 %) входили в группу тамоксифена и 34 (3,8 %) – в группу торемифена (см. табл. 3). Из числа женщин, умерших в течение периода исследования, 21 (28 %) летальный исход был связан с РМЖ, 11 (28 %) женщин входили в группу тамоксифена и 10 (29 %) – в группу торемифена.

Побочные эффекты

Наше исследование выявило тенденцию к схожим темпам развития тромбоэмболических, гинекологических и офтальмологических побочных эффектов у женщин, проходивших лечение тамоксифеном или торемифеном (табл. 5). Хотя значительно большее число пациенток испытывало лихорадку и/или озноб в группе тамоксифена по сравнению с группой торемифена (44 против 25 соответственно, $p = 0,03$). Не было значительного различия в числе женщин, страдавших от ночной потливости, среди тех, кто принимал тамоксифен, в сравнении с торемифеном (143 против 165 соответственно, $p = 0,08$). Лихорадка и озноб были единственными побочными эффектами, при сравнении которых было выявлено статистически значимое различие между 2 группами пациенток.

Обсуждение

Это многоцентровое исследование было разработано для сравнения эффективности адъювантной терапии с назначением тамоксифена (20 мг) и торемифена (60 мг) в течение 5 лет женщинам, находящимся

Таблица 5. Распространенность тромбоэмболических, гинекологических и офтальмологических нежелательных явлений

Нежелательные явления	Тамоксифен*	Торемифен*
Общие		
Слабость	134	134
Снижение массы тела	104	90
Лихорадка/озноб	44**	25**
Ночная потливость	143	165
Тромбоэмболические		
Тромбофлебит	9	8
Острое нарушение мозгового кровообращения	9	14
Эмболия легочной артерии	7	8
Тромбоз глубоких вен	18	13
Применение антикоагулянтов	20	20
Другое	39	26
Гинекологические		
Рак эндометрия	2	1
Вагинальные кровотечения/«мажущие» кровянистые выделения	97	69
Полипы матки	19	20
Миома матки	11	11
Киста матки	4	6
«Приливы»	364	374
Гистерэктомия	76	93
Сухость слизистой оболочки влагалища	91	84
Другие	154	128
Офтальмологические		
Катаракта	93	72
Хирургическое вмешательство по поводу катаракты	64	56
Кератопатия роговицы	1	2
Глаукома	10	22
Ретинопатия	5	7
Другие	92	90

Примечание. * – отсутствие статистически достоверных различий в исходных характеристиках пациенток обеих групп лечения (если не указано иное); ** – $p = 0,029$.

в перименопаузальном и постменопаузальном периодах, с ранними стадиями HR-позитивного РМЖ, экспрессирующего ER или PR. Это единственное в Северной Америке крупномасштабное исследование по сравнению результатов применения этих SERM при лечении пациенток с ранними стадиями РМЖ. Первичными показателями эффективности лечения, оцениваемыми в течение 5 лет, являлись БРВ и ОВ. Профили токсичности были оценены как вторичные показатели.

Хотя применение тамоксифена характеризуется существенной частотой ответа на терапию у женщин с гормонально-зависимым РМЖ, препарат обладает рядом побочных эффектов. Результаты доклинических и ранее проведенных клинических исследований свидетельствуют о том, что применение торемифена — хлорзамещенного производного тамоксифена — может вызывать значительно меньше побочных эффектов при сохранении терапевтических преимуществ тамоксифена [6, 11].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что при лечении пациенток с ранними стадиями HR-позитивного РМЖ с применением тамоксифена и торемифена между этими 2 препаратами не наблюдалось различий в показателях терапевтической эффективности. В процессе наблюдения с медианой длительности, составляющей 59 мес, не было обнаружено различий в показателях БРВ, ОВ или частоты возникновения рецидивов между 2 группами пациенток, включенных в исследование NAFTA.

При анализе особенностей возникновения рецидивов заболевания мы отметили большее число локальных рецидивов, а также отдаленных метастазов в кости у женщин, принимавших торемифен (см. табл. 4). Однако эти результаты не являлись статистически достоверными. Аналогичным образом финская группа ученых провела исследование по сравнению безопасности и эффективности тамоксифена в дозе 20 мг/день и торемифена в дозе 40 мг/день, принимаемых в течение 3 лет пациентками, находящимися в постменопаузальном периоде, с РМЖ и позитивными подмышечными ЛУ. В ходе этого исследования не было обнаружено никаких различий в количественных показателях локорегионарных, отдаленных или тотальных рецидивов [12]. Многие очаги отдаленных рецидивов не подлежали определению [12]. У женщин, включенных в исследования 12-93 и 14-93, проводимые Международной группой по исследованию РМЖ (IBCSG), в ходе которых сравнивали результаты применения торемифена в дозе 60 мг/день и тамоксифена в дозе 20 мг/день, принимаемых пациентками в возрасте ≤ 70 лет, находящимися в перименопаузальном и постменопаузальном периодах, с РМЖ и с позитивными подмышечными ЛУ, были получены сопоставимые результаты БРВ [13].

Статистический анализ показателей сравнения количества опухолевых очагов, не отвечающих на терапию, по результатам этих исследований не проводили [13].

Мы должны учитывать сведения о том, что значительная часть пациенток, включенных в исследование, не закончили терапию и наблюдение. Мы считаем, что это произошло из-за чересчур обширной сети центров, в которых происходило включение пациенток в исследование, поскольку в дальнейшем ряд этих центров не смог обеспечить должным образом проведение наблюдения. Судя по всему, мы совершили тактическую ошибку, попытавшись включить пациенток в исследование через многочисленные исследовательские центры, поскольку некоторые из них не располагали квалифицированным персоналом, подготовленным к проведению клинических исследований и способным грамотно осуществлять сбор и пересылку данных. Эти факторы могли внести определенную ошибку в результаты нашего исследования. Следует отметить, что у пациенток, полностью прошедших исследование и наблюдение, отмечены более высокие результаты. Очевидно, что данные результаты были достигнуты благодаря высокому уровню комплаентности этих пациенток и неусыпным заботам медицинских специалистов, о чем свидетельствует тот факт, что эти пациентки полностью прошли многолетнее исследование. Не исключено, однако, что у тех пациенток, которые не прошли наблюдение полностью, возникали достаточно серьезные побочные эффекты, связанные с применением исследуемого препарата, и поэтому они решили досрочно прервать свое участие или вернуться к нему позднее. Кроме того, мы должны учитывать возможное влияние обширной популяции пациенток, не прошедших наблюдение полностью, на достоверность результатов оценки различий в соответствующих группах лечения. Несомненно, это повлияло на статистическую мощность исследования. Однако нам немало помог тот факт, что у пациенток, досрочно прервавших свое участие в исследовании, в обеих группах регистрировались сопоставимые показатели. В связи с этим мы провели анализ с использованием метода формирования выборочной совокупности, который помог исправить эти пробелы. Кроме того, наши результаты согласуются с результатами предыдущих исследований, в ходе которых проводилась оценка эффективности и безопасности торемифена и тамоксифена, назначаемых в качестве средств адьювантной терапии пациенткам с распространенным и местнораспространенным РМЖ. D.F. Hayes et al., сравнивая результаты применения тамоксифена в дозе 20 мг/день и торемифена в дозах 60 и 200 мг/день у пациенток с метастатическим РМЖ с HR-позитивным или HR-неизвестным статусом опухоли, обнаружили, что у больных, принимавших эти SERM, среднее зна-

чение ОВ составляло 31,2; 37,6 и 29,7 мес соответственно [8]. Эти различия не были статистически достоверными. Нордическая фаза III исследования включала рандомизированно распределенных пациенток, находящихся в постменопаузальном периоде, с РМЖ и ER-позитивным или ER-неизвестным статусом опухоли, которые принимали либо тамоксифен (в дозе 40 мг/день), либо торемифен (в дозе 60 мг/день). В ходе нордического исследования медиана времени ОВ у пациенток, принимавших торемифен, составила 33,0 мес, а у пациенток, принимавших тамоксифен, – 38,7 мес ($p = 0,65$) [14]. A. Milla-Santos et al. сравнивали результаты применения тамоксифена в дозе 40 мг/день и торемифена в дозе 60 мг/день у пациенток, находящихся в постменопаузальном периоде, с распространенным ER-позитивным РМЖ. Медиана выживаемости составила 15,4 мес у тех пациенток, которые принимали торемифен, и 12,3 мес у тех, кто принимал тамоксифен ($p = 0,20$) [15].

Ранее также были проведены 2 исследования в целях оценки эффективности тамоксифена и торемифена, применяемых в качестве средств адъювантной терапии у пациенток с РМЖ и с позитивными подмышечными ЛУ. Ученые из финской группы исследователей РМЖ обнаружили, что средние значения продолжительности интервала времени до рецидива заболевания (23,5 и 21,6 мес соответственно; $p = 0,38$) и 5-летняя ОВ (65,6 и 70,3 % соответственно; $p = 0,15$) были сопоставимыми в обеих группах [12]. Результаты исследований 12-93 и 14-93, проведенных IBCSG, продемонстрировали показатели 5-летней БРВ, составляющие 76 и 76 % соответственно ($p = 0,42$) и 5-летней ОВ, составляющие 90 и 86 % соответственно ($p = 0,73$) в ER-позитивной когорте пациенток [13]. Наиболее впечатляющим открытием нашего исследования были прекрасные результаты этих пациенток, о чем свидетельствует низкая частота рецидивов и летальных исходов. Чтобы проанализировать их в перспективе, мы сравнили наши результаты с результатами, полученными EBCTCG. Эта группа провела метаанализ 37000 пациенток с ранними стадиями РМЖ, которые были включены в 55 рандомизированных исследований, проведенных до 1990 г. В ходе этих исследований проводилось сравнение тамоксифена и других препаратов (табл. 6) [16]. Когорта пациенток из этого исследования, которая сравнивалась с пациентками, принимавшими участие в нашем исследовании, включает 3738 женщин с РМЖ и ER-позитивным или ER-неизвестным гормональным статусом опухоли, принимавших тамоксифен в среднем в течение 5 лет [16]. Показатель БРВ в ходе исследований РМЖ был неизменно короче показателя ОВ.

Когда ОВ короче БРВ, это означает, что летальные случаи возникают по причинам, отличным от РМЖ. В исследовании NAFTA БРВ и ОВ были практически

Таблица 6. Сравнение характеристик пациенток, включенных в исследование NAFTA и в обзорное исследование Объединенной группы ученых ранних стадий РМЖ (EBCTCG)

Показатели	Исследование NAFTA	Исследование EBCTCG
	тамоксифен и торемифен	тамоксифен в течение 5 лет
Число больных	1813	3738
Средний возраст (лет)	68	1
HR-позитивная форма РМЖ	2	3
Негативные ЛУ		
Число больных (%)	1636 (90 %)	2611 (70 %)
5-летняя БРВ	92,5 %	87,4 %
5-летняя ОВ	94 %	91,8 %
Позитивные ЛУ		
Число больных (%)	178 (10 %)	1127 (30 %)
5-летняя БРВ	80,3 %	75,6 %
5-летняя ОВ	81,4 %	80,1 %

Примечание. Исследование NAFTA: показатель среднего возраста в этой группе остался невыясненным. Возрастные показатели пациенток в этой группе были распределены следующим образом: < 50 лет – 18%; от 50 до 59 лет – 34%; от 60 до 69 лет – 43% и ≥ 70 лет – 5%; у всех пациенток в этой группе был диагностирован РМЖ с ER-позитивными и/или PR-позитивными опухолями; по оценкам, у 94% из числа этих пациенток, был диагностирован РМЖ с ER-позитивными опухолями.

эквивалентными, это вызвало предположение, что многие случаи летального исхода могли быть связаны не с раком, а с другими заболеваниями, что и было подтверждено данными исследования, показывающими, что только 28 % всех случаев летального исхода произошли из-за РМЖ. Это реалистичный результат, связанный с преклонным возрастом многих пациенток, принимавших участие в нашем исследовании. Схожие результаты также наблюдались в исследовании EBCTCG, когда результаты лечения были стратифицированы в соответствии с возрастом больных. Среди пациенток моложе 60 лет случаи рецидива как первого события происходили чаще, чем летальный исход по какой-либо причине. С увеличением возраста пациенток случаи летального исхода по каким-либо причинам возникали чаще, чем рецидив как первое событие. Рецидив как первое событие и случаи летального исхода по какой-либо причине у пациенток в возрасте 60–69 лет составляли 21,4 % и 23,5 % соответственно, а у пациенток в возрасте 70 лет и старше – 25,8 % и 45,7 % соответственно [16]. Таким образом, и в исследовании EBCTCG, и в испытании NAFTA смерть пациенток старшего возраста (особенно в возрасте 70 лет

и старше) часто была вызвана причинами, не связанными с РМЖ, в результате чего смертность была непропорциональной по сравнению с рецидивами.

Одним из факторов, способствовавших впечатляющим показателям выживаемости, полученным в нашем исследовании, по сравнению с результатами исследования EBCSG был статус ЛУ. Девяносто процентов пациенток, привлеченных к исследованию NAFTA, и 70 % тех, кто принимал участие в исследовании EBCSG, имели отрицательный статус подмышечных ЛУ. Кроме того, биопсия сторожевого ЛУ для оценки состояния подмышечных ЛУ возникла в годы, когда проводился набор пациенток для проведения испытания NAFTA. Благодаря тщательности, с которой осматриваются сторожевые ЛУ, есть гораздо больше шансов выявить в них микрометастазы [17]. Пациентки, у которых были обнаружены положительные ЛУ с помощью биопсии сторожевых ЛУ, а методом подмышечной лимфодиссекции мог быть установлен негативный статус ЛУ, классифицируются на более высоком уровне. Такие пациентки, более вероятно, пройдут курс химиотерапии, что лишает их возможности принять участие в испытании NAFTA и создает смещение отбора. Кроме того, путем выявления пациенток с микрометастазами в подмышечных ЛУ (в частности тех, чье состояние по подмышечной лимфодиссекции скорее всего было бы классифицировано как отрицательные ЛУ) прогнозы больных, статус которых был определен как негативные или позитивные ЛУ, улучшились. Исключение пациенток с микрометастазами, обнаруженными с помощью биопсии сторожевых ЛУ, улучшило прогноз популяции пациенток с негативными ЛУ.

Кроме того, у пациенток, у которых были выявлены позитивные ЛУ с помощью биопсии сторожевых ЛУ, была обнаружена меньшая опухолевая масса подмышечных ЛУ, чем та, которая, вероятно, будет выявлена после подмышечной лимфодиссекции, и, следовательно, у группы пациенток с позитивными ЛУ

прогноз лучше. Это явление чаще называют феноменом Уилла Роджерса.

Дальнейшее смещение отбора было вызвано первоначальным включением в исследование только тех пациенток, которым была показана только гормональная терапия, что, скорее всего, улучшило общие результаты лечения у больных, включенных в исследование NAFTA. Расширение показаний к проведению химиотерапии в качестве адъювантной терапии у группы пациенток с HR-позитивным раком в постменопаузе произошло в период включения больных в исследование NAFTA (1998–2002). Некоторые из пациенток, которые соответствовали критериям исследования и в начальный период должны были быть включены в него, начали получать химиотерапию, что вызвало смещение в сторону более пожилых пациенток с потенциально лучшим прогнозом, чем у тех, кого включали в предыдущие исследования. Наконец, на основании экспертного мнения считалось, что включенные в исследование пациентки имели лучший прогноз, так что даже получение дополнительного выигрыша от химиотерапии представляется маловероятным.

Результатом влияния этих факторов стало включение в NAFTA пациенток, подавляющее большинство которых были в постменопаузе и не имели поражения подмышечных ЛУ (что все чаще выявляется за счет биопсии сторожевых ЛУ), и соответственно, имели значительно лучший прогноз, чем ожидалось в 1996 г., когда проведение исследования было впервые предложено. Соответственно, у этих пациенток независимо от методики лечения возникало меньше рецидивов, было меньше летальных исходов и, как следствие, лучшие исходы.

В нашем исследовании не было никаких различий между 2 группами в зарегистрированной частоте возникновения серьезных тромбоземболических осложнений. Предыдущие исследования показывают сходные результаты (табл. 7). Хотя есть некоторые

Таблица 7. Сравнение частоты возникновения тромбоземболических осложнений в ходе проведения различных исследований

Исследование	Тромбоз глубоких вен*		Эмболия легочной артерии*		Острое нарушение мозгового кровообращения*	
	группа торемифена	группа тамоксифена	группа торемифена	группа тамоксифена	группа торемифена	группа тамоксифена
Исследование NAFTA	2,0 %	1,4 %	0,8 %	0,9 %	1,5 %	1,0 %
Финская группа исследователей РМЖ [14]	2,5 %	1,7 %	0,7 %	0,7 %	2,7 %	1,1 %
Международная группа исследователей РМЖ (исследования 12-93 и 14-93) [15]	0,8 %	0,4 %	0,6 %	0,2 %	0,6 %	0,4 %
Исследование Harveу и Найра [27]	1,9 %	1,1 %	0,8 %**	0,4 %**	1,0 %**	0,2 %

Примечание. * — отсутствие статистически достоверных различий между результатами (если не указано иное); ** — различия в частоте возникновения тромбоземболических осложнений между этими группами достигали уровня статистической достоверности ($p < 0,01$).

расхождения в частоте возникновения токсичности между этими исследованиями, это, вероятно, проистекает из различий в том, как эти случаи определялись, трактовались и регистрировались. Например, в некоторых из этих исследований регистрировались данные по всем случаям, тогда как в других анализировались только тяжелые случаи или интоксикации III или IV степени. Проведя анализ и исходя из контекста нашего собственного клинического исследования, авторы настоящей статьи делают вывод о том, что эти данные указывают на одинаковую частоту возникновения тромбоэмболических осложнений среди пациенток, принимавших тамоксифен или торемифен.

В нашем испытании не было обнаружено различий между группами, получавшими торемифен или тамоксифен, в частоте возникновения рака эндометрия. В Финской группе по исследованию РМЖ не было зарегистрировано существенных различий в частоте возникновения вторичного рака, включая рак эндометрия, выявленный у 2 пациенток в группе тамоксифена и не возникший в группе торемифена [12]. В исследовании IBCSG с медианой срока наблюдения 5,5 года было выявлено 8 случаев рака эндометрия: 6 в группе торемифена и 2 в группе тамоксифена [13]. В общем эти исследования не предполагают различий между 2 SERM в частоте возникновения рака эндометрия как очевидно нечасто происходящего события в первой декаде наблюдения.

Применение тамоксифена изредка связывали с нарушением зрения и изменением сетчатки глаза [18]. Частота ретинопатии и катаракты, а также необходимости хирургического вмешательства при катаракте была схожей у пациенток, принимавших тамоксифен и торемифен (см. табл. 5). Возможность развития этих побочных явлений у пациенток, принимающих какой-либо из данных SERM, необходимо контролировать.

Вазомоторные симптомы относятся к числу наиболее часто встречающихся побочных эффектов у пациенток, принимающих SERM, и также часто встречались в нашем исследовании [8, 12, 14, 15, 19]. Повышение температуры тела и ознобы наблюдались у большинства больных, рандомизированных в группу тамоксифена, по сравнению с группой торемифена (44 против 25 соответственно; $p = 0,03$). Необъяснимым образом ночная потливость чаще наблюдалась у пациенток, принимавших торемифен, по сравнению с пациентками, принимавшими тамоксифен (165 против 143 соответственно; $p = 0,08$). Такая явная разница может проистекать из субъективности воспоминаний пациенток о симптомах, имевшихся за несколько месяцев до каждого посещения клиники.

Мы допустили бы небрежность, если бы не обсудили роль данных SERM в нынешнюю эру ингибиторов ароматазы. К сожалению, данное исследование по времени превосходит широко распространенное ис-

пользование ингибиторов ароматазы, и у нас нет данных для сопоставления 3 данных видов гормональной терапии. Однако недавние исследования показали, что ингибиторы ароматазы в сравнении с тамоксифеном увеличивают БРВ пациенток с HR-позитивным РМЖ, однако в обеих группах ОВ была одинаковой [20, 21]. И хотя роль SERM в лечении РМЖ за последние годы снизилась, модуляторы продолжают сохранять свою клиническую эффективность, в особенности среди пациенток с непереносимостью или противопоказаниями к приему ингибиторов ароматазы.

Хотя в лечении РМЖ торемифен применялся ограниченно, особенно из-за широкого применения ингибиторов ароматазы, тамоксифен остается единственным гормональным препаратом, применимым для пациенток в перименопаузе с HR-позитивным заболеванием. Данные недавних исследований показывают, что у пациенток с определенным полиморфизмом гена *P450 CYP2D6* или тех, кто принимает препараты, способные ингибировать этот ген, может наблюдаться пониженный метаболизм тамоксифена до его более мощных метаболитов [22, 23]. Соответственно, у этих пациенток могут быть худшие результаты [24]. Хотя метаболиты торемифена известны, у нас нет данных касательно каких-либо специальных ферментов, вовлеченных в его метаболизм, кроме *P450 CYP3A4* [25, 26]. Хотя вполне возможно, что *P450 CYP2D6* также участвует в метаболизме торемифена до его наиболее активных метаболитов, это достойный внимания момент. Если метаболизм действительно идет по иному пути, то торемифен может стать приемлемой альтернативой для пациенток с генетическим полиморфизмом, снижающим их способность метаболизировать тамоксифен, а также для тех, кто не может найти альтернативный способ лечения, который не интерферировал бы с метаболизмом тамоксифена.

В заключение отметим, что наше исследование представляет дополнительные доказательства того, что торемифен является безопасной и эффективной альтернативой тамоксифену при адъювантном лечении HR-позитивного РМЖ у пациенток в перименопаузе и постменопаузе. Тамоксифен и торемифен показали одинаково хороший результат, и можно продолжать применять их в качестве адъювантной терапии, особенно в лечении пожилых пациенток с HR-позитивным РМЖ на ранней стадии. Кроме того, из-за легкого различия профилей побочных эффектов данных SERM можно ставить вопрос о применении альтернативного препарата, если острота побочных эффектов делает необходимым изменение терапии.

Данное исследование проводилось на средства гранта, предоставленного компанией Orion Corporation Orion Pharma (Орион Корпорейшн Орион Фарма).

ЛИТЕРАТУРА

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687–717.
2. Osborne C.K. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339(22):1609–18.
3. Kallio S., Kangas L., Blanco G. et al. A new triphenylethylene compound, Fc-1157a. I. Hormonal effects. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;17(2):103–8.
4. Gershanovich M., Garin A., Baltina D. et al. A phase III comparison of two toremifene doses to tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Eastern European Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1997;45(3):251–62.
5. Warri A.M., Huovinen R.L., Laine A.M. et al. Apoptosis in toremifene-induced growth inhibition of human breast cancer cells in vivo and in vitro. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(17):1412–8.
6. Hirsimäki P., Aaltonen A., Mäntylä E. et al. Toxicity of antiestrogens. *Breast J* 2002;8(2):92–6.
7. White I.N. The tamoxifen dilemma. *Carcinogenesis* 1999;20(7):1153–60.
8. Hayes D.F., Van Zyl J.A., Hacking A. et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(10):2556–66.
9. Valavaara R. Phase II trials with toremifene in advanced breast cancer: a review. *Breast Cancer Res Treat* 1990;16 Suppl:S31–5.
10. Krag D., Weaver D., Ashikaga T. et al. The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339(14):941–6.
11. Kangas L., Nieminen A.L., Blanco G. et al. A new triphenylethylene compound, Fc-1157a. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;17(2):109–13.
12. Holli K., Valavaara R., Blanco G. et al. Safety and efficacy of a randomized trial comparing adjuvant toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with node-positive breast cancer. Finnish Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2000;18(20):3487–94.
13. International Breast Cancer Study Group; Pagani O., Gelber S., Price K. Toremifene and tamoxifen are equally effective for early-stage breast cancer: First Results of International Breast Cancer Study Group Trials 12-93 and 14-93. *Ann Oncol* 2004;15(12):1749–59.
14. Pyrhonen S., Valavaara R., Modig H. et al. Comparison of toremifene and tamoxifen in post-menopausal patients with advanced breast cancer: a randomized double-blind, the 'nordic' phase III study. *Br J Cancer* 1997;76(2):270–7.
15. Milla-Santos A., Milla L., Rallo L., Solano V. Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormonodependant advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65(2):119–24.
16. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351(9114):1451–67.
17. Jatoi I., Hilsenbeck S.G., Clark G.M., Osborne C.K. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2334–40.
18. Nayfield S.G., Gorin M.B. Tamoxifen-associated eye disease. A review. *J Clin Oncol* 1996;14(3):1018–26.
19. Holli K.; Finnish Breast Cancer Group. Tamoxifen versus toremifene in the adjuvant treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38 Suppl 6:S37–8.
20. Carpenter R. Choosing early adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer: Aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(7):746–55.
21. Perez E. Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18 Suppl 8:viii26–35.
22. Desta Z., Ward B.A., Soukhova N.V., Flockhart D.A. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;310(3):1062–75.
23. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* 2005;5(1):6–13.
24. Goetz M.P., Knox S.K., Suman V.J. et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101(1):113–21.
25. Berthou F., Dreano Y., Belloc C. et al. Involvement of cytochrome P450 3A enzyme family in the major metabolic pathways of toremifene in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 1994;47(10):1883–95.
26. Taras T.L., Wurz G.T., Linares G.R., DeGregorio M.W. Clinical pharmacokinetics of toremifene. *Clin Pharmacokinet* 2000;39(5):327–34.

Комплексная лучевая диагностика рака молочной железы у женщин после увеличивающей маммопластики силиконовыми гелевыми имплантатами

Т.А. Шумакова, В.Е. Савелло

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Контакты: Татьяна Анатольевна Шумакова tshumakova@rambler.ru

Одной из ведущих проблем маммологии является ранняя диагностика рака молочной железы (РМЖ). Целью работы было изучение возможностей комплекса лучевых методов исследования в диагностике РМЖ у женщин после аугментационной маммопластики силиконовыми гелевыми имплантатами. По результатам комплексного клинико-лучевого обследования 630 женщин в возрасте от 18 до 72 лет (средний возраст составил $35 \pm 0,43$ года) с 1260 имплантатами РМЖ был выявлен у 7 (1,1 %) пациенток. Гистологически диагностирован инвазивный протоковый рак с местно-инфильтрирующим типом роста опухолевого узла. Чувствительность и специфичность методов лучевой диагностики в выявлении РМЖ у женщин после эндопротезирования составили: рентгеновская маммография – 28,6 % и 66,1 %, ультразвуковое исследование – 71,4 % и 85,7 %, магнитно-резонансная томография – 85,7 % и 98,2 % соответственно. Таким образом, комплексное применение лучевых методов исследования повышает уровень диагностики РМЖ у пациенток после аугментационной маммопластики силиконовыми гелевыми имплантатами, что позволяет выбрать адекватный метод лечения.

Ключевые слова: силиконовые имплантаты молочных желез, рак молочной железы, маммография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография

Complex radiological diagnosis of a breast cancer at women after augmentation mammoplasty of silicone gel implants

T.A. Shumakova, V.Ye. Savello

Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia

One of leading problems of mammology is early diagnostics of a breast cancer. The work purpose studying of opportunities of a complex of radiological research techniques in diagnostics of a breast cancer at women after augmentation mammoplasty silicone gel implants. By results of complex kliniko-radiological examination of 630 women aged from 18 till 72 years (middle age made 35 ± 0.43 years) with 1260 implants the breast cancer was revealed at 7 (1.1 %) patients. The invasive pro-current cancer with local widespread type of body height of tumoral knot is histologically diagnosed. Sensitivity and specificity of methods of radiodiagnosis in identification of a cancer of mammary glands at women after endoprosthesis replacement made mammography – 28.6 % and 66.1 %, ultrasonography – 71.4 % and 85.7 %, magnetic resonance imaging – 85.7 % and 98.2 %, respectively. Thus, complex application of radiology research techniques raises level of diagnostics of breast cancer at patients after augmentation mammoplasty silicone gel implants that allows to choose an adequate method of treatment.

Key words: breast silicone implants, breast cancer, mammography, ultrasonography, magnetic resonance imaging

Введение

Одной из ведущих проблем маммологии является ранняя диагностика рака молочной железы (РМЖ), а также оценка распространенности опухолевого поражения молочных желез [1–3]. В России РМЖ занимает первое место по показателю заболеваемости (46,3 тыс.) и смертности (22,7 тыс.) на 100 тыс. человек среди злокачественных новообразований у женщин [4]. По данным Всемирной организации здравоохранения, число ежегодно выявляемых новых случаев РМЖ в разных странах мира превышает 1 млн, и при этом прогнозируется дальнейший рост числа заболеваний до 1,35 млн [5, 6].

В настоящее время наиболее распространенным и безопасным видом увеличивающей (аугментационной) маммопластики является эндопротезирование

молочных желез силиконовыми гелевыми имплантатами [7, 8]. Ежегодно в странах Европы и США регистрируется около 2 млн женщин, которым выполнено эндопротезирование молочных желез, и количество их неуклонно растет [9, 10].

Исследования влияния силиконовых протезов для аугментационной маммопластики на окружающие ткани молочной железы были направлены на выявление их канцерогенных свойств. При этом отсутствие канцерогенного действия силикона было доказано уже в 1960 г., когда были опубликованы результаты исследований на экспериментальных животных, преимущественно грызунах [11].

D.M. Deapen et al. в 1986 г. начали большое ретроспективное исследование, которое закончили в 1992 г.

[12]. Было обследовано 3111 женщин после эндопротезирования молочных желез. Средний срок наблюдения составил 10,6 года. РМЖ развился в разные сроки у 9 женщин (ожидаемое число (среднее популяционное) составило 15,7), что примерно на 57 % ниже прогнозируемого.

Также были опубликованы результаты крупного рандомизированного обследования 11 676 канадских женщин с силиконовыми имплантатами в молочных железах. Срок наблюдения составил не менее 10 лет с момента операции. РМЖ был выявлен у 41 пациентки (ожидаемое число – 86,2), что на 47,6 % ниже прогнозируемого [13]. На основе большого клинического материала авторы этих исследований пришли к выводу, что женщины после маммопластики с помощью силиконовых протезов имеют меньший риск развития РМЖ, чем в остальной популяции. Объяснение этому факту двояко. С одной стороны, это свидетельствует о неспособности силикона индуцировать канцерогенез у человека, с другой – о возможной выборке из популяции женщин, которым была выполнена аугментационная маммопластика, с меньшими факторами риска развития РМЖ, что обусловлено высоким уровнем жизни, качественным питанием и более частым наблюдением у врачей [12, 13].

Однако другие авторы отмечают рост заболеваемости РМЖ у женщин после эндопротезирования молочных желез в связи с прогрессирующим увеличением количества выполненных пластических операций, длительным (более 20 лет) использованием силиконовых имплантатов для увеличения молочных желез и, таким образом, достижением большей частью женщин возраста, критичного для появления РМЖ [14, 15].

Чаше при обследовании молочных желез после увеличивающей маммопластики пластические хирурги используют только клинические методы обследования (анализ жалоб, анамнеза, осмотр и пальпация молочных желез), что не позволяет в большинстве случаев своевременно диагностировать развившиеся осложнения эндопротезирования и заболевания молочных желез, включая РМЖ [16, 17].

Ряд авторов отмечают важное место комплекса лучевых методов исследования в диагностике РМЖ у женщин с имплантатами [17–19].

«Золотым стандартом» в лучевой диагностике минимального РМЖ является рентгеновская маммография (РМГ) [20, 21]. Однако, по мнению большинства авторов, она не позволяет однозначно трактовать природу узлового образования, обладает низкой информативностью в их выявлении у женщин молодого возраста, а также после пластических операций по увеличению молочных желез [18, 21, 22].

В настоящее время широкое распространение в диагностике РМЖ получило ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез, а применение допол-

нительных методик, таких как доплерография и соноэластография, открывает новые диагностические возможности [23, 24]. Вместе с тем УЗИ имеет определенные ограничения и трудности в выявлении и дифференцировке образований маленького размера (менее 1,0 см в диаметре), в обнаружении образований в больших молочных железах, в молочных железах после увеличивающей маммопластики силиконовыми имплантатами, на фоне жировой инволюции молочных желез, а также в оценке распространенности опухоли. Существенным недостатком метода УЗИ является его субъективность и операторозависимость [23, 25].

В последние годы наибольший интерес среди исследователей в диагностике злокачественных опухолей молочных желез вызывает магнитно-резонансная томография (МРТ) [26–28]. Преимуществами МРТ являются высокая контрастность, получение тонких срезов в любых плоскостях, высокая разрешающая способность данного метода [27, 29].

Многие авторы отмечают, что наличие силиконового имплантата ухудшает визуализацию молочных желез традиционными методами лучевой диагностики и уменьшает способность инструментальных методов диагностировать РМЖ. Это приводит к выявлению заболевания в более поздних стадиях и, соответственно, к снижению выживаемости этой группы больных [10, 30, 31].

Таким образом, хотя вопрос об отсутствии канцерогенности силикона практически окончательно решен, наиболее актуальными остаются проблемы ранней диагностики РМЖ, создания стандартизированного алгоритма комплексного лучевого обследования больных с подозрением на новообразования молочных желез после аугментационной маммопластики силиконовыми имплантатами.

Материалы и методы

Проведено комплексное клиничко-лучевое обследование 630 женщин в возрасте от 18 до 72 лет (средний возраст составил $35 \pm 0,43$ года) с 1260 имплантатами после аугментационной маммопластики гладкостенными (Baltic Salve (Эстония), Пластик (Россия)) и текстурированными (McGhan (США), С. U. I. (США), Pip (Франция), Arion (Франция)) силиконовыми гелевыми имплантатами, выполненной в различных клиниках пластической хирургии г. Санкт-Петербурга с 1997 по 2014 г.

Операции были выполнены с преимущественным использованием инфрамаммарного доступа в 550 (87,3 %) случаях. Эндопротезы располагались в ретромаммарном пространстве у 288 (45,7 %) и ретромускулярно – у 342 (54,3 %) женщин.

Клиническое обследование включало сбор анамнеза, изучение жалоб, осмотр и пальпацию молочных

желез. При сборе анамнеза особое внимание обращали на наличие у женщин факторов риска развития РМЖ. Жалобы на образование в молочных железах после эндопротезирования предьявляли 24 (3,8 %) пациентки, на уплотнение молочных желез – 56 (8,9 %). Всем обследуемым женщинам производили осмотр и пальпацию молочных желез. При пальпации у 26 (4,1 %) женщин определялось очаговое уплотнение молочных желез.

Комплексное лучевое обследование включало РМГ, УЗИ и МРТ. РМГ выполняли в 2 стандартных проекциях: прямой (краниокаудальной) и косой (медиолатеральной) с помощью аналоговых маммографов Alfa-RT (Instrumentarium Imaging, Финляндия) и Lorad-M (Hologic, США).

Молочные железы после аугментационной маммопластики силиконовыми эндопротезами отличались повышенной плотностью и низкой эластичностью, поэтому обеспечить необходимую при маммографии компрессию было затруднительно, что приводило к получению маммограмм низкого качества. Поэтому для получения снимков молочной железы хорошего качества у женщин с наличием силиконовых имплантатов при выполнении РМГ смещали имплантат ближе к грудной стенке, а железу подтягивали вперед. Таким образом, при компрессии между тубусом и растром старались компримировать только ткань молочной железы, что улучшало качество маммографического изображения. Но даже при соблюдении этих правил основной объем на маммограмме занимала однородная интенсивная тень рентгеноконтрастного имплантата с четкими ровными контурами.

УЗИ выполняли по стандартной методике на аппаратах Aloka-SSD-a5 (Aloka, Япония), Logiq-500 (GE, США) с использованием мультисекторных линейных датчиков с частотами от 5,0 до 13,0 МГц. Исследование женщин выполняли в положении лежа на спине, руки располагали наверху за головой. Исследование осуществляли, последовательно перемещая датчик от периферии к центру молочной железы по часовой стрелке в двух взаимно перпендикулярных проекциях. Основным этапом УЗИ заканчивали доплеровским исследованием сосудов молочных желез. При наличии локализованных жалоб и/или изменений, определяемых визуально и пальпаторно, проводили полипозиционное прицельное исследование в зоне патологического атипичного строения. Заключительным этапом УЗИ молочных желез был анализ состояния регионарных зон лимфооттока.

Для оценки локализации патологических процессов при описании выявленных очаговых изменений следовали общепринятой методике деления молочной железы на 4 квадранта и околоареолярную область. При выявлении образования уточняли его форму, раз-

меры, границы, контуры, экзогенность, внутреннюю экоструктуру, наличие и выраженность дополнительных акустических эффектов, действие компрессии на форму и структуру образования, а также васкуляризацию узла и окружающих тканей при цветовом доплеровском картировании (ЦДК).

МРТ проводили на аппаратах Magnetom Vision (Siemens, Германия), Intera (Philips, Нидерланды), Signa HDi (GE, США) 1,5 Тл. При подозрении на РМЖ у всех пациенток использовали динамическое контрастное усиление (ДКУ) с внутривенным введением полумолярных контрастных препаратов гадопентетовой кислоты и гадоверсетамида.

При исследовании пациентки находились в положении prone, лежа на животе с вытянутыми вверх руками, использовалась специальная поверхностная катушка (Breast Coil). Женщину предупреждали о нежелательности движения во время обследования для уменьшения артефактов.

Изображения молочных желез получали в 3 проекциях. Для оценки структуры молочных желез и имплантатов мы использовали T1- и T2-взвешенные изображения (ВИ) без и с подавлением магнитно-резонансного сигнала от жира, так как интенсивный сигнал от жировой ткани, хорошо развитой в молочных железах и ретромаммарной клетчатке, в ряде случаев не позволял дифференцировать патологические изменения, особенно небольших размеров.

В протоколе исследования также использовали дополнительные последовательности:

- последовательность инверсия–восстановление с коротким временем инверсии и подавлением сигнала от жировой ткани, применение которой позволило лучше дифференцировать внутреннюю структуру железы;

- магнитно-резонансная диффузия для выявления патологических изменений в ткани молочной железы на этапе преконтрастного исследования. Полученные изображения автоматически обчислялись с построением карт измеряемого коэффициента диффузии, который зависел от процессов диффузии во внутриклеточных и межклеточных пространствах, которые имеют различную структуру в неизмененных и патологических тканях;

- последовательности с избирательным подавлением сигнала от силикона, жира и воды. Импульсная последовательность с селективным подавлением сигнала от силикона позволила проводить дифференциальную диагностику жидкости и образований в железистой ткани от отложений силикона вокруг имплантатов.

После нативного исследования выполняли ДКУ. Сначала выполняли 1 преконтрастную серию, далее с помощью автоматического иньектора внутривенно болюсно вводили парамагнитное контрастное веще-

ство (КВ) из расчета 0,2 ммоль/кг массы тела со скоростью 2 мл/с и завершали процедуру введением 30 мл физиологического раствора натрия хлорида. Использование инъектора позволило вводить КВ непосредственно во время динамического сканирования и избежать смещения молочной железы во время исследования, что важно для получения субтракционных изображений и построения динамических кривых. После 10–20-секундной задержки выполняли 5 постконтрастных серий без временной задержки с теми же техническими параметрами, которые позволили сравнить с аналогичными изображениями до введения КВ и оценить степень его накопления. Последняя, 7-я серия ДКУ позволила оценить отсроченное вымывание КВ через 7–11 мин после его введения.

В завершение исследования осуществляли постпроцессорную обработку, которая включала в себя:

1) методику цифровой субтракции (вычитание преконтрастных изображений из постконтрастных), используемую для оценки степени накопления КВ патологическим образованием. При этом на субтракционных томограммах участки патологического накопления КВ отчетливо визуализировались, определялось количество, размеры, контуры и структура образования;

2) анализ изображений, обработанных по алгоритму проекций максимальных интенсивностей (Maximum Intensity Projection – MIP). Построение MIP-реконструкций позволило отчетливо визуализировать кровеносные сосуды, питающие ткань молочных желез, а также пространственное объемное расположение опухоли и ее сосудов в молочной железе;

3) анализ динамики захвата и выведения КВ тканью молочной железы и построение графика, отображающего этот процесс. Выделяли 3 типа кривой накопления КВ: 1-й тип – постепенное усиление в течение 3 мин с продолжающимся дальнейшим медленным усилением (соответствует доброкачественному образованию); 2-й тип – быстрое усиление в течение 3 мин и продолжающееся плато; 3-й тип – быстрое усиление в течение 3 мин с последующим вымыванием. Два последних типа кривых характерны для злокачественных образований.

Результаты и обсуждение

По результатам комплексного клиничко-лучевого обследования молочных желез РМЖ был выявлен у 7 (1,1 %) пациенток. Впоследствии всем пациенткам было проведено комплексное лечение, которое включало радикальную мастэктомию по Маддену и Пейти с последующим назначением системной терапии (полихимиотерапии (ПХТ), гормонотерапии и лучевой терапии) в зависимости от результатов иммуногистохимического анализа удаленной опухоли. Во всех слу-

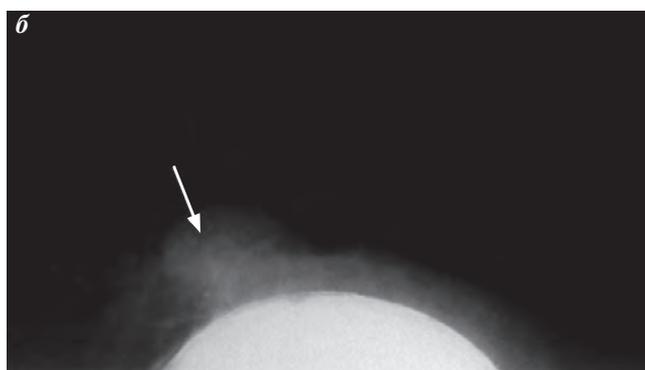
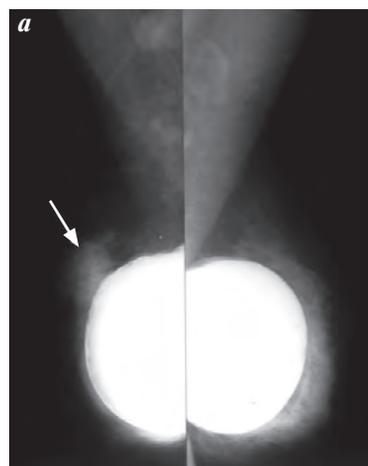


Рис. 1. Больная Г., 54 года. Состояние после эндопротезирования молочных желез силиконовыми гелевыми имплантатами Pir с текстурированной поверхностью. Инфильтративно-протоковая карцинома правой молочной железы. Маммограммы молочных желез в косой медиолатеральной (а) и правой молочной железы в прямой краниокаудальной (б) проекциях. В верхнем наружном квадранте правой молочной железы определяется неоднородная интенсивная тень узлового образования (стрелка) с нечеткими неровными бугристыми контурами. На фоне неоднородной тени визуализируются мелкие полиморфные микрокальцинаты

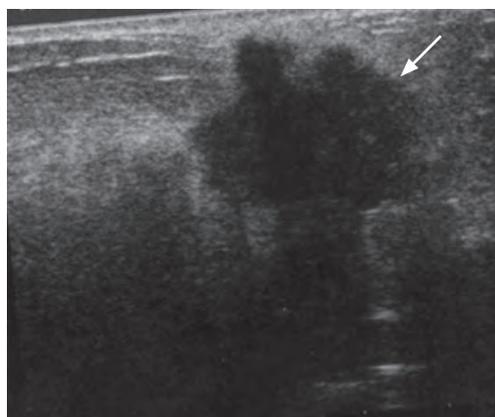


Рис. 2. Больная Е., 64 года. Эндопротезирование молочных желез силиконовыми гелевыми имплантатами McGhan с текстурированной поверхностью. Инфильтративно-протоковая карцинома правой молочной железы. Сонограмма правой молочной железы. В верхнем наружном квадранте правой молочной железы визуализируется гипозоногенное солидное образование неоднородной структуры (стрелка) с нечеткими неровными контурами. Позади образования определяется дистальная акустическая тень. По периферии – гиперинтенсивная зона с нечеткими контурами за счет десмоплазии и гиперваскуляризации

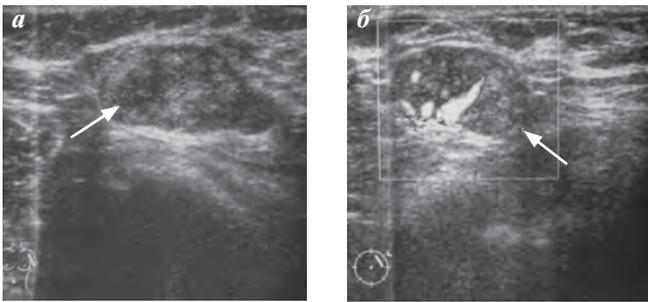


Рис. 3. Больная X., 49 лет. Эндопротезирование молочных желез силиконовыми гелевыми имплантатами Arion с текстурированной поверхностью. Силиконовая лимфаденопатия аксиллярной области слева. Сонограммы аксиллярного лимфатического узла слева в В-режиме (а) и в режиме ЦДК (б). Визуализируется увеличенный лимфатический узел (стрелка) овальной формы с нарушением дифференцировки и усилением центрального кровотока

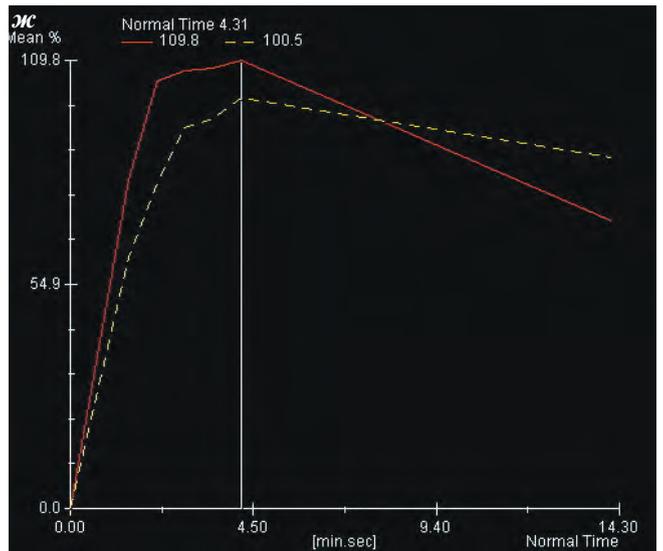
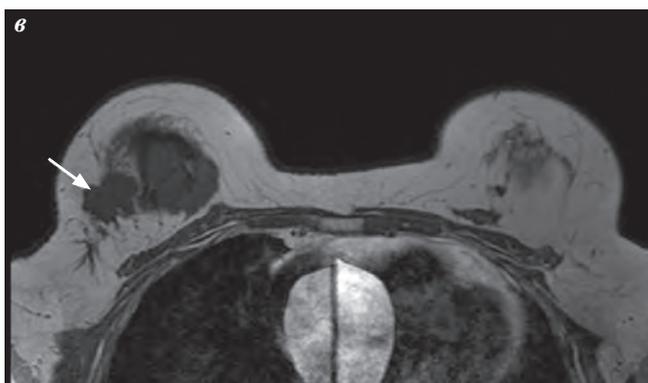
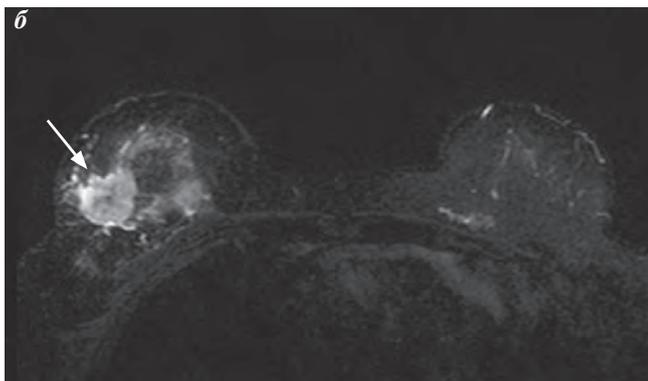
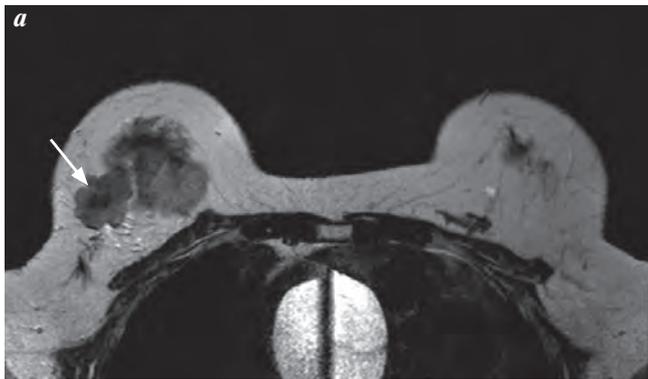
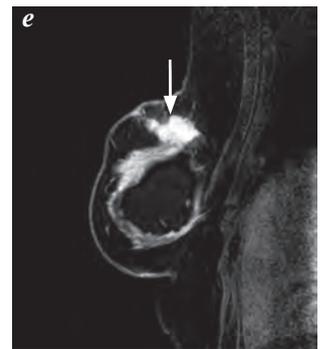
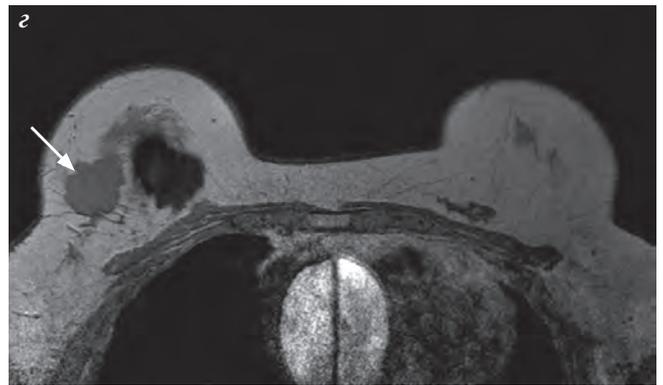


Рис. 4. Больная Г., 54 года. Эндопротезирование молочных желез силиконовыми гелевыми имплантатами Pir с текстурированной поверхностью. Инфильтративно-протоковая карцинома правой молочной железы. МРТ молочных желез в аксиальной (T2-ВИ (а), T2 FS (б), T1-ВИ (в), T1-ВИ + Magnevist (z)) и сагиттальной (T2-ВИ (д), T1 FS + Magnevist (е) с подавлением сигнала от силикона правой молочной железы) проекциях. График накопления КВ (ж). Узловое образование (стрелка) в верхнем наружном квадранте правой молочной железы с признаками лимфангита. Внутренняя структура образования неоднородная с признаками центрального некроза, контуры нечеткие, неровные. Магнитно-резонансный сигнал от образования гипоинтенсивный на T1-, T2-ВИ и гиперинтенсивный на T2 FS. Образование с инвазией кожи более отчетливо определяется на постконтрастных изображениях с подавлением сигнала от жировой ткани (е). Опухоль характеризуется быстрым накоплением КВ с последующим вымыванием – 3-й тип (ж)

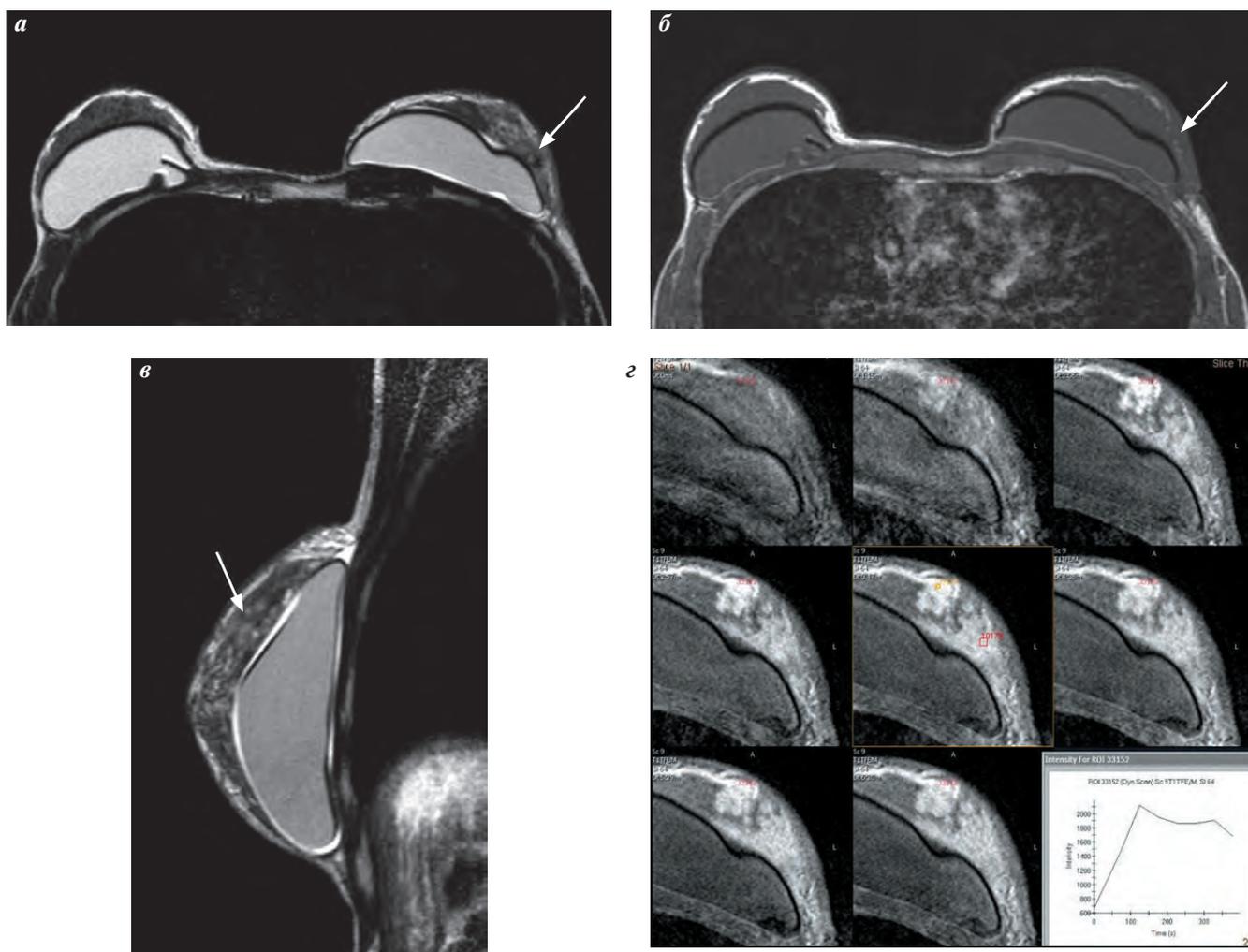


Рис. 5. Больная Г., 32 года. Эндопротезирование молочных желез силиконовыми гелевыми имплантатами McGhan с текстурированной поверхностью. Инфильтративно-протоковая карцинома левой молочной железы, диффузная форма. МРТ молочных желез в аксиальной (T2-ВИ (а), T1-ВИ (б), T1-ВИ + OptiMark (с)) и сагиттальной (T2-ВИ левой молочной железы (д)) проекциях. Диффузное изменение магнитно-резонансного сигнала от кожи, премаммарной клетчатки и фиброгланулярной ткани левой молочной железы в верхнем наружном квадранте, неоднородной структуры с нечеткими контурами (стрелка), имеющее изогипоинтенсивный сигнал на T1-, T2-ВИ. График усиления характеризуется быстрым накоплением КВ с последующим его вымыванием — 3-й тип (е)

чаях гистологически подтвержден инвазивный протоковый рак с местно-инфильтрирующим типом роста.

При РМГ РМЖ был заподозрен у 2 (0,3 %) пациенток и определялся в виде интенсивной неоднородной тени узлового образования с нечеткими неровными контурами, размерами более 2,0 см (рис. 1). При увеличении изображения на фоне тени узлового образования визуализировали скопления полиморфных микрокальцинатов. Чувствительность РМГ в диагностике РМЖ после эндопротезирования силиконовыми имплантатами составляла 28,6 %, специфичность — 66,1 %, диагностическая точность — 65,7 %.

При УЗИ РМЖ был выявлен у 5 (0,8 %) женщин. При этом в фиброгланулярном слое молочной железы визуализировали неоднородное гипозоногенное узловое образование солидной структуры с нечеткими неровными контурами. Позади образования визуализи-

зировали дистальную акустическую тень. По периферии образования определялась зона повышенной эхогенности за счет десмоплазии. В режиме ЦДК регистрировался усиленный кровоток центрального и периферического характера (рис. 2).

У 61 (9,7 %) пациентки изменения молочной железы носили диффузный характер с множественными гипоинтенсивными участками с нечеткими неровными контурами на фоне гиперинтенсивного сигнала от фиброгланулярной ткани и были расценены как диффузная мастопатия. При ЦДК регистрировали диффузно усиленный кровоток.

У 2 (0,3 %) пациенток в аксиллярной области при УЗИ визуализировались множественные увеличенные лимфатические узлы овальной и округлой формы с нарушенной дифференцировкой и усиленным центральным кровотоком при ЦДК. У этих жен-

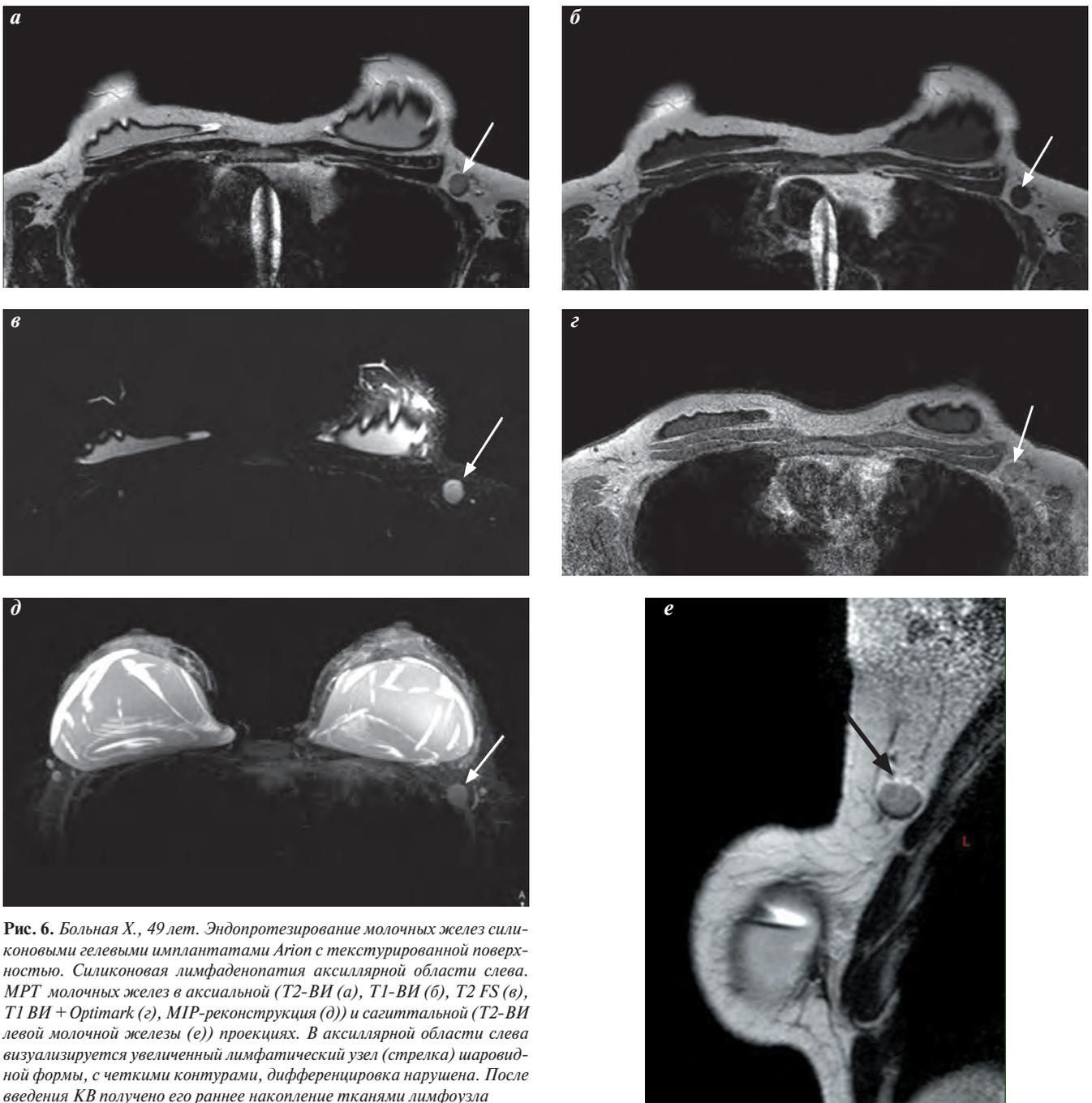


Рис. 6. Больная X., 49 лет. Эндопротезирование молочных желез силиконовыми гелевыми имплантатами Arion с текстурированной поверхностью. Силиконовая лимфаденопатия аксиллярной области слева. МРТ молочных желез в аксиальной (T2-ВИ (а), T1-ВИ (б), T2 FS (в), T1 ВИ + Optimark (г), MIP-реконструкция (д)) и сагиттальной (T2-ВИ левой молочной железы (е)) проекциях. В аксиллярной области слева визуализируется увеличенный лимфатический узел (стрелка) шаровидной формы, с четкими контурами, дифференцировка нарушена. После введения КВ получено его раннее накопление тканями лимфоузла

шин был заподозрен оккультный РМЖ, выполнена открытая хирургическая биопсия лимфатических узлов, в результате которой выявлена силиконовая лимфаденопатия, а диагноз оккультного РМЖ не подтвердился (рис. 3).

Чувствительность УЗИ в диагностике РМЖ составляла 71,4 %, специфичность – 85,7 %, диагностическая точность – 85,6 %.

При МРТ с применением ДКУ и построением графиков накопления КВ РМЖ выявили у 6 (1,0 %) женщин. При этом в 5 (0,8 %) случаях диагностиро-

вали узловую форму РМЖ и только в 1 (0,2 %) – диффузную. Для магнитно-резонансной семиотики узловой формы РМЖ характерно наличие узлового образования неоднородной внутренней структуры, неправильной формы, с неровными нечеткими контурами, с изогипоинтенсивным магнитно-резонансным сигналом на преконтрастных T1- и T2-ВИ, гиперинтенсивным магнитно-резонансным сигналом на программах жироподавления и интенсивным гетерогенным накоплением КВ. Высокая степень накопления КВ характеризовалась быстрым усилением

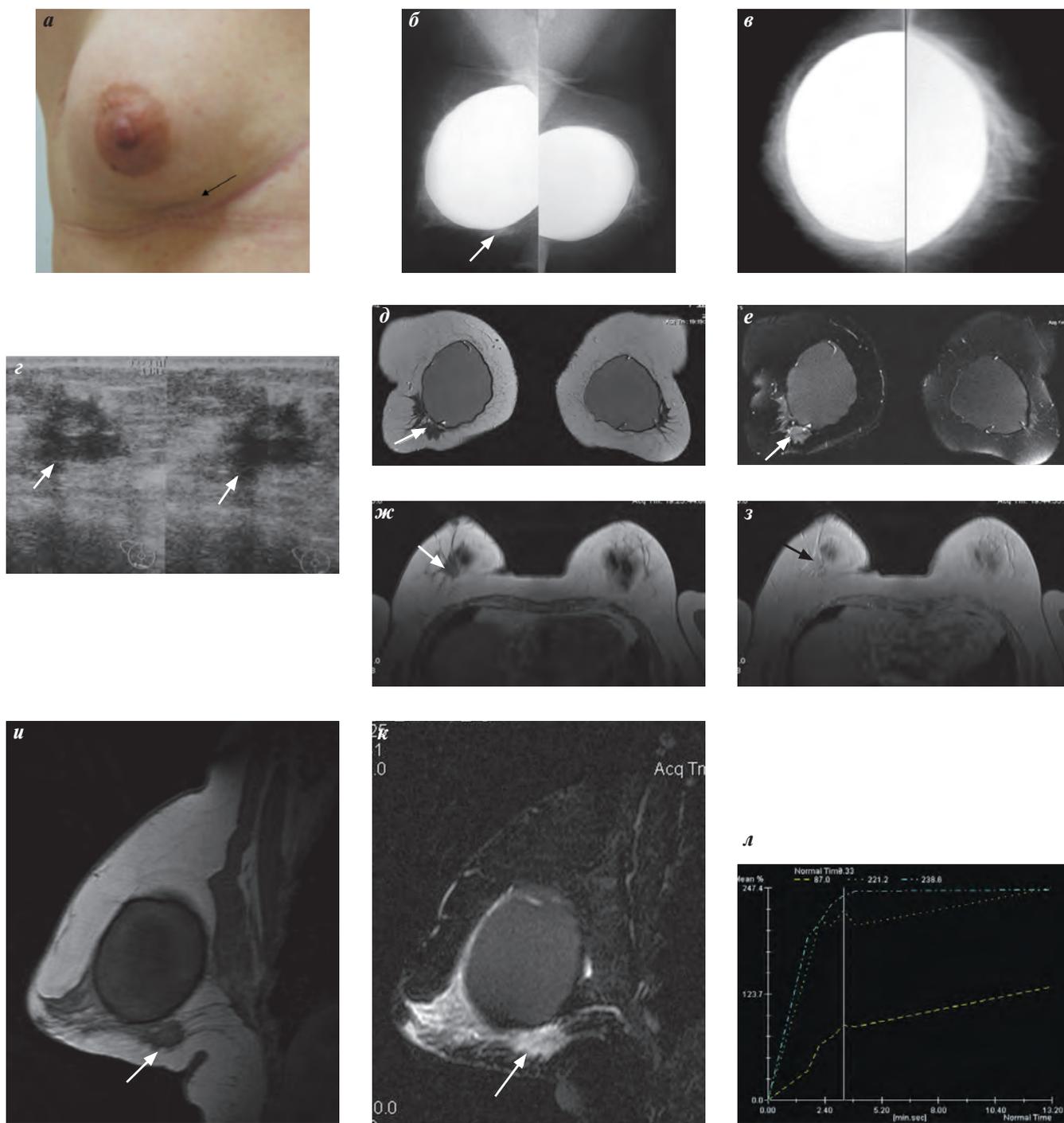


Рис. 7. Больная М., 47 лет. Эндопротезирование молочных желез силиконовыми гелевыми имплантатами McGhan с текстурированной поверхностью. Инфильтративно-протоковая карцинома правой молочной железы. Фото правой молочной железы: симптом Кенига (а) (локального втяжения кожи на уровне опухоли (стрелка)). Маммограммы молочных желез в косой медиолатеральной (б) и прямой краниокаудальной (в) проекциях: в нижнем квадранте правой молочной железы (в косой проекции) определяется неоднородная слабоинтенсивная тень узлового образования (стрелка) с нечеткими неровными контурами. Сонограмма правой молочной железы (г): в нижнем наружном квадранте правой молочной железы визуализируется гипозоногенное солидное образование (стрелка) неоднородной структуры с нечеткими неровными контурами. По периферии образования определяется гиперинтенсивная зона с нечеткими контурами за счет десмоплазии и гипертангуляризации. МРТ молочных желез в коронарной (Т2-ВИ (д), Т2 FS (е)), аксиальной (Т1-ВИ (ж), Т1-ВИ + OptiMark (з)) и сагиттальной (Т1-ВИ (и), субтракция Т1-ВИ правой молочной железы (к)) проекциях. Узловое образование (стрелка) в нижнем наружном квадранте правой молочной железы с признаками лимфангита, неоднородной структуры, с нечеткими неровными контурами, имеющее гипоинтенсивный сигнал на Т1-, Т2-ВИ и гиперинтенсивный на Т2 FS. Образование более отчетливо определяется на постконтрастных субтракционных изображениях (к). График накопления КВ опухолью характеризуется быстрым усилением с последующим эффектом плато – 2-й тип (л)

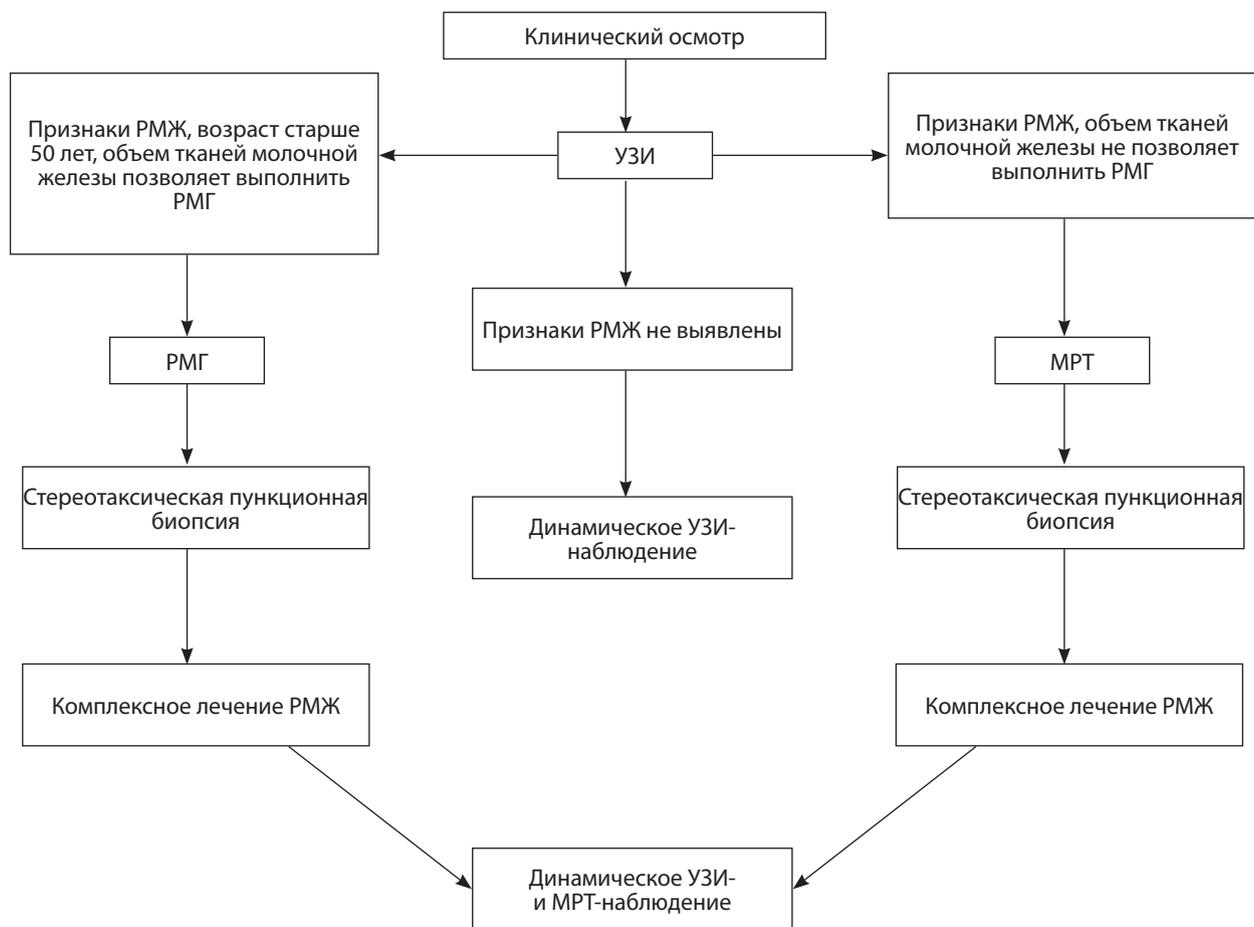


Рис. 8. Алгоритм комплексного клинико-лучевого обследования молочных желез после эндопротезирования силиконовыми гелевыми имплантатами при подозрении на РМЖ

по периферии образования. Магнитно-резонансный сигнал достигал максимума ко 2–3-й минутам после введения КВ. В дальнейшем, с 3-й по 6-ю минуты после ДКУ, магнитно-резонансный сигнал по периферии образования либо выходил на плато, либо быстро снижался (феномен вымывания). При построении МIP-реконструкции РМЖ характеризовался деформацией сосудистой сети молочной железы на стороне поражения и наличием питающего сосуда (рис. 4).

Диффузная мультифокальная форма РМЖ с наличием множественных сливающихся между собой узловых образований была выявлена у 1 (0,2 %) пациентки. Еще у 1 женщины изменения в молочной железе носили диффузный характер с преимущественным поражением верхнего наружного квадранта и умеренным отеком кожи. После введения КВ получено диффузное раннее его накопление с последующим вымыванием от всех тканей в верхнем наружном квадранте левой железы. Однако убедительно отдельных узловых образований на этом фоне не определялось, что не позволило диагностировать РМЖ (рис. 5).

У 2 (0,3 %) женщин по результатам МРТ заподозрили оккультную форму РМЖ на основании визуализации односторонних увеличенных шаровидных лимфатических узлов с нарушением дифференцировки коркового и центрального вещества и ранним накоплением КВ (рис. 6). Причем у 1 пациентки патологически увеличенные лимфатические узлы визуализировались в аксиллярной области на стороне экстракапсулярного разрыва имплантата. Однако после выполнения открытой хирургической биопсии лимфатического узла диагноз РМЖ не подтвердился, увеличение лимфоузлов было связано с диффузией силикона.

Таким образом, МРТ с ДКУ позволили с большой достоверностью распознать злокачественное поражение молочных желез после аугментационной маммопластики, а также оценить степень распространенности процесса, что позволило до операции правильно определить стадию заболевания и адекватно подобрать схему комплексного лечения РМЖ. Чувствительность МРТ в диагностике РМЖ составляла 85,7 %, специфичность – 98,2 %, диагностическая точность – 98,1 %.

Сравнительные показатели эффективности различных методов лучевого обследования в диагностике РМЖ у женщин после эндопротезирования силиконовыми гелевыми имплантатами

Методы исследования	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Точность (%)
РМГ	28,6	66,1	65,7
УЗИ	71,4	85,7	85,6
МРТ	85,7	98,2	98,1

При сравнительном анализе эффективности традиционных методов лучевого исследования (РМГ, УЗИ) и МРТ в диагностике РМЖ оказалось, что трудности РМГ связаны с наличием силиконового имплантата, что значительно снижало чувствительность этого метода в диагностике минимальных форм РМЖ. В то же время УЗИ и особенно МРТ с ДКУ хорошо выявляли признаки РМЖ (рис. 7).

Показатели эффективности различных методов лучевого обследования в диагностике РМЖ представлены в таблице.

Из данных таблицы видно, что наибольшую чувствительность, специфичность и диагностическую точность в выявлении РМЖ у женщин после аугментационной маммопластики силиконовыми гелевыми имплантатами имеет МРТ.

На основании полученных данных нами разработан алгоритм комплексного клиничко-лучевого обследования молочных желез у женщин после эндопротезирования при подозрении на РМЖ (рис. 8).

Таким образом, распространенность РМЖ среди женского населения России неуклонно ежегодно увеличивается. Возрастает и количество пластических операций по увеличению молочных желез силиконовыми гелевыми имплантатами. Силиконовые эндопротезы используют для увеличивающей маммопластики уже

около 20 лет, поэтому увеличивается и количество выявляемого РМЖ у женщин после эндопротезирования в связи с достижением ими старшей возрастной группы.

При этом возникают существенные трудности в скрининге и диагностике минимальных форм РМЖ с использованием наиболее информативного в этой области метода лучевой диагностики — РМГ, в связи с тем, что основной объем молочной железы после эндопротезирования на маммограммах перекрывает интенсивная тень от имплантата. Отчасти поэтому РМЖ у этой группы пациенток чаще выявляется на более поздних стадиях, как правило, уже с клиническими проявлениями. Это, в свою очередь, ухудшает прогноз по лечению и выживанию этой группы женщин.

Следует отметить, что анализ материала по частоте встречаемости и диагностике РМЖ у женщин после аугментационной маммопластики в отечественной литературе отсутствует. Полученные в нашем исследовании результаты по частоте встречаемости РМЖ превышают данные современной зарубежной и отечественной литературы. РМЖ, по нашим данным, развился в разные сроки у 7 женщин после эндопротезирования, в то время как ожидаемое среднее популяционное число составило 4,6.

Выводы

Комплексное применение лучевых методов исследования повышает уровень диагностики РМЖ у пациенток после аугментационной маммопластики силиконовыми гелевыми имплантатами, что позволяет выбрать адекватный метод лечения. МРТ с ДКУ является наиболее информативным методом в диагностике РМЖ, определении стадийности злокачественного процесса и оценке местного распространения в сравнении с традиционными методами лучевой диагностики (РМГ и УЗИ). Использование РМГ в диагностике минимального РМЖ на фоне аугментационной маммопластики существенно затруднено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.В., Крживицкий П.И. Лучевая диагностика минимального рака молочной железы. *Вопр онкол* 2001;47(1): 99–102.
2. Рожкова Н.И. Современное состояние маммологической службы в Российской Федерации. Актуальные вопросы маммологии: Материалы I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М., 2001. С. 13–22.
3. Silverstein M.J., Recht A., Lagios M.D., Bleiweiss I.J. Special report: Consensus conference III. Image-detected breast cancer: state-of-the-art diagnosis and treatment. *Am Coll Surg* 2009;209(4):504–20.
4. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. *Маммология* 2006;1: 9–13.
5. <http://www.who.int/>.
6. Kataja V.M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;(2):1111–3.
7. Адамян А.А., Ромашов Ю.В., Зураев Г.Ц., Султанова Н.О. Полимерные материалы и имплантаты в пластике молочной железы. Актуальные проблемы маммологии. V симпозиум, посвященный 10-летию московского городского маммологического диспансера. М., 2000. С. 210–20.
8. Добрякова О.Б., Ковынцев Н.Н. Аугментационная маммопластика силиконовыми эндопротезами. М.: МОК ЦЕНТР, 2000. 148 с.
9. Kessler D.A. Special report: the basis of the FDA's decision on breast implants. *N Engl J Med* 1992;326:1713–5.
10. Juanpere S., Perez E., Huc O. et al. Imaging of breast implants—a pictorial review. *Insights Imaging* 2011;2(6):653–70.
11. Snyderman R.K., Lizardo J.G. Statistical study of malignancies found before, during, or after routine breast plastic operations. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull* 1960;25:253–6.

12. Deapen D.M., Brody G.S. Augmentation mammoplasty and breast cancer: a 5-year update of the Los Angeles study. *Plast Reconstr Surg* 1992;89:660–5.
13. Berkel H., Birdsell D.C., Jenkins H. Breast augmentation: a risk factor for breast cancer? *N Engl J Med* 1992;326(25):649–53.
14. McIntosh S.A., Horgan K. Augmentation mammoplasty: effect on diagnosis of breast cancer. *Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61(2):124–9.
15. McIntosh S.A., Horgan K. Breast cancer following augmentation mammoplasty – a review of its impact on prognosis and management. *Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2007;60:1127–35.
16. Ковынцев Н.Н. Аугментационная маммопластика силиконовыми протезами. Дис. ... канд. мед. наук. Омск, 1999. 200 с.
17. Абдураимов А.Б. Комплексная лучевая диагностика послеоперационных и посттерапевтических изменений молочной железы. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 181 с.
18. Karellas A., Vedantham S. Breast cancer imaging: A perspective for the next decade. *Med Phys* 2008;35(11):4878.
19. Фисенко Е.П. Инструментальная диагностика осложнений контурной пластики тела гелевыми имплантатами. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 176 с.
20. Deapen D., Hamilton A., Bernstein L., Brody G.S. Breast cancer stage at diagnosis and survival among patients with prior breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2000;105(2):535–40.
21. Корженкова Г.П., Долгушин Б.И., Полунина В.А. Скрининг рака молочной железы. *Пробл клин мед* 2006;4(8):24.
22. Canossy B., Battista R., Rivetty S. Performance evaluation and optimization of a dual side reading dedicated mammography CR system. *Eur Radiol* 2006;16(1):336–7.
23. Заболотская Н.В., Заболотский В.С. Новые технологии в ультразвуковой маммографии. М.: Стром, 2005. 240 с.
24. Tardivon A.A., El Khoury C., Thibault F. et al. Elastography of the breast: a prospective study of 122 lesions. *J Radiol* 2007;88(5 Pt 1): 657–62.
25. Zhi H., Ou B., Luo B.M. et al. Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. *Ultrasound Med* 2007;26(6):807–15.
26. Корженкова Г.П., Лукьянченко А.Б., Зернов Д.И. Возможности магнитно-резонансной томографии в алгоритме обследования пациентов с заболеваниями молочной железы. *Маммология* 2006;(1):39.
27. Серебрякова С.В. Комплексное магнитно-резонансное исследование в диагностике образований молочных желез и контроле эффективности их лечения: Дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2010. 210 с.
28. Jin G., An N., Jacobs M.A., Li K. The role of parallel diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient (ADC) map values for evaluating breast lesions: preliminary results. *Acad Radiol* 2010;17(4):456–63.
29. Jacobs M.A. Multiparametric magnetic resonance imaging of breast cancer. *Am Coll Radiol* 2009;6(7):523–6.
30. Lavigne E., Holowaty E.J., Pan S.Y. et al. Do breast implants adversely affect prognosis among those subsequently diagnosed with breast cancer? Findings from an extended follow-up of a canadian cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(10):1868–76.
31. Brinton L.A., Brown S.L. Breast implants and cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(18): 1341–9.

Состояние ткани молочных желез и риск развития рака молочной железы при синдроме патологической сецернции

Г.Х. Ханафиев

МАУ «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург

Контакты: Гелюс Харисович Ханафиев hanafievgh@mail.ru

Из 122 женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез мастит в анамнезе отмечался в 42,6 % случаев, послеродовой лактостаз — в 25,4 % наблюдений. Исследование содержимого протоков, состояния перидуктальной ткани молочных желез у этих пациенток показало, что высокий титр бактериальной инвазии был характерен для женщин в возрасте 35–55 лет, как рожавших (10,7 %), так и нерожавших (8,2 %). Проллиферирующий эпителий в протоках более выражен у женщин, перенесших аборт (4,9 %), и рожавших женщин репродуктивного возраста (4,1 %). Для сецернирующих молочных желез более характерна дифференцировка по признакам пролиферации и аутоиммунизации. Кистозно-расширенные протоки как источник повышенной гормональной концентрации, ведущей к диспластическим процессам стенок кистозных образований и перидуктальной ткани, являются показанием для начала незамедлительного лечения.

Ключевые слова: сецернирующая молочная железа, лимфопролиферативный синдром, иммунная инфильтрация, фиброз, дукт-эктазия, бактериальная инвазия, пролиферация

Breast tissue and breast cancer risk in abnormal secretion

G.Kh. Khanafiev

City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg

From 122 of women with aseptic discharge from breast milk glands in 42.6 % of the cases in history was celebrated mastitis or postpartum lactostasis (25.4 %). Study the contents of the bile ducts, the state of periductale tissue of mammary glands of these women showed that a high titer of bacterial invasion was typical for women in the age of 35–55 years as among parous (10.7 %), and in nulliparous (8.2 %). The proliferating epithelium in the ducts is more marked in women who have had an abortion (4.9 %) and parous women of reproductive age (4.1 %). For сецернирующих of mammary glands is more characteristic of differentiation on the grounds of proliferation and autoimmunisation. Cistic-advanced ducts, as a source of excessive hormone concentrations, leading to displastic processes of the walls of the cystic formations and periductale tissue, is an indication for the beginning of the immediate treatment of the patient.

Key words: secernire the mammary gland, lymphoproliferative syndrome, the immune infiltration, fibrosis, ductectasia, bacterial invasion, proliferation

Особенности изменения тканей молочных желез всегда представляли интерес своей определенной непредсказуемостью. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) и морфологическом исследовании у женщин с синдромом серозной сецернции мы наблюдаем фиброз, иммунную инфильтрацию или пролиферативно-диспластические процессы в различных вариантах.

Расширенные протоки могут быть выстланы пикнотическим или вакуолизированным эпителием. Вокруг таких протоков определяется очаговая лимфо-плазмноклеточная инфильтрация [1].

Перенесенные психотравмы, обострения сопутствующих воспалительных заболеваний репродуктивной сферы, гепатобилиарной зоны, аборт или выкидыши, стрессовые ситуации часто способствуют проявлениям симптомов мастопатии: усилению болей, появлению уплотнений в молочных железах и выделений из сосков, что согласуется с данными литературы [2].

Происходящие пролиферативные процессы в молочных железах с образованием внутрипротоковых папиллом захватывают все протоки в ткани молочной железы и требуют расширения объема хирургического вмешательства вплоть до мастэктомии [3].

Множественные папилломы в сочетании с пролиферативной формой фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) составляют группу пролиферативных изменений молочных желез с уникальными клиническими и биологическими характеристиками и приводят к существенному риску развития РМЖ даже по сравнению с пролиферативной формой ФКБ в сочетании с единичными внутрипротоковыми папилломами [4].

Для определения степени выраженности железистого компонента в ткани молочных желез использовались данные УЗИ и маммографии. Исследование проводилось у 122 женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез. Все женщины были распределены по гормональному статусу в соответствии с воз-

Таблица 1. Степень выраженности железистого компонента ткани молочных желез в зависимости от возраста и гормонального статуса женщин с серозной секрецией

Группы, возраст	Выраженный железистый компонент, n (%)	Умеренно выраженный железистый компонент, n (%)	Слабо выраженный железистый компонент, n (%)	Жировая инволюция, n (%)
Основная группа				
25–45 лет	35 (28,7)	32 (26,2)	9 (7,4)	0
45–65 лет	0	10 (88,2)	20 (16,4)	16 (13,1)
<i>Всего</i>	<i>35 (28,7)</i>	<i>42 (34,4)</i>	<i>29 (23,8)</i>	<i>16 (13,1)</i>
Контрольная группа				
25–45 лет	21 (17,2)	25 (20,5)	8 (6,6)	0
45–65 лет	9 (7,4)	15 (12,3)	22 (18,0)	22 (18,0)
<i>Всего</i>	<i>30 (24,6)</i>	<i>40 (32,8)</i>	<i>30 (24,6)</i>	<i>22 (18,0)</i>

Таблица 2. Варианты отличия содержимого протоков у различных категорий женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез (n = 122)

Клеточный и бактериальный состав протокового отделяемого	Нерожавшие женщины 35–55 лет, n (%)	Рожавшие женщины 35–45 лет, n (%)	Рожавшие женщины 46–60 лет, n (%)	Женщины, перенесшие аборт в течение года до начала исследования, n (%)
Бактериальная инвазия (высокий титр)	10 (8,2)	13 (10,7)	9 (7,4)	1 (0,8)
Бактериальная инвазия (низкий титр)	9 (7,4)	6 (4,9)	7 (5,7)	3 (2,5)
Молозивные тельца	0	11 (9,0)	5 (4,1)	2 (1,6)
Бесструктурные массы	14 (11,5)	8 (6,6)	4 (3,3)	3 (2,5)
Пролиферация эпителия	4 (3,3)	5 (4,1)	2 (1,6)	6 (4,9)
<i>Всего</i>	<i>37 (30,3)</i>	<i>43 (35,2)</i>	<i>27 (22,1)</i>	<i>15 (12,3)</i>

растом. К репродуктивному возрасту отнесены женщины 25–45 лет, соответственно, к климактерическому возрасту – 45–65 лет; выделены степени выраженности железистого компонента. Группа сравнения без признаков секреции также включала 122 женщины.

Как видно из табл. 1, выраженность железистого компонента соответствовала возрасту и гормональному статусу (женщины репродуктивного возраста и в климактерии) обследуемых. Таким образом, достоверных отличий степени выраженности железистого компонента в ткани молочных желез у сецернирующих и несецернирующих женщин выявлено не было.

Как видно из табл. 2, имели место отличия содержимого протоков по клеточному и бактериальному составу у пациенток в климактерическом возрасте, у нерожавших женщин и женщин, перенесших аборт в течение года. Высокий титр бактериальной инвазии был характерен для женщин в возрасте 35–55 лет, как рожавших (10,7%), так и нерожавших (8,2%). Молозивные тельца

чаще отмечались в протоковом содержимом у рожавших женщин (9%), а у нерожавших более характерны были выделения с бесструктурными массами (11,5%). Пролиферирующий эпителий в протоках более выражен у женщин, перенесших аборт (4,9%), и рожавших женщин репродуктивного возраста (4,1%).

По результатам нашего исследования, 90% женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез в анамнезе перенесли мастит или лактостаз.

Многообразие и сменяемость клинической, морфологической и маммографической (УЗИ) картины мастита в раннем, отсроченном и отдаленном периоде затрудняют назначение адекватной патогенетической терапии. Известно, что при маститах местная реакция ткани, расцениваемая как общевоспалительный синдром, обусловлена выработкой простагландинов с последующим развитием фиброза и гиалиноза стромы [2].

Так называемый лимфопролиферативный синдром характеризуется аутоиммунными процессами,

Таблица 3. Варианты повреждения протоков у различных категорий женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез (n = 122)

Причины повреждения протоков	Нерожавшие женщины, n (%)	Рожавшие женщины 35–45 лет, n (%)	Рожавшие женщины 46–60 лет, n (%)	Женщины, перенесшие аборт в течение года до начала исследования, n (%)
Лактационный мастит	0	15 (12,3)	5 (4,1)	1 (0,8)
Нелактационный мастит	5 (4,1)	6 (4,9)	17 (13,9)	3 (2,5)
Лактостаз	0	14 (11,5)	15 (12,3)	2 (1,6)
Стимуляция лактации	0	8 (6,6)	4 (3,3)	3 (2,5)
Травма	7 (5,7)	9 (7,4)	2 (1,6)	6 (4,9)
<i>Всего</i>	<i>12 (9,8)</i>	<i>52 (42,7)</i>	<i>43 (35,2)</i>	<i>15 (12,3)</i>

а отдаленный постинфекционный период – фиброзным синдромом, который обусловлен наличием спаечного процесса.

Для восстановления процессов резорбции стенки протоков и подавления развития иммунной инфильтрации перидуктальной ткани пациенткам проводилась антисклеротическая и иммуносупрессивная терапия в зависимости от состояния морфологической и УЗИ-картины ткани молочных желез.

Контроль осуществлялся с интервалом 3–6 мес на протяжении 1 года с использованием УЗИ, маммографии и данных морфологического исследования.

По результатам гормонального, цитологического, бактериологического, иммунологического исследований, а также по анамнестическим данным, собранным на основании анкетирования, нами были определены критерии риска развития РМЖ при синдроме серозной секреции молочных желез.

Полученные нами результаты показали, что развитие лимфоидной и плазмочитарной инфильтрации в перидуктальном пространстве с последующим фиброзированием стенки протоков и нарушением резорбции

протоковой жидкости является одной из возможных причин симптома сецернирующих молочных желез.

Используя данные разработанной нами анкеты, мы получили ожидаемый результат: из 122 обратившихся пациенток с серозными выделениями из сосков молочных желез в 42,6 % случаев в анамнезе отмечался мастит, в 25,4 % случаев – послеродовой лактостаз.

Как видно из табл. 3 и рисунка, наибольшая встречаемость лактационного мастита и лактостаза была среди сецернирующих женщин репродуктивного возраста. В своей группе она составила 28,7 %.

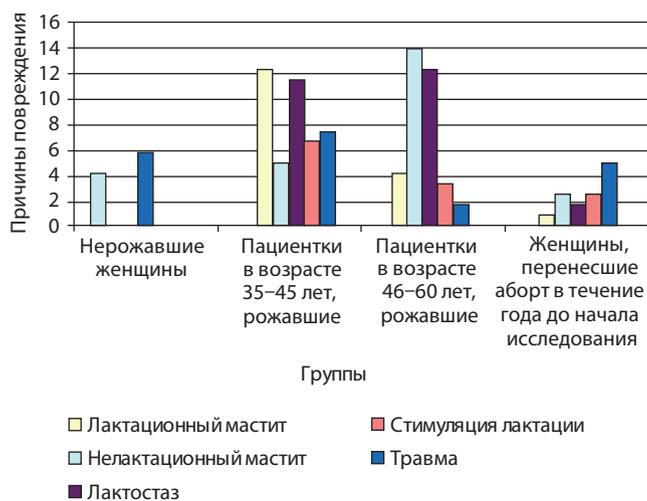
Для женщин более старшего возраста чаще были указания в анамнезе на лактостаз и нелактационный мастит – 30,3 %. Серозные выделения из сосков у пациенток, перенесших аборт в течение года до начала исследования, были связаны со всеми видами возможного повреждения в практически одинаковых количествах (0,8–4,9 %).

Нерожавшие женщины имели повреждения, не связанные с выработкой молока, поэтому у них в анамнезе были характерны травма и нелактационный мастит – 4,1 и 5,7 % соответственно.

Первый критерий – травматизация ткани молочных желез; состояние оценивалось по 3-балльной шкале:

- мастит – 3 балла;
- механическая травма – 3 балла;
- лактостаз – 2 балла;
- лактация (в том числе стимулированная) более 1,5 года – 1 балл;
- не было лактации и осложнений лактационного периода – 0 баллов.

Проведенные нами исследования показали, что пролиферативные процессы характерны для гнойного и геморрагического отделяемого. Таким образом, чем более выражен бактериальный компонент в протоковом содержимом, тем более выражена пролиферация протокового эпителия. Второй критерий развития риска РМЖ – вид микроорганизма в протоковом



Варианты повреждения протоков

содержимом молочной железы — также оценивался по 3-балльной шкале:

- патогенный — 3 балла;
- условно патогенный — 2 балла;
- низкий титр клеток — 1 балл;
- не выявлен — 0 баллов.

Третий критерий риска развития РМЖ нами представлен по оценке клеточного состава содержимого протоков. Так как эпителий протоков подвержен малигнизации, то наличие эпителиальных клеток в протоковом отделяемом является признаком разрушения стенки протоков, а появление кубического эпителия — признак начала процессов пролиферации.

Цитологическая картина протокового отделяемого молочной железы:

- кубический эпителий — 3 балла;
- плоский эпителий — 2 балла;
- молозивные тельца — 1 балл;
- бесструктурные массы — 0 баллов.

Четвертый критерий риска развития РМЖ по степени пролиферации протокового содержимого не требует объяснения и представлен также по 3-балльной шкале оценки. Степень пролиферации протокового содержимого молочной железы:

- дисплазия с атипией — 3 балла;
- высокая степень пролиферации — 2 балла;
- умеренная степень пролиферации — 1 балл;
- нет пролиферации — 0 баллов.

Ретроспективный анализ состояния женщин, получавших лечение по поводу внутрипротоковых папиллом, а также наблюдение за пациентками, по разным причинам не получавшими лечение по поводу синдрома секреции молочных желез, выявил зависимость развития пролиферативных процессов от длительности секреции (табл. 4).

Таким образом, пятый критерий — длительность секреции — риска развития РМЖ у женщин с серьезными выделениями из сосков молочных желез выглядит следующим образом:

- более 10 лет — 3 балла;
- 5–10 лет — 2 балла;
- 1–5 лет — 1 балл;
- менее 1 года — 0 баллов.

УЗИ-картина состояния протоковой системы также является критерием определения степени риска развития РМЖ в зависимости от происходящих изменений в молочной железе. Наличие внутрипротоковой папилломы как облигатного предрака, кистозно-расширенных протоков как источника повышенной гормональной концентрации, ведущей к диспластическим процессам стенок кистозных образований и перидуктальной ткани, является показанием для начала незамедлительного лечения больного.

Варианты дилатированных протоков с образованием протоковых кист и внутрипротоковых опухолей, а также наличие УЗИ-картины, характерной для интраперидуктального воспаления, расценены нами по 3-балльной шкале (табл. 5):

- дуктэктазия с внутрипротоковыми образованиями — 3 балла;
- дуктэктазия с образованием протоковых кист — 2 балла;
- дуктэктазия, осложненная интраперидуктальным хроническим воспалительным процессом или аутоиммунной реакцией ткани молочной железы — 1 балл;
- нет дуктэктазии — 0 баллов.

Таким образом, проводя суммирование полученных и оцененных по 3-балльной шкале результатов обследования, тестирования и анкетирования женщин с серьезной секрецией молочных желез, мы получили следующие критерии степени риска развития РМЖ (результаты тестирования анкетных данных):

- 0–6 баллов — низкая степень риска развития РМЖ, рекомендовано наблюдение, симптоматическое лечение;
- 6–12 баллов — средняя степень риска развития РМЖ — активное патогенетическое лечение, в том числе сопутствующей патологии;
- 12–18 баллов — высокая степень риска развития РМЖ — хирургическое лечение, дополненное патогенетической антипролиферативной терапией.

Как видно из табл. 6, исследование показателей иммунного, гормонального и рецепторного статусов при синдроме секреции молочных желез играет важную, но не определяющую роль в показателях степени

Таблица 4. Риск развития пролиферативных процессов у пациенток с серьезной секрецией молочных желез в зависимости от длительности секреции

Сроки	Онкологические критерии			
	пролиферация	травматизация	цитология	бактериологический состав
1–5 лет	0–1 балл	0–1 балл	0–1 балл	0–1 балл
5–10 лет	2–3 балла	1–2 балла	1–2 балла	1–2 балла
Более 10 лет	3 балла	2–3 балла	2–3 балла	2–3 балла

Таблица 5. Связь УЗИ-картины протоков молочных желез и пролиферативных процессов у пациенток с серозной секрецией молочных желез

Картина УЗИ	Варианты пролиферации протокового эпителия			
	дисплазия с атипией	высокая степень пролиферации	умеренная пролиферация	нет пролиферации
Дуктэктазия с внутрипротоковыми образованиями	6 баллов	5 баллов	4 балла	Не бывает
Дуктэктазия с образованием протоковых кист	5 баллов	4 балла	3 балла	Не бывает
Дуктэктазия, осложненная интраперидуктальным хроническим воспалительным процессом или аутоиммунной реакцией ткани молочной железы	4 балла	3 балла	2 балла	1 балл
Нет дуктэктазии	3 балла	2 балла	1 балл	0 баллов

Таблица 6. Факторы риска РМЖ у пациенток с серозной секрецией молочных желез

Факторы риска		
установленные	вероятные	сомнительные
Травматизация молочной железы	Иммунный статус	Возраст
Длительность секреции	Гормональный статус	Питание
Степень пролиферации протокового эпителия	Рецепторный статус	Вредные привычки
Состояние стенки протоков по УЗИ	Хронические воспалительные процессы	Избыточная масса тела, ожирение
Бактериальная инвазия	Патология эндометрия	
	Неконтролируемая гормональная терапия	

риска развития РМЖ, так как их нарушения являются неблагоприятным, но управляемым фоном для опасного в плане развития опухоли состояния.

На наш взгляд, гораздо большее внимание следует уделять другим, неуправляемым факторам риска развития РМЖ: длительности секреции, травматизации молочной железы, степени пролиферации протокового эпителия молочной железы, картине УЗИ и дуктографии.

С учетом полученных результатов исследования синдром серозной секреции следует рассматривать как клинические проявления неблагоприятного состояния и начального этапа формирования патологии протоков молочных желез, вплоть до развития протокового РМЖ.

Таким образом, чем меньшее количество баллов получается при тестировании женщин с серозными выделениями из молочных желез, тем в большей безопасности в плане развития РМЖ они находятся. Однако следует соблюдать принципы индивидуального подхода к определению тактики лечения, так как достаточно 2–3 тяжелых критериев (атипия, наличие

внутрипротокового образования), чтобы определить показания к радикальному лечению.

Выводы

1. Достоверных отличий степени выраженности железистого компонента в ткани молочных желез у секретирующих и несекретирующих женщин не выявлено.
2. Содержимое протоков молочных желез различается по клеточному и бактериальному составу у пациенток в климактерическом возрасте, у нерожавших женщин и у женщин, перенесших аборт в течение года.
3. Наличие внутрипротоковой папилломы как облигатного предрака, кистозно-расширенных протоков как источника повышенной гормональной концентрации, ведущей к диспластическим процессам стенок протоков и перидуктальной ткани, является показанием для начала незамедлительного лечения больного.
4. Отмечена зависимость развития пролиферативных процессов от длительности секреции.

5. Проплиферация протокового эпителия пропорциональна степени выраженности бактериального компонента в протоковом содержимом молочных желез.

6. Синдром серозной секреции следует рассматривать как клинические проявления неблагоприятного состояния и начального этапа формирования патологии протоков молочных желез, вплоть до протокового РМЖ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Головин Д.И. Ошибки и трудности гистологической диагностики опухолей. Л., 1982. 302 с.
2. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. Л.: Медицина, 1991. С. 6–22.
3. Дружков Б.К., Закиров Р.Ф., Красильников Д.М. Кровяные и гнойные выделения из молочных желез. Казань, 2006.
4. Lewis J.T., Hartmann L.C., Vierkant R.A. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol* 2006;30(6):665–72.

Гормональная терапия диффузной мастопатии

И.В. Высоцкая¹, В.П. Летьгин², Н.В. Левкина¹

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая vysotskaya.irina@mail.ru

В статье рассматриваются вопросы гормональной терапии диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, сочетающейся с различными нарушениями гормонального гомеостаза и гинекологической патологией.

Ключевые слова: молочная железа, дисгормональная дисплазия, гормональная коррекция, гестагены, антиэстрогены, комбинированные оральные контрацептивы, агонисты гонадотропинов

Hormone therapy for diffuse mastopathy

I.V. Vysotskaya¹, V.P. Letyagin², N.V. Levkina¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;

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

The paper considers the issues of hormone therapy for diffuse fibrocystic mastopathy concurrent with different hormonal homeostatic disorders and gynecological diseases.

Key words: breast cancer, dysghormonal dysplasia, hormone correction, gestagens, antiestrogens, combined oral contraceptives, gonadotropin-releasing hormone agonists

Среди доброкачественной патологии молочной железы мастопатии принадлежит первое место. Известное более 100 лет заболевание до настоящего времени остается предметом активного изучения. Причиной тому служат частота встречаемости и снижение качества жизни женщин с выраженной клинической симптоматикой. Нарастание пролиферативной активности, раскоординация взаимоотношений соединительнотканного и эпителиального компонентов могут инициировать развитие опухолевого поражения. По данным гистологических исследований операционного материала, сочетание рака молочной железы (РМЖ) и фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) отмечается в 46 % случаев.

Одной из наиболее частых причин развития мастопатии считаются гормональные нарушения, прежде всего в репродуктивной сфере женщины. А некоторые авторы называют молочную железу «зеркалом» эндокринной системы.

Ткань молочной железы находится под постоянным влиянием гормонов, являясь мишенью для воздействия стероидов коры надпочечников и яичников, пептидов гипофиза и щитовидной железы. При нарушениях гормонального баланса нарушается скоординированный механизм активизации и редукции пролиферативных реакций клеток молочной железы и возникает симптомокомплекс, соответствующий состоянию дисгормональной дисплазии. Очень часто подобные изменения наблюдаются среди женщин репродуктивного возраста, страдающих

различными гинекологическими заболеваниями (35–90 %) [1].

При дисфункциональных маточных кровотечениях поражение молочных желез встречается в 56,7 % случаев, при вторичной аменорее – в 43,6 %, у больных с синдромом поликистозных яичников – в 25 % случаев.

В случаях сочетания эндометриоза с миомой матки выявляются наиболее выраженные формы мастопатии: аденоз, железисто-фиброзная мастопатия, нередко с тенденцией к узлообразованию. При изолированной миоме матки очень часто развиваются аденоз и ФКМ. У пациенток с гиперплазией эндометрия степень выраженности пролиферативных процессов обычно ниже. При лютеиновой недостаточности преобладают относительно умеренные формы, сочетающиеся с жировой инфильтрацией. В случаях наличия ановуляции жировая трансформация встречается в 6 раз чаще, а количество выраженных мастопатий сокращается в 2,5 раза [2].

По мнению многих авторов, самую значительную роль в возникновении дисгормональных состояний играет дисбаланс между эстрогенами и прогестероном, в большей степени – дефицит последнего. Эти 2 гормона на протяжении всей жизни женщины играют основную роль. Эстрадиол – наиболее важный гормон среди эстрогенов, который в большей степени влияет на молочную железу. Его концентрация в соединительной ткани молочной железы в 2–20 раз выше, чем в сыворотке крови. Эстрадиол стимулирует диф-

ференцировку, пролиферацию и развитие эпителия протоков молочной железы, усиливает митотическую активность, индуцирует формирование ацинуса, а также стимулирует васкуляризацию и увеличивает гидратацию соединительной ткани.

Прогестерон, наоборот, в пределах эпителия протоков предотвращает пролиферацию и обеспечивает дифференцировку на дольки и альвеолы, тормозит митотическую активность эпителия млечных протоков, препятствует увеличению проницаемости капилляров, обусловленной эстрогенами, и уменьшает отек соединительной ткани железы. Концентрация прогестерона в тканях молочной железы в 2–10 раз выше, чем в сыворотке крови. Гормональный дисбаланс в сторону дефицита прогестерона сопровождается отеком и гипертрофией внутридольковой соединительной ткани, а пролиферация протокового эпителия приводит к obturации протоков и образованию кист [1–7].

Логично предположить, что коррекция подобных изменений эффективно удастся с помощью гестагенов, агонистов гонадотропинов, пероральных контрацептивов и антиэстрогенов [8–10].

Гестагены

Механизм действия гестагенов связан с угнетением гипофизарно-яичниковых связей и уменьшением стимулирующего пролиферацию действия эстрогенов на ткань молочных желез.

Чаще всего в терапии мастопатии применяются натуральные или синтетические гестагены. Последние принято разделять на производные прогестерона или тестостерона (производные левоноргестрела или норстероидов).

Пути введения и режим использования обычно выбираются с учетом соотношения риск/польза в конкретном клиническом случае. Препараты системного действия особенно показаны при сочетании мастопатии с аденомиозом, гиперплазией эндометрия и миомой матки.

Классическими лекарственными формами являются Примолут-нор, применяемый по 5 мг/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла; Дюфастон – аналог природного прогестерона без андрогенной, эстрогенной и кортикостероидной активности, его назначают по 5–10 мг во второй фазе цикла; Утрожестан – натуральный микронизированный прогестерон перорального или интравагинального использования без андрогеноподобных и анаболических эффектов. В связи с идентичностью препарата и эндогенного прогестерона он отличается хорошим профилем эффективности и безопасности. Более того, при наличии у пациентки гепатопатии Утрожестан может применяться интравагинально, что нивелирует негативное системное влияние. Препарат назначается по 100 мг

2–3 раза в сутки с 17-го дня менструального цикла в течение 10–14 дней (курс лечения составляет 3–6 циклов). Утрожестан особенно показан пациенткам с ФКМ в сочетании с аденомиозом, гиперплазией эндометрия и миомой матки.

С конца 80-х годов прошлого века широко используются пролонгированные гестагены: Депо-провера (по 150 мг 1 раз в месяц в течение 6–9 мес) или Норплант. По данным Р.А. Манушаровой и соавт., препараты не оказывают влияния на нормальную ткань молочных желез, но положительно воздействуют на активно пролиферирующие ткани последних и эндометрия [11].

Однако при применении препаратов гестагенного ряда следует учитывать возможность развития системных эффектов, которые в некоторых случаях лимитируют их длительное использование. Гестагены противопоказаны при выраженных нарушениях функции печени, тромбозах в анамнезе, наличии сердечно-сосудистой патологии.

Безопасность длительного назначения гестагенов, особенно у женщин в менопаузе, была поставлена под сомнение после публикации исследования WHI (Womens Health Initiative, 2002). Беспокойство было вызвано повышением риска ишемической болезни сердца и РМЖ на фоне длительной заместительной гормонотерапии, включавшей гестагенный компонент (медроксипрогестерона ацетат).

Результатом этого было изменение международных клинических рекомендаций по заместительной гормональной терапии. В отношении гестагенов было признано, что не все они равнозначны в плане нежелательных явлений. В соответствии с рекомендациями Международного общества по менопаузе, препараты натурального прогестерона обладают специфическими положительными свойствами.

В этом смысле чрезвычайно привлекательным представляется Прожестожель.

Накожные аппликации Прожестожеля применяются в целях повышения концентрации прогестерона в ткани молочной железы, которая становится в 10 раз выше, чем в кровотоке. Непрямое действие препарата связано со снижением активности ключевого фермента, регулирующего превращение эстрогена. Способ введения позволяет добиться желаемого эффекта на молочную железу без нежелательных системных влияний.

Клиническая эффективность препарата, разрешенного к практическому применению в Российской Федерации с 1999 г., была неоднократно продемонстрирована в большинстве проведенных работ. Препарат показал высокую эффективность в редукции масталгии и мастодинии – основных симптомов диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез. В исследовании Р.А. Манушаровой и соавт., в которое

вошло около 5500 женщин, получавших лечение Прожестожелем, клинический эффект был зарегистрирован у 82–97 % пациенток с масталгией и в 27 % случаев, когда мастопатия сопровождалась галактореей [11].

Аналогичные результаты продемонстрированы и в других исследованиях [12, 13], где препарат оказался объективно эффективным в 78 % наблюдений (динамика оценивалась по данным термографического или ультразвукового методов исследования). При этом большинство женщин отмечали субъективное улучшение состояния уже на 1-м месяце лечения, а корреляция с объективными данными впервые регистрировалась на 3–5-м месяце проводимой терапии.

Особого внимания заслуживает работа Г.П. Корженковой [13], в которой показано, что наиболее выраженный эффект от применения Прожестожеля отмечался в возрастных интервалах 12–17 и 18–30 лет. Данный факт примечателен, так как для молодых пациенток при неэффективности базовой терапии выбор лечения должен быть максимально щадящим.

По данным О.Б. Швецовой, после 4 мес использования препарата больные ФКМ отмечали уменьшение болевого синдрома, а у пациенток с предменструальным синдромом, принимавших гормональные контрацептивы и заместительную гормонотерапию, масталгия полностью исчезла [14]. При этом уровень циркулирующих половых стероидов оставался в пределах нормы.

Аналогичные данные приводят в своем исследовании М.А. Звычайный и соавт.: масталгия и мастодения, отмечавшиеся у 102 из 318 пациенток, получавших заместительную гормонотерапию различными препаратами, исчезли к концу 1-го месяца использования у 40 % пациенток [15]. Через 3 мес от начала проводимой терапии симптомы нагрубания и боли в молочных железах не отмечали уже 87 % пациенток. Таким образом, препарат является эффективной составляющей лечения, особенно в первые 3 мес, у значительного числа больных, нивелируя патологический симптомокомплекс.

Антагонисты гонадотропинов и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов

Применение антигонадотропинов в целях коррекции симптомов диффузной ФКМ известно с 1990-х годов. Препараты блокируют гонадотропную функцию гипофиза, подавляют секрецию лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и циклическую активность яичников. С 1980-х годов при дисгормональных заболеваниях молочных желез начато применение агонистов гонадотропинов, способных оказывать свое влияние через прямое действие на ядерные стероидные рецепторы с нарушением транскрипции тканево-специфических генов. Это приводит к сниже-

нию частоты выброса гонадотропин-рилизинг-факторов гипоталамуса.

Даназол и его аналоги являются ингибиторами продукции гонадотропных гормонов. Обычно терапию начинают с нагрузочной дозы 200–300 мг/сут в течение 2 мес, затем переходят на 100 мг ежедневно в течение 2 мес. В последующие 2 мес курса лечения препарат применяют с 14-го по 18-й дни цикла в дозе 100 мг.

По данным Л.В. Адамян и соавт., при лечении сопутствующей патологии (мастопатия + эндометриоз) агонисты рилизинг-гормонов демонстрируют высокую эффективность как в отношении изменений со стороны гениталий, так и в отношении симптомов мастопатии [16]. При сохранном репродуктивном статусе эта группа может стать 2-й линией терапии при неэффективности других видов лечения и на непродолжительное время. Клиническая стабилизация мастопатии наблюдалась у 47 % пациенток, применявших гонадотропин-рилизинг-гормоны в целях лечения эндометриоза.

В работе М.С. Габунии было показано, что у 14 пациенток с умеренно выраженной диффузной ФКМ наступило полное выздоровление, а у 13 больных с выраженной ФКМ отмечена положительная динамика или длительная ремиссия процесса [17]. Такие же результаты получены при лечении Бусерелином кистозной болезни и/или простых небольших кист молочных желез. Исчезновение болевого синдрома, а также улучшение структуры молочных желез у большинства пациенток были отмечены через 3 мес.

Применение Бусерелина в дозе 100 мг/сут приводит к значительному снижению раздражительности и боли перед менструацией, улучшению течения дисгормональных заболеваний молочных желез у 75 % больных с фибриомой матки и 80 % больных с эндометриозом.

Комбинированные пероральные контрацептивы

Комбинированные пероральные контрацептивы с успехом применяют начиная с середины прошлого века. Механизм их действия связан с подавлением гонадотропной функции гипофиза через угнетение секреторной активности гипоталамуса, в результате чего тормозится овуляция, а синтез эстрогенов снижается почти в 2 раза.

Негативное отношение к оральным контрацептивам при лечении заболеваний молочных желез сложилось за годы применения эстроген-гестагенных препаратов предыдущего поколения (Бисекурин, Нон-овлон, Инфекундин), которые содержали высокие дозировки гормонов и имели множество побочных эффектов [18].

Первым требованием, предъявляемым к этим препаратам, является низкая доза эстрогена (не более 0,035 мг этинилэстрадиола), вторым — высокая селек-

тивность гестагенов, третьим — наличие дополнительных профилактических эффектов [19].

Основные лечебные эффекты (антиэстрогенный, антиандрогенный, прогестагенный) с успехом используются в качестве патогенетической терапии диффузной ФКМ. В США применение гормональных контрацептивов ежегодно предупреждает госпитализацию 20000 женщин с данным заболеванием.

Адекватно подобранный препарат обеспечивает подавление стероидогенеза и овуляции, синтеза андрогенов, рецепторов эстрогенов в эндометрии, выравнивает чрезмерные колебания циклических гормонов [20]. Прием монофазных оральных контрацептивов хотя бы в течение года снижает риск возникновения мастопатий на 50–75 %. А регуляция менструального цикла под влиянием контрацептивов способствует снижению частоты дисфункциональных маточных кровотечений и других нарушений менструального цикла [21, 22]. По данным литературы, применение низкодозированных оральных контрацептивов для лечения дисгормональных заболеваний молочных желез эффективно в 33,3–90 % случаев [23–25].

Иногда в первые месяцы приема препаратов масталгия и мастодиния могут усиливаться. Однако они самостоятельно купируются при продолжении терапии. В тех случаях, когда ожидаемого эффекта не наблюдается, авторы рекомендуют дополнять оральные контрацептивы гестагенами.

Антиэстрогены

В конце 70-х годов прошлого века появились первые публикации, касающиеся использования антиэстрогенных препаратов для лечения ФКМ. Эти лекарственные формы уже давно являются стандартом эндокринотерапии гормонопозитивного РМЖ разных стадий. Оправдали они себя также в качестве профилактического средства, значительно снижающего риск развития контрлатерального поражения при раке одной молочной железы. В основе терапевтического действия антиэстрогенов лежит их механизм конкурентного с эстрогеном захвата с последующим блоком соответствующего рецептора.

Классические антиэстрогены, связываясь с рецептором, прерывают сигнальный путь к стимуляции про-

лиферации, не позволяя циркулирующим эндогенным эстрогенам осуществлять свои основные эффекты в органе-мишени. Это становится особенно актуальным в случае гиперэстрогении, часто наблюдающейся при мастопатии.

В ряде работ, анализирующих эффективность антиэстрогенов в терапии ФКМ, сопровождающейся масталгией и мастодинией, результаты по меньшей мере показательные [12, 17, 26]. При ежедневном использовании 10 мг тамоксифена в течение 2–3 мес терапевтического эффекта удается добиться в 75 % случаев у пациенток в пременопаузе с диффузной формой ФКМ, проявляющейся выраженной масталгией. Применение препарата в дозе 20 мг во второй фазе цикла у репродуктивных пациенток [12, 13] или 30–60 дней у менопаузальных больных обеспечивает уменьшение масталгии в 97 % клинических случаев. При этом пациентки с сохраненной менструальной функцией отмечали значительное снижение симптомов предменструального напряжения.

По собственным данным, использование тамоксифена в дозе 10 мг в течение 3 мес у 10 женщин с рецидивирующими кистами молочных желез, рефрактерными к базовой терапии, привело к полной редукции кистозных изменений у 7 больных. В остальных случаях клиническая и ультразвуковая динамика соответствовала выраженной эффективности (размер образований сократился вдвое).

Сходную результативность демонстрирует еще один представитель группы антиэстрогенов — торемифен. По данным С.В. Пушкарева и соавт., мастодиния полностью исчезла у 12 из 21 получавших лечение больных [13]. Значительное уменьшение болевого синдрома отметили 7 пациенток. При этом эффективность регистрировалась на первом месяце применения препарата.

Представленный обзор демонстрирует современные возможности коррекции гормональных нарушений, вызывающих дисгормональное состояние молочных желез. В заключение хотелось бы подчеркнуть, что только комплексное обследование и участие в выработке лечебной тактики врачей различных специальностей позволит каждой пациентке получить персонализированное лечение с оптимальной эффективностью и гарантией успеха.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдина Л.М. Дисгормональные гиперплазии молочных желез — особенности развития, дифференциальная диагностика. Радиол-практ 2007;(3):44–61.
2. Бурдина Л.М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993.
3. Манухин И.Б., Высоцкий М.М., Харлова О.Г. Доброкачественные заболевания молочных желез. В кн.: Избранные лекции по гинекологии. Под ред. И.Б. Манухина. М.: Династия, 2003. С. 71–80.
4. Овсянникова Т.В. Дисгормональная патология молочных желез — взгляд гинеколога. В кн.: Доброкачественные заболевания молочных желез. М.: АдамантЪ, 2006. С. 22–38.
5. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Комплексный подход к диагностике и лечению

- гинекологических и маммологических заболеваний и нарушений. Маммология 2005;(1):12–7.
6. Мустафин И.К. Дисгормональные болезни молочной железы. Леч врач 2009; (11):7–10.
7. Сметник В.П. Половые гормоны и молочная железа. Гинекология 2000;2(5):13–6.
8. Хасанов Р.Ш., Гилязутдинов И.А. Мастопатия. Руководство для врачей. Казань: ЗАО «Новое знание», 2006. 212 с.
9. Карахалис Л.Ю., Федорович О.К. Лечение дисменореи у женщин раннего репродуктивного возраста. Cons Med 2007; (6):3–6.
10. Серов В.Н., Тагиева Т.Т. Доброкачественные заболевания молочных желез. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс, 2006. С. 335–432.
11. Манушарова Р.А., Черкезова Р.И. Фиброзно-кистозная мастопатия: клиника, диагностика и лечение. Леч врач 2011;(1):44–7.
12. Горин В.С., Емельянова О.В., Резниченко Е.В. Принципы лечения мастопатии. Сиб мед журн 2008;83(8):9–14.
13. Пушкарев С.В., Скуридина И.В., Ткачук О.А. и др. Рак молочной железы. Новосибирск: Сибмедииздат, 2003. 88 с.
14. Швецова О.Б. Возможности применения Прожестожеля у больных с масталгией. Гинекология 2000;2(5):148–50.
15. Звычайный М.А., Воронцова А.В., Ханафиев Г.Х. Перспективы использования Прожестожеля для повышения приемлемости заместительной гормональной терапии у женщин с дефицитом половых стероидов. Рос вестн акуш гинекол 2004;(2):58–61.
16. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1998.
17. Летягин В.П., Высоцкая И.В. Лечение диффузной фиброзно-кистозной болезни. Опухоли женской репродуктивной системы 2007;(1–2):47–9.
18. Зубкин В.И. Патогенез, диагностика, комплексное лечение и профилактика рецидивов доброкачественных дисплазий молочных желез: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 209 с.
19. Летягин В.П. Современные аспекты лечения заболеваний молочной железы. Материалы науч-практ конференции. М., 2004. С. 23–7.
20. <http://www.mastopatia.ru/profi.html>.
21. Коколина В.Ф. Контрацепция у подростков. Рос мед журн 2005;(2):58–62.
22. Leonardi M. Hormonal contraception and benign breast disease. Evaluation of a treatment protocol for chronic mastopathy with mastalgia Minerva Gynecol 1997;49(6):271–6.
23. Прилепская В.Н., Назаров Н.М. Новые технологии в контрацепции: гормональные релизинг-системы. Гинекология 2005;7(1):41–4.
24. Межевитинова Е.А. Опыт лечения предменструального синдрома комбинированным гормональным контрацептивом 3-го поколения «Марвелон». Гинекология 2003;5(4):158–61.
25. Тагиева Т.Т. Доброкачественные заболевания молочных желез у женщин позднего репродуктивного возраста: возможности трансдермальной гестагенной терапии. Гинекология 2005;7(4):196–9.
26. Сердюков И.Е. Опыт лечения мастопатии у женщин в менопаузе. Онкология 2008;10(4):431.

Характеристика субпопуляций лимфоцитов периферической крови и лимфатических узлов у больных раком яичников

И.Ж. Шубина, А.Н. Грицай, Л.Т. Мамедова, А.В. Сергеев, С.А. Кузнецов,
Н.Р. Погосян, Н.И. Лазарева, М.В. Киселевский
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Ирина Жановна Шубина irinashubina@mail.ru

Все больше данных свидетельствуют о том, что рак яичников (РЯ) является иммуногенной опухолью. Проводятся клинические исследования по иммунотерапии на основе активированных натуральных киллеров (НК) и дендритных клеток (ДК). В качестве источника эффекторов иммунитета предлагается использовать мононуклеарные клетки (МНК) как периферической крови, так и лимфатических узлов (ЛУ) пациенток. В данной работе дана характеристика эффекторных клеток периферической крови и ЛУ у больных РЯ. В периферической крови обнаружены субпопуляции Т-клеток: Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и НК. В ЛУ практически не обнаруживали экспрессию антигенов НК, при этом отмечали экспрессию маркеров ДК и Т-регуляторных клеток. Цитотоксическая активность МНК была выше по отношению к аутологичным опухолевым клеткам, чем к клеткам линии K562. В образцах опухолевой ткани РЯ наблюдали незначительное содержание опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов.

Ключевые слова: рак яичников, лимфатические узлы, иммунотерапия, натуральные киллеры, дендритные клетки, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты

Characteristics of lymphocyte subpopulations in the peripheral blood and lymph nodes of patients with ovarian cancer

I.Zh. Shubina, A.N. Gritsay, L.T. Mamedova, A.V. Sergeev, S.A. Kuznetsov,
N.R. Pogosyan, N.I. Lazareva, M.V. Kiselevsky

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

More and more data suggest that ovarian cancer (OC) is an immunogenic tumor. Clinical trials dealing with immunotherapy based on activated natural killer (NK) cells and dendritic cells (DC) are under way. Mononuclear cells (MNCs) from both peripheral blood and lymph nodes (LN) are proposed to be used as a source of immunity effectors. This paper characterizes peripheral blood and LN effector cells in patients with OC. The peripheral blood displayed T cell subpopulations: T helper cells, cytotoxic T lymphocytes, and NK cells. LN showed virtually no expression of NK cell antigens, but exhibited the expression of markers of DC and T regulatory cells at the same time. The cytotoxic activity of MNCs against autologous tumor cells was higher than that against the K562 cell line. OC tissue samples were observed to contain low tumor-infiltrating lymphocyte counts.

Key words: ovarian cancer, lymph nodes, immunotherapy, natural killer cells, dendritic cells, tumor-infiltrating lymphocytes

Введение

Если принять во внимание, что рак яичников (РЯ) — это иммуногенная опухоль, то иммунотерапия, направленная на стимуляцию врожденного и адаптивного иммунитета, может вызывать лечебный эффект у пациенток с РЯ [1–3].

Во всем мире проводятся многочисленные клинические исследования различных методов клеточной иммунотерапии. Чаще всего для этих целей используют активированные интерлейкины-2 (ИЛ-2) или другие цитокины лимфоцитов (лимфокин-активированные киллеры (ЛАК), цитокин-индуцированные киллеры (ЦИК), активированные натуральные киллеры (а-НК), опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ОИЛ) и вакцины, например, разработанные на основе дендритных клеток (ДК)) [4–7]. Однако в связи с невысокой эффективностью эти методы не включены в стандарты лечения.

Действие а-НК (ЛАК, ЦИК) и ДК-вакцин направлено на стимуляцию разных звеньев противоопухолевого иммунитета: врожденного и адаптивного. Для реализации адаптивного иммунитета необходимо наличие на трансформированных клетках опухолевого антигена и молекул МНС (major histocompatibility complex — главный комплекс гистосовместимости), в то время как эффекторы врожденного иммунитета, напротив, действуют независимо от экспрессии антигенов, а сигналом на киллинг является отсутствие или низкий уровень МНС на клеточной мембране. Учитывая гетерогенность популяции опухолевых клеток, весьма вероятно, что в опухоли могут быть представлены различные подтипы клеток с разным уровнем экспрессии опухолевых антигенов и МНС. Следовательно, применение лишь одного из отмеченных методов адаптивной иммунотерапии может оказать воздействие только на определенные субпопуля-

ции злокачественно трансформированных клеток и даже привести к развитию иммунорезистентных клонов за счет избирательной элиминации иммуночувствительных клеток. Поэтому в последние годы появляются работы, посвященные мультицеллюлярной иммунотерапии онкологических больных на основе комбинации активированных киллеров и ДК. Такое сочетание представляется целесообразным также потому, что эффекторы врожденного иммунитета (НК, НК Т-клеток) и ДК способны усиливать эффекты друг друга [8].

Н. Kimura et al. использовали в клинических исследованиях активированные эффекторные клетки, выделенные из интактных лимфатических узлов (ЛУ), дренирующих область опухоли, в которых были и лимфоциты, и ДК [9]. Авторы предположили, что эти ДК примированы опухолевым антигеном и при совместной инкубации с активированными лимфоцитами могут индуцировать опухоль-специфические цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ). Например, использование в адьювантном режиме а-НК в комбинации с ДК и 2 курсов карбоплатина в сочетании с паклитакселом позволило повысить 5-летнюю выживаемость у больных немелкоклеточным раком легкого в контрольной группе (2 курса карбоплатин + паклитаксел) с 12,5 до 58,4 % при хорошей переносимости метода.

Режим адьювантной адаптивной иммунотерапии с применением а-НК и ДК из удаленных во время операции ЛУ может быть использован в целях продления безрецидивного периода жизни у больных РЯ после радикального лечения.

Материалы и методы

В исследование были включены 17 больных в возрасте 46–67 лет с верифицированным диагнозом РЯ, из них 9 пациенток не получали предшествующую неоадьювантную противоопухолевую терапию, а 8 женщин получали ее в режиме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АУС-6. На момент исследования все больные получили хирургическое лечение по поводу РЯ. Все пациентки давали информированное согласие по форме, утвержденной этическим комитетом ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Выделение мононуклеарных клеток (МНК) из стабилизированной гепарином (25 ед/мл) периферической крови пациенток, полученной перед хирургической операцией, проводили на одноступенчатом градиенте фиколл-урографина с плотностью 1,077 г/см³ центрифугированием при 1500 об/мин в течение 20 мин по стандартной методике [10].

Удаленные во время операции ЛУ передавали в лабораторию для исследования в течение 30 мин. Полученный материал подвергали механической дезагрегации, получали клеточную суспензию, дважды отмывали центрифугированием при 1500 об/мин по 3 мин в 10-крат-

ном объеме раствора Хэнкса. Центрифугат ресуспендировали в растворе Хэнкса, затем фильтровали через стерильную нейлоновую сетку для клеток с диаметром пор 40 мкм (SPL Lifesciences, Корея).

Полученную после стандартной процедуры выделения суспензию МНК инкубировали в полной культуральной среде (ПКС) – среда RPMI-1640, содержащая 10 % эмбриональной бычьей сыворотки, L-глутамин (150 мкг/мл), пенициллин (50 Ед/мл), стрептомицин (50 мкг/мл) в объеме 10 мл в культуральных флаконах при 37 °С в атмосфере 5 % СО₂. Для поддержания клеточной культуры ПКС меняли раз в 3 дня.

Культуру опухолевых клеток РЯ получали из асцитической жидкости, полученной после операции пациенток с данным заболеванием. Опухолевые клетки отмывали от асцитической жидкости центрифугированием при 1500 об/мин в течение 3–5 мин, используя раствор Хэнкса. Затем осадок ресуспендировали в ПКС и опухолевые клетки инкубировали в культуральных флаконах для получения плотного монослоя при температуре 37 °С в атмосфере 5 % СО₂.

Цитотоксическую активность лимфоцитов определяли с помощью МТТ-теста. В качестве клеток-мишеней использовали опухолевые клетки линии K562 (эритробластный лейкоз человека), а также опухолевые клетки РЯ, выделенные из асцитической жидкости пациента и переведенные в клеточную культуру. Опухолевые клетки (2 × 10⁴ в 1 мл) инкубировали в ПКС с МНК в соотношениях клетка-мишень/эффектор, равных 1:5 и 1:2, в плоскостных 96-луночных микропланшетах в течение 24 ч при 37 °С и 5 % СО₂. По истечении срока инкубации в каждую лунку добавляли по 20 мкл рабочего раствора витального красителя МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-диметилтетразолий бромид). После этого клетки инкубировали 2 ч в СО₂-инкубаторе. Надосадочную среду удаляли с помощью шприца, затем в лунки добавляли по 150 мкл диметилсульфоксида (ДМСО). Через 20 мин инкубации при комнатной температуре измеряли оптическую плотность на мультисканере при длине волны 540 нм. Используя эти данные, рассчитывали процент цитотоксичности по формуле:

$$\text{ЦИ (\%)} = (1 - (\text{ОП}_{\text{Э+М}} - \text{ОП}_{\text{Э}}) / \text{ОП}_{\text{М}}) \times 100,$$

где ЦИ – цитотоксический индекс; ОП_{Э+М} – значение оптической плотности в лунках изучаемых серий; ОП_Э – значение оптической плотности в лунках с мононуклеарными лейкоцитами; ОП_М – значение оптической плотности в лунках с клетками опухоли.

Приготовление цитологического препарата

Для приготовления препарата 10–15 мкл клеточного центрифугата наносили на предметное стекло, фиксировали раствором Май-Грюнвальда в течение 10 мин, отмывали фиксатор дистиллированной водой,

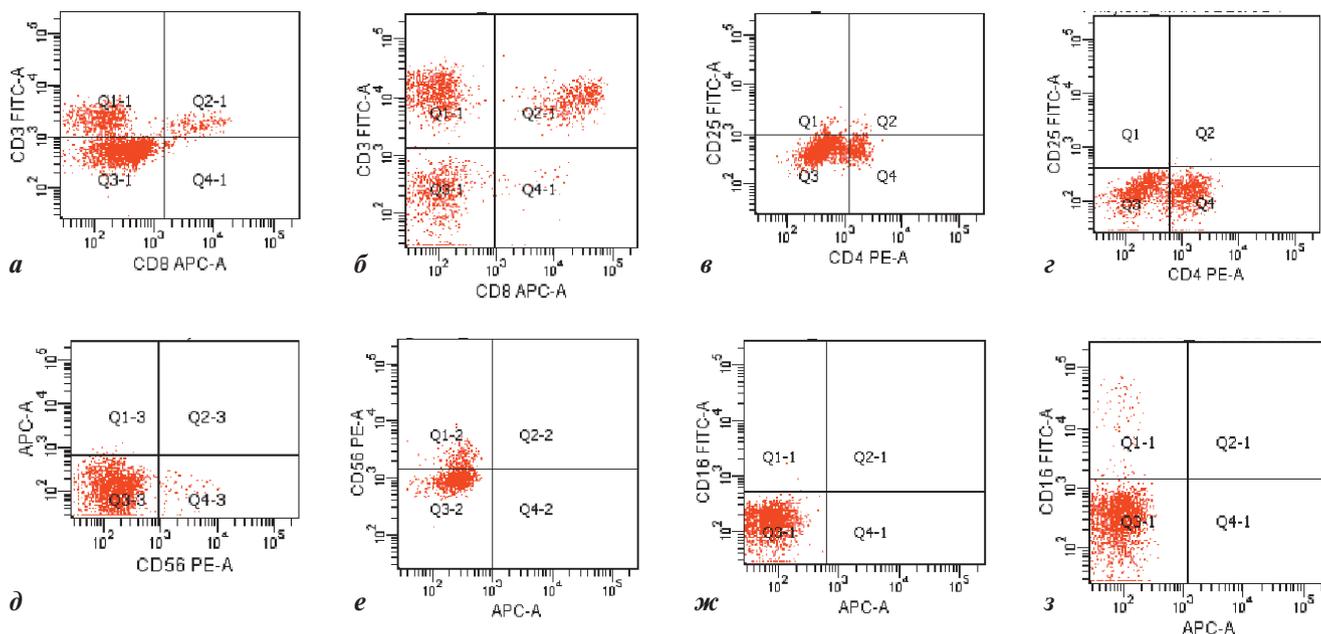


Рис. 1. Экспрессия поверхностных маркеров на МНК, выделенных из ЛУ и периферической крови больных РЯ. Экспрессия маркеров CD3 и CD3/CD8 на МНК, выделенных из ЛУ (а); CD3 и CD3/CD8 на МНК периферической крови (б); CD4 и CD25/CD4 на МНК, выделенных из ЛУ (в); CD4 и CD25/CD4 на МНК периферической крови (г); CD56 на МНК, выделенных из ЛУ (д); CD56 на МНК периферической крови (е); CD16 на МНК, выделенных из ЛУ (ж); CD16 на МНК периферической крови (з). CD – кластеры дифференцировки лимфоцитов, FITC – флуоресцеинизотиоцианат, PE – фикоэритрин, APC – аллофикоцианин; график в формате Dot Plot, оси x и y – интенсивность флуоресценции (MFI – mean fluorescence intensity), усл. ед.

окрашивали азур-эозином по Романовскому–Гимзе. Визуализацию и получение фотоснимков осуществляли с помощью системы AxioVision 4 (Carl Zeiss, Германия).

Проточная цитофлуориметрия

Определение иммунофенотипа МНК проводили при помощи моноклональных антител (МКА) против соответствующих антигенов, конъюгированных с флуоресцентными красителями FITC, PE или APC: CD3, CD8, CD4, CD25, CD45, CD14, CD16, CD56, CD86, CD11c, HLA-DR.

Цитометрические измерения осуществляли на проточном цитофлуориметре, оснащенный 2 лазерами с длиной волны 488 нм и 635 нм. Данные анализировали при выделении соответствующего гейта клеточной популяции в режиме распределения клеток Dot Plot по их линейному прямому и боковому светорассеянию. При учете результатов подсчитывали 5000 событий в гейте.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета статистических программ Excel и BD FACSDiva.

Результаты и обсуждение

Для определения субпопуляций клеток оценивали экспрессию поверхностных маркеров МНК, выделенных из периферической крови (группа МНК) и ЛУ (группа ЛУ) больных РЯ. На рис. 1а–з представлены

примеры графиков распределения обнаруженных субпопуляций зрелых Т-клеток, ЦТЛ, Т-хелперов, Т-регуляторных клеток, НК.

При сравнительном изучении иммунофенотипа популяции лейкоцитарных клеток (CD45+) было обнаружено, что в ЛУ представлены субпопуляции клеток, несущих поверхностные маркеры CD3 (Т-лимфоциты), от 24,6 до 79,8 % общего пула исследуемых клеток; CD4 (Т-хелперы) – от 13,4 до 55,3 %; CD3/CD8 (ЦТЛ) – от 3,8 до 14,1 %; CD16 (НК-клетки) – от 0 до 0,5 %; CD16/CD56 (НК) – от 0 до 0,8 %; CD56 (НК) – от 0 до 2,4 %; CD86 (ДК) – от 0,5 до 23,5 %; CD11c (ДК) – от 0 до 29,3 %; CD4/CD25 (Т-регуляторные клетки) – от 0 до 12,9 % (группа ЛУ) (рис. 2а).

В группе МНК распределение субпопуляций клеток по экспрессии поверхностных маркеров было следующим: CD3+ – от 18,8 до 74,9 % общего пула исследуемых клеток; CD4+ – от 9,4 до 64,0 %; CD3+/CD8+ – от 4,4 до 30,8 %; CD16+ – от 0 до 7,7 %; CD16+/CD56+ – от 0 до 20,0 %; CD56+ – от 0 до 14,9 %; CD86+ – от 0 до 0,9 %; CD11c+ – от 0 до 7,8 %; CD4+/CD25+ – от 0 до 2,0 % (рис. 2б).

Из представленных данных (см. рис. 2а, б) видно, что в ЛУ практически отсутствует субпопуляция НК-клеток (в норме она может достигать 3 % общего пула МНК в ЛУ [11]). Несмотря на то что в МНК периферической крови эта субпопуляция сохраняется, ее содержание значительно снижено (от 0 до 20 %) по сравне-

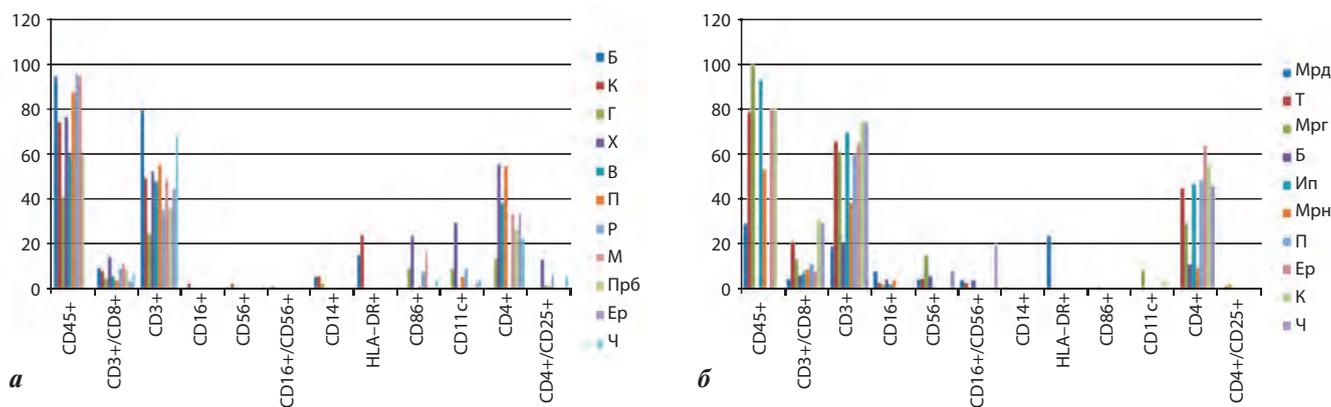


Рис. 2. Распределение субпопуляций лимфоцитов в ЛУ (а) и в периферической крови (б) у больных РЯ. Буквенными сокращениями обозначены разные пациенты

нию с референсными значениями (5–20 %). В ЛУ обнаружен значительный уровень экспрессии маркеров незрелых CD86+ и зрелых CD11c+ ДК. В периферической крови практически не наблюдали экспрессию маркеров ДК, также экспрессию маркеров супрессорной субпопуляции Т-регуляторных клеток CD4+/CD25+, однако эта субпопуляция была зарегистрирована в половине образцов МНК ЛУ.

Представленные результаты демонстрируют различия в субпопуляционном составе ЛУ и МНК периферической крови больных РЯ. Иммунный ответ на опухоль-ассоциированные антигены сначала развивается в дренирующих опухоль ЛУ [12]. Именно в этих вторичных лимфоидных органах может быть эффективно индуцирован иммунный ответ, так как здесь может происходить межклеточное взаимодействие в условиях микроокружения, насыщенного различными цитокинами [13]. На раннем этапе развития опухоли в дренирующих ЛУ происходит первичное распознавание опухоль-ассоциированных антигенов ЦТЛ в результате примирования нативных Т-клеток. ДК являются специфическими антигенпрезенти-

рующими клетками. Незрелые ДК неподвижно инкорпорированы в ткань ЛУ и способны к активному захвату и процессингу антигенов, в то время как зрелые ДК сохраняют мобильность и способны презентировать антиген в комплексе с молекулами МНС II и покоящимися Т-клетками [14].

Таким образом, в условиях дренирующего ЛУ в присутствии ДК и Т-клеток возможна индукция специфического иммунного ответа. Отсутствие субпопуляции НК (см. рис. 2а), играющих одну из главных ролей в развитии реакции врожденного иммунитета, вероятно, является следствием супрессорного воздействия цитокинов, выделяемых Т-регуляторными клетками, обнаруженными в образцах МНК ЛУ (см. рис. 2а) и других иммуносупрессивных факторов, выделяемых опухолью, другими факторами микроокружения, включая ко-стимулирующую молекулу В7.1 (CD80) или В7.2 (CD86) (см. рис. 2а) [15–17].

Выделенные из периферической крови МНК, а также на градиенте фиколл-урографина клетки из асцитической жидкости больных РЯ инкубировали в ПКС RPMI-1640. На рис. 3 представлены цитологи-

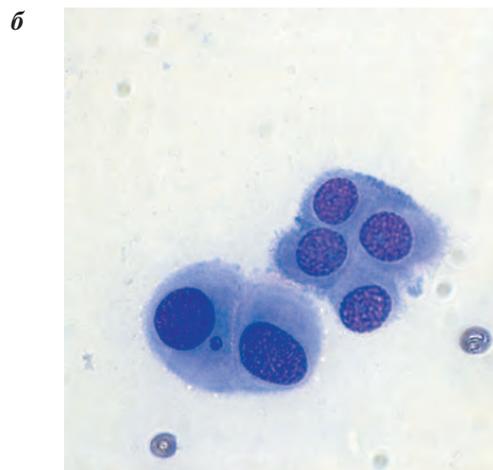
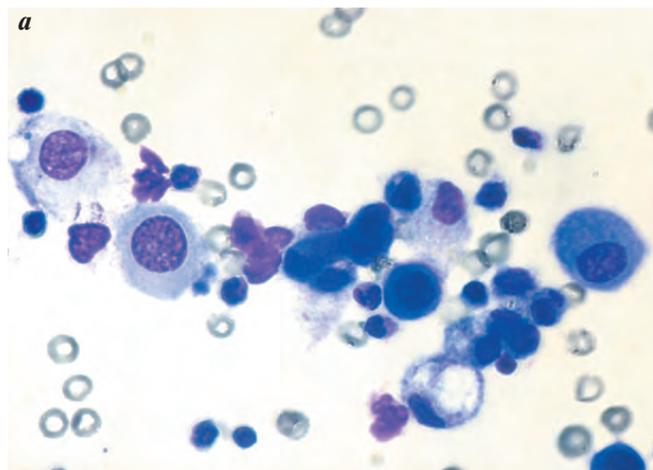


Рис. 3. Цитологический препарат из асцита. Окраска по Романовскому—Гимзе азур-эозином. Ув. 10 × 90. Клетки карциномы яичника: лейкоциты, эритроциты (а); эритроциты (б)

Цитотоксическая активность МНК в отношении опухолевых клеток РЯ и K562 (%) (n = 6)

Соотношение клетка-мишень/клетка-эффектор	Карцинома яичника (РЯ)	K562
1:5	47,3 ± 3,5	37,5 ± 2,8
1:2	25,2 ± 2,7	16,2 ± 3,2

ческие препараты асцита больных РЯ. На препаратах отчетливо видны значительного размера опухолевые клетки, некоторые из них многоядерные (рис. 3а, б), некоторые имеют сильно вакуолизированную цитоплазму (см. рис. 3а). На препарате также определяются лейкоциты (см. рис. 3а) и эритроциты (см. рис. 3а, б).

Клетки, полученные из асцитической жидкости, инкубировали в культуральных флаконах в ПКС при 37 °С в атмосфере 5 % CO₂, каждые 3 дня меняя среду и поддерживая рост культуры в виде плотного монослоя опухолевых клеток. Клетки карциномы яичника (РЯ) хорошо пролиферировали, было проведено не менее 20 пассажей в течение 4 мес.

Для анализа цитотоксической активности МНК (МТТ-тест) монослой клеток РЯ снимали с пластиковых флаконов раствором Версена, дважды центрифугировали в растворе Хэнкса и использовали для сравнительного МТТ-теста. МНК инкубировали с аутологичными клетками РЯ и с аллогенными клетками эритробластного лейкоза человека K562 в соотношениях 1:2 и 1:5 (клетка-мишень/клетка-эффектор) (таблица).

Из полученных данных видно, что наиболее высокая цитотоксичность наблюдается в отношении аутологичных клеток карциномы яичника по сравнению

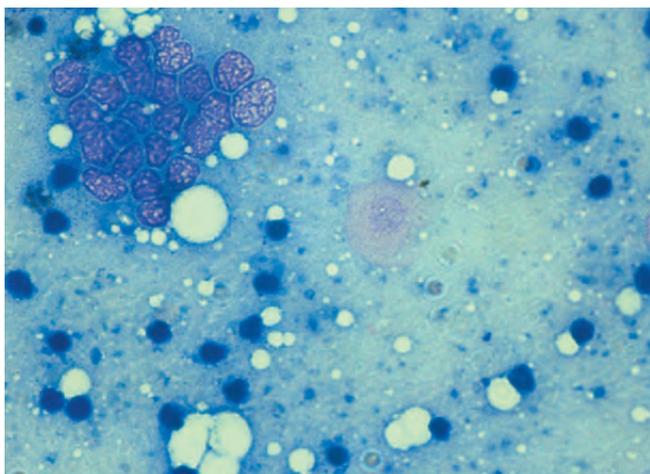


Рис. 4. Отпечаток части ЛУ больной РЯ. Окраска по Романовскому–Гимзе азур-эозином. Ув. 10 × 90

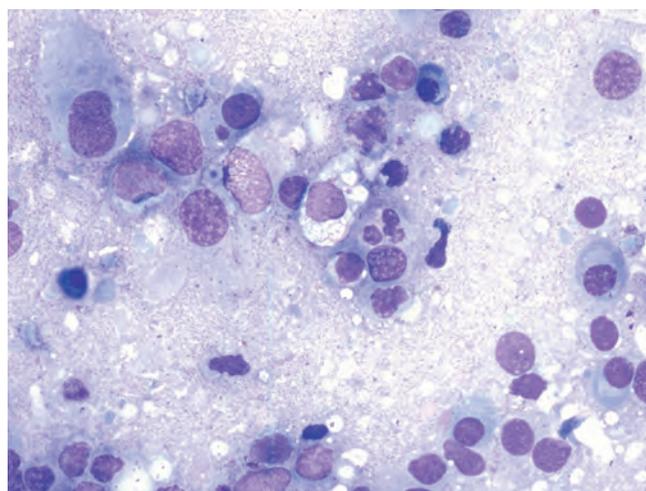


Рис. 5. Отпечаток опухолевой ткани больной РЯ. Окраска по Романовскому–Гимзе азур-эозином. Ув. 10 × 90

с аллогенными клетками K562 (47,3 ± 3,5 и 37,5 ± 2,8 % соответственно) при большем соотношении клетка-мишень/клетка-эффектор 1:5 ($p < 0,05$).

Для того чтобы визуальное оценить клеточный состав ЛУ и опухолевой ткани, были сделаны цитологические препараты их отпечатков. На рис. 4 можно видеть отдельную опухолевую клетку и скопление клеток РЯ в виде формирующегося метастаза. Также можно отметить присутствие лимфоцитов на данном препарате отпечатка ЛУ.

На цитологическом препарате отпечатка опухолевой ткани (рис. 5) можно выделить клетки хорошо дифференцированной аденокарциномы яичников, зрелые Т-клетки, активированные Т-клетки, макрофаг, 3 плазматические клетки. Можно предположить, что в опухоли происходит активное взаимодействие ОИЛ и злокачественно трансформированных клеток. Вероятно, в опухолевой ткани могут происходить и непосредственные межклеточные контакты.

Для изучения субпопуляционного состава ОИЛ образцы опухоли механически дезагрегировали, получали клеточную суспензию, дважды отмывали центрифугированием в 10-кратном объеме раствора Хэнкса, центрифугат фильтровали через стерильную нейлоновую сетку с диаметром пор 40 мкм. Полученную таким образом клеточную суспензию инкубировали в ПКС в стандартных условиях. При этом пролиферации лимфоцитов *in vitro* не наблюдали, в то время как опухолевые клетки образовывали плотный монослой в течение непродолжительного периода инкубации.

Заключение

Исзуемые в настоящее время подходы клеточной иммунотерапии включают использование как активированных *ex vivo* разными цитокинами НК [18–21], так и выделенных из дренирующей опухоль ЛУ МНК [9] и ОИЛ [22, 23].

Результаты, полученные в данном исследовании, позволяют предположить, что ЛУ могут служить источником эффекторных клеток, генерируемых для последующего использования в противоопухолевой иммунотерапии. Субпопуляционный состав МНК ЛУ представлен зрелыми Т-лимфоцитами, Т-хелперами, ЦТЛ, незначительным количеством Т-регуляторных клеток, а также субпопуляцией клеток, экспрессирующих маркеры ДК (CD86, CD11c).

По данным литературы, иммунотерапия с использованием аутологичных ОИЛ представляется одним из наиболее перспективных методов адаптивной кле-

точной терапии [24]. Однако в данном исследовании содержание ОИЛ в опухолевой ткани оказалось недостаточным для получения хорошо пролиферирующей культуры лимфоцитов. Предлагаемые в упомянутых литературных источниках методы иммунотерапии с помощью ОИЛ обычно включают использование также и других активированных эффекторов иммунитета, полученных из периферической крови, таких как НК, Т-клетки, ЦТЛ, а также ИЛ-2 и иных модифицирующих факторов. Возможно, именно эти популяции лимфоцитов следует рассматривать как наиболее функционально активные источники для клеточной иммунотерапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Zhang L., Conejo-Garcia J.R., Katsaros D. et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348(3):203–13.
- Chu C.S., Kim S.H., June C.H., Coukos G. Immunotherapy opportunities in ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8(2):243–57.
- Kandalaf L.E., Powell D.J. Jr., Singh N., Coukos G. Immunotherapy for ovarian cancer: what's next? *J Clin Oncol* 2011;29(7):925–33.
- Адоптивная клеточная терапия: клинические исследования. В кн.: Биологические методы лечения онкологических заболеваний. Под ред. В.Т. ДеВита, С. Хеллман, С.А. Розенберг. Пер. с англ. М.: Медицина, 2002. С. 504–22.
- Hontscha C., Borck Y., Zhou H. et al. Clinical trials on CIK cells: first report of the international registry on CIK cells (IRCC). *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137(2):305–10.
- Моисеенко В.М. Вакциноterapia при меланоме кожи. *Рос онкол журн* 2005;3:52–6.
- Sabado R.L., Bhardwaj N. Directing dendritic cell immunotherapy towards successful cancer treatment. *Immunotherapy* 2010;2(1):37–56.
- Valteau-Couanet D., Leboulaire C., Maincent K. et al. Dendritic cells for NK/LAK activation: rationale for multicellular immunotherapy in neuroblastoma patients. *Blood* 2002;100(7):2554–61.
- Kimura H., Iizasa T., Ishikawa A. et al. Prospective phase II study of post-surgical adjuvant chemo-immunotherapy using autologous dendritic cells and activated killer cells from tissue culture of tumor draining lymph nodes in primary lung cancer patients. *Anticancer Res* 2008;28(2B):1229–38.
- Шубина И.Ж., Титов К.С., Лебединская О.В. и др. Сравнительная характеристика лимфокин-активированных киллеров, генерированных из различных источников. *Рос биотер журн* 2006;3:43–50.
- Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Физиология естественных киллеров. М.: Медицина–Здоровье, 2005. С. 456.
- Vuylsteke R.J., van Leeuwen P.A., Meijer S. et al. Sampling tumor-draining lymph nodes for phenotypic and functional analysis of dendritic cells and T cells. *Am J Pathol* 2002;161(1):19–26.
- Santin A.D. Lymph node metastases: the importance of the microenvironment. *Cancer* 2000;88(1):175–9.
- De Vries I.J., Krooshoop D.J., Scharenborg N.M. et al. Effective migration of antigen-pulsed dendritic cells to lymph nodes in melanoma patients is determined by their maturation state. *Cancer Res* 2003;63(1):12–7.
- Tanaka H., Tanaka J., Kjaergaard J., Shu S. Depletion of CD4+ CD25+ regulatory cells augments the generation of specific immune T cells in tumor-draining lymph nodes. *J Immunother* 2002;25(3):207–17.
- Ishigami S., Natsugoe S., Hokita S. et al. Intranodal antitumor immunocyte infiltration in node-negative gastric cancers. *Clin Cancer Res* 2000;6(7):2611–7.
- Dong H., Strome S.E., Salomao D.R. et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002;8(8):793–800.
- Jiang J., Xu N., Wu C. et al. Treatment of advanced gastric cancer by chemotherapy combined with autologous cytokine-induced killer cells. *Anticancer Res* 2006;26(3B):2237–42.
- Hui D., Qiang L., Jian W. et al. A randomized controlled trial of postoperative adjuvant cytokine-induced killer cells immunotherapy after radical resection of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2009;41(1):36–41.
- Weng D.S., Zhou J., Zhou Q.M. et al. Minimally invasive treatment combined with cytokine-induced killer cells therapy lower the short-term recurrence rates of hepatocellular carcinomas. *J Immunother* 2008;31(1):63–71.
- Титов К.С., Демидов Л.В., Киселевский М.В. и др. Внутривлепуральная иммунотерапия метастатических плевритов у больных раком молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2009;(3–4):29–33.
- Nguyen L.T., Yen P.H., Nie J. et al. Expansion and characterization of human melanoma tumor-infiltrating lymphocytes (TILs). *PLoS One* 2010;5(11):e13940.
- Brunner A., Hinterholzer S., Riss P. et al. Immunoeexpression of B7-H3 in endometrial cancer: relation to tumor T-cell infiltration and prognosis. *Gynecol Oncol* 2012;124(1):105–11.
- Wu R., Forget M.A., Chacon J. et al. Adoptive T-cell therapy using autologous tumor-infiltrating lymphocytes for metastatic melanoma: current status and future outlook. *Cancer J* 2012;18(2):160–75.

Роль парамагнитных контрастных препаратов в оценке структур малого таза у женщин с лейомиомами матки при планировании эмболизации маточных артерий

Е.А. Павловская¹, Е.А. Юхно¹, В.В. Рязанов¹, И.А. Трофименко², С.А. Сосин³, С.В. Серебрякова⁴

¹Кафедра рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВПО

«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

²СПбГБУЗ «Городская больница № 40»;

³ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁴ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург

Контакты: Елена Антоновна Юхно L55@yandex.ru

Эмболизация маточных артерий (ЭМА) является органосохраняющим методом и представляет собой доступную и технически простую альтернативу традиционному хирургическому методу. Магнитно-резонансная томография (МРТ) на сегодняшний день является «золотым стандартом» в диагностике патологии малого таза у женщин. Выполнение МРТ малого таза перед процедурой эмболизации позволяет более точно по сравнению с ультразвуковым исследованием локализовать лейомиоматозные узлы, а также определить тип их строения и степень васкуляризации по накоплению ими контрастного препарата. Проведение исследования с внутривенным контрастированием через 1, 6 и 12 мес после процедуры дает информацию о ее эффективности, оцениваемой по отсутствию накопления контрастного препарата лейомиомами, а также по уменьшению объема матки и узлов. В случае сочетания лейомиомы матки с эндометриозом у пациенток, подвергающихся эмболизации, использование метода может выявить реваскуляризацию узлов. Применение парамагнитных контрастных препаратов позволяет более точно определять гистологический тип лейомиомы, а также является незаменимым для оценки эффективности ЭМА и выявления осложнений.

Ключевые слова: лейомиома, эмболизация маточных артерий, магнитно-резонансная томография, малый таз

Contrast enhanced magnetic resonance imaging for uterine artery embolization efficiency assessment in women with leiomyoma uteri

Ye.A. Pavlovskaya¹, Ye.A. Yukhno¹, V.V. Ryzanov¹, I.A. Trofimenko², S.A. Sosin³, S.V. Serebryakova⁴

¹Department of Roentgenology and Radiology with Course of Ultrasound Diagnosis, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg;

²City Hospital Forty, Saint Petersburg;

³V.A. Almazov Federal Medicine Research Center, Ministry of Health, Saint Petersburg;

⁴A.M. Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Emergency Situations of Russia, Saint Petersburg

Uterine artery embolization (UAE) is minimally invasive, less complicated and uterine-preserve procedure when compared to traditional surgical options. Magnetic resonance imaging (MRI) is the preferred modality in gynecologic pathology visualization. MRI is more accurate than transvaginal ultrasound in evaluating number, size and structure of the fibroids as well as their vascularization (by means of contrast enhancement) on pre-UAE uterus. On post-UAE contrast enhanced MRI, performed in 1, 6 and 12 month after the procedure, shrinkage of fibroids as well as the absence of their enhancement can be registered, showing the success or the manipulation. In case when leiomyoma is accompanied with adenomyosis, poor response of UAE can be noted by means of enhanced MRI revealing revascularization of fibroids. Thus, enhanced MRI is essential in UAE efficiency assessment, predicting treatment response and its complications.

Key words: leiomyoma, uterine artery embolization, magnetic resonance imaging, pelvis

Лейомиомы представляют собой наиболее распространенную опухоль малого таза у женщин и, по различным данным, встречаются у 20–30 % всех женщин репродуктивного возраста [1–3]. Частота возникновения лейомиомы матки, по данным отечественных авторов, составляет 15–17 % у женщин старше 30 лет и 30–35 % у женщин, достигших пременопаузального возраста [4–6]. Клинические проявления лейомиомы присутствуют у 10–20 % женщин [1, 4, 7] и включают

меноррагию, боли, учащенное мочеиспускание, констипацию и анемию.

До недавнего времени основным методом лечения миомы в сочетании с аденомиозом считался хирургический – гистерэктомия или миомэктомия, однако в последние 10 лет во всем мире успешно применяется метод эмболизации маточных артерий (ЭМА) [8, 9].

ЭМА является органосохраняющим методом и представляет собой доступную и технически простую

альтернативу традиционным хирургическим методам. Это ангиографическая процедура, осуществляемая через бедренный доступ. В условиях рентгеноперационной производится селективная катетеризация маточных артерий и введение рентгеноконтрастного препарата в целях определения возможных маточно-яичниковых анастомозов. После получения ангиографического изображения в маточные артерии вводится эмболизат (поливинилалкоголь) до полного прекращения кровотока. Затем для оценки наличия коллатерального кровотока контрастный препарат вводится повторно. По данным W.J. Walker et al. [9], после проведения данной манипуляции пациентки отмечают исчезновение кровотечений в 84 % случаев в течение 1 года после ЭМА, а по данным J.B. Speis et al. — в 90 % случаев [10]. Хотя улучшение состояния отмечается уже в течение первых 3 мес после вмешательства, размеры миоматозных узлов продолжают сокращаться и достигают уменьшения своего первоначального объема за 12 мес, по данным различных авторов, на 58–66 % [11, 12].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) на сегодняшний день является наиболее точным методом лучевой диагностики в аспекте выявления, локализации и типирования лейомиом матки, превосходя в чувствительности более распространенное ультразвуковое сканирование [13–16]. В отличие от ультразвукового исследования, при котором малые размеры сонографического окна не позволяют адекватно оценивать увеличенную матку, МРТ-исследование не ограничено объемом органа, а также его качество не зависит от индекса массы тела женщины и дисторсии органов малого таза при спаечном процессе. Применение парамагнитных контрастных препаратов позволяет получать дополнительную информацию при сканировании.

Лейомиомы являются доброкачественными опухолями, которые сформированы преимущественно гладкомышечными клетками, перемежающимися в том или ином объеме элементами соединительной ткани [6, 17]. Истинная капсула у опухолей данного типа отсутствует, ее заменяет так называемая псевдокапсула, сформированная компримированным миометрием с расширенными сосудами, что определяет четкость контуров образования, а при введении контрастного препарата обуславливает его накопление вокруг узла в виде кольца (рис. 1).

Лейомиомы редко бывают одиночными, для них характерен множественный рост, их размеры крайне variabelны и колеблются от нескольких миллиметров до десятков сантиметров.

В современной литературе доминирует гипотеза о том, что каждая лейомиома формируется из единственной клетки миометрия [4, 17] под воздействием эстрогенов и прогестерона. Это объясняет преимуще-

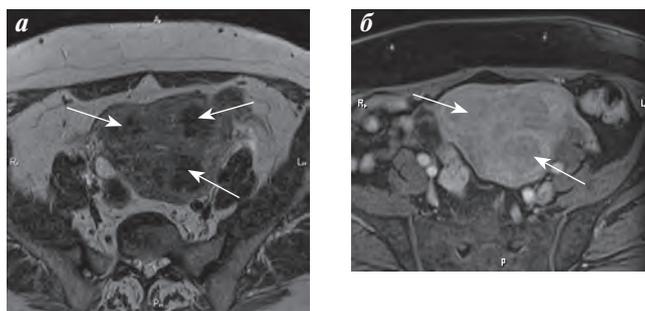


Рис. 1. Больная Н., 58 лет. Множественные лейомиомы матки. Аксиальные срезы через тело матки. T2-ВИ (а), T1-ВИ с жироподавлением после введения контрастного препарата (б). Стрелками указаны лейомиомы матки с признаками гиалиновой дегенерации, характеризующиеся гипоинтенсивным МРТ-сигналом на T2-ВИ (а), при введении контрастного препарата (б) определяется его умеренное равномерное накопление узлами с образованием гиперинтенсивного ободка по периферии образований — псевдокапсул

ственное возникновение опухолей данного типа в репродуктивном периоде жизни женщины, нередкий рост размеров опухолей в период беременности или при приеме оральных контрацептивов, а также регресс после наступления менопаузы [4, 18].

При МРТ типичные лейомиомы характеризуются однородным гипоинтенсивным на T2-взвешенном изображении (ВИ) и изоинтенсивным на T1-ВИ по отношению к миометрию МРТ-сигналом с четки-

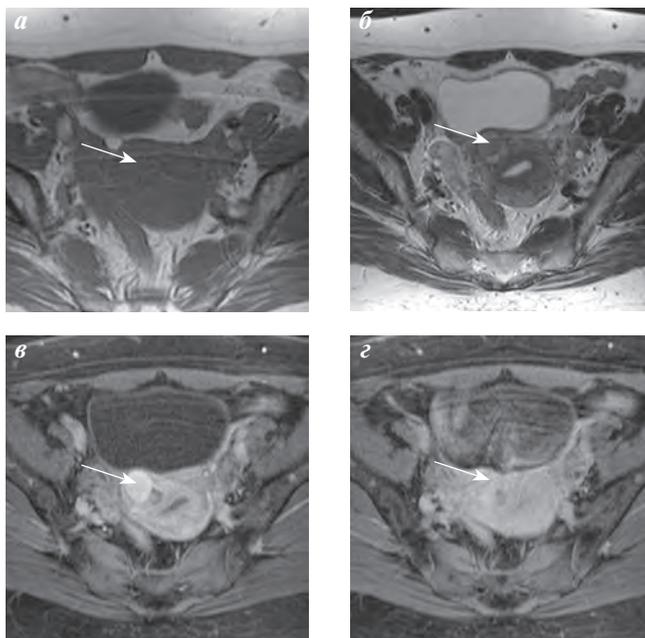


Рис. 2. Больная Л., 44 года. Аксиальные срезы. T1-ВИ (а), T2-ВИ (б), T1-ВИ с жироподавлением, ранняя фаза контрастирования (в), T1-ВИ с жироподавлением, отсроченная фаза контрастирования (z). Определяется лейомиома по передней стенке матки (стрелка), характеризующаяся изоинтенсивным МРТ-сигналом на T1-ВИ (а), изогиперинтенсивным на T2-ВИ (б). При введении парамагнитного контрастного препарата определяется его более интенсивное по сравнению с неизменным миометрием накопление в ранние фазы сканирования (в) с дальнейшим его вымыванием и выравниванием интенсивности сигнала (z)

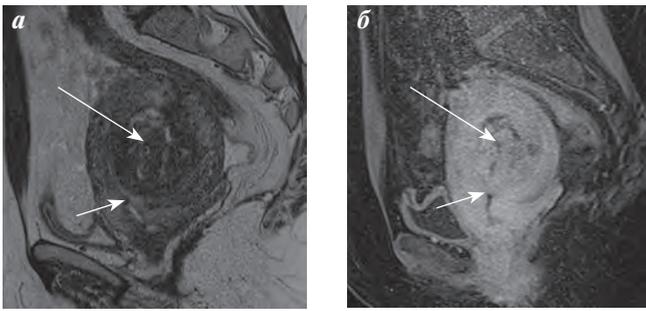


Рис. 3. Больная К., 44 года. Миома матки. Сагитальные срезы. T2-ВИ (а), T1-ВИ с жироподавлением (б). Определяется крупный лейомиоматозный узел кистозного типа (длинная стрелка), деформирующий полость матки (короткая стрелка). Структура узла неоднородная с наличием гиперинтенсивных на T2-ВИ (а) включений, не накапливающих контрастный препарат (б)

ми контурами. При введении парамагнитного контрастного препарата, как правило, паттерн его накопления отличается от неизмененного миометрия, что в случае так называемых клеточных лейомиом способствует их выявлению. При гистологическом исследовании в составе лейомиом выявляют гладкомышечные клетки, а также различное количество коллагеновых волокон. Клеточные лейомиомы, в которых содержание межклеточного коллагена минимально, могут иметь более интенсивный МРТ-сигнал на T2-ВИ (рис. 2).

По мере увеличения своих размеров лейомиомы нередко претерпевают дефицит кровоснабжения, что проявляется различными формами дегенерации

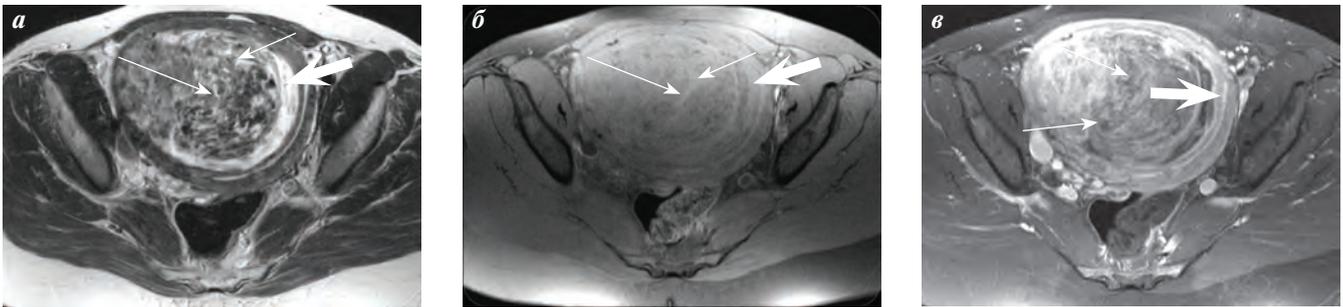


Рис. 4. Больная Н., 50 лет. Миома матки. Срезы в аксиальной плоскости через тело матки. T2-ВИ (а), T1-ВИ с жироподавлением (б), T1-ВИ с жироподавлением после введения контрастного препарата (в). Матка увеличена в размерах за счет крупного миоматозного узла с признаками миксоидной дегенерации, деформирующего полость матки (указана широкой стрелкой). Структура узла неоднородная с наличием гиперинтенсивных на T2-ВИ (а) и изоинтенсивных на T1-ВИ (б) включений (тонкие стрелки). После введения контрастного препарата (в) определяется его неравномерное накопление лейомиомой

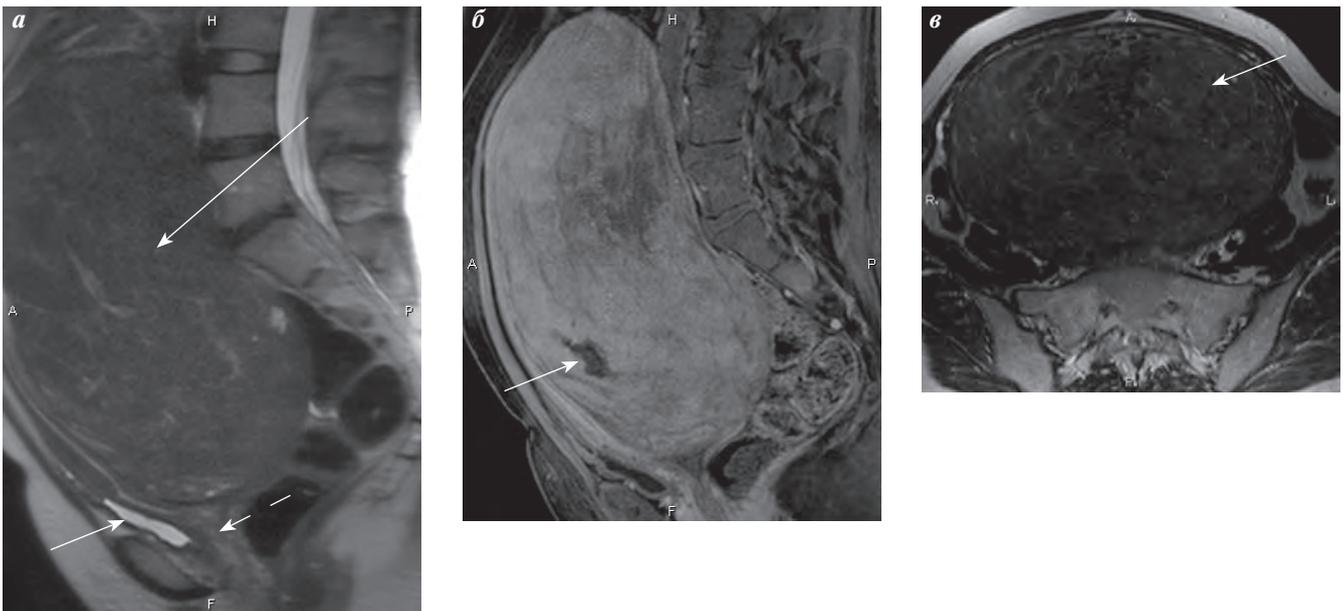


Рис. 5. Больная Т., 32 года. Лейомиосаркома матки. T2-ВИ в сагитальной плоскости (а), T1-ВИ с жироподавлением в сагитальной плоскости после введения контрастного препарата (б), T2-ВИ в аксиальной плоскости (в). Матка увеличена в размерах и деформирована за счет образования, сдавливающего мочевой пузырь (короткая стрелка) (а), верхняя граница образования достигает тела L3 позвонка. Пунктирной стрелкой обозначена шейка матки (а). Образование имеет неоднородную, преимущественно солидную структуру с наличием кистозных включений (длинная стрелка), неоднородно накапливает контрастный препарат

(гиалиновой, кистозной, миксоидной, геморрагической), а также кальцификацией.

Гиалиновая дегенерация является наиболее распространенной формой ишемической трансформации доброкачественных опухолей миометрия и, по данным Н. Ueda (1999), встречается в 60 % случаев [18, 19]. В ее основе лежит гиалинизация (т.е. скопление однородной эозинофильной белковой субстанции) стромы, а затем и замещение гиалином гладкомышечных клеток опухоли. При МРТ такие миоматозные узлы характеризуются снижением МРТ-сигнала на T2-ВИ (см. рис. 1).

Кистозная дегенерация лейомиоматозных узлов встречается в 4 % случаев и развивается как следствие отека узла [19]. Кистозные полости различного размера формируются в участках скопления межклеточной жидкости. Содержимое полостей характеризуется типичными для простой жидкости сигнальными характеристиками и показателями диффузии, на постконтрастных изображениях такие полости имеют вид перфузионных дефектов (рис. 3).

Значительно реже встречается миксоидный тип дегенерации. В этом случае в структуре опухоли опре-

деляются мукоидные включения, в том числе в виде полостей, выполненных желатинозной субстанцией, богатой мукополисахаридами. МРТ-картина таких лейомиом характеризуется неоднородным с множественными различного размера участками гиперинтенсивным МРТ-сигналом на T2-ВИ, которые накапливают контрастный препарат, что позволяет дифференцировать их от кистозных полостей (рис. 4). Такая форма дегенерации часто требует дифференциальной диагностики с лейомиосаркомами, которые, по данным патологических исследований J.C. Weinreb, встречаются в 0,5 % случаев (рис. 5) [20]. Для дифференциальной диагностики этих образований многие авторы выделяют такие признаки, как отсутствие четкой границы опухоли, быстрый ее рост, сопутствующие асцит и лимфаденопатия [21].

Красная или геморрагическая дегенерация — следствие геморрагического инфаркта опухолевой стромы в результате венозного тромбоза или окклюзии интратуморальных артерий. Данный тип дегенерации нередко развивается в период беременности и помимо острых болей может протекать с субфебрильной лихорадкой и лейкоцитозом. В настоящее время геморраги-

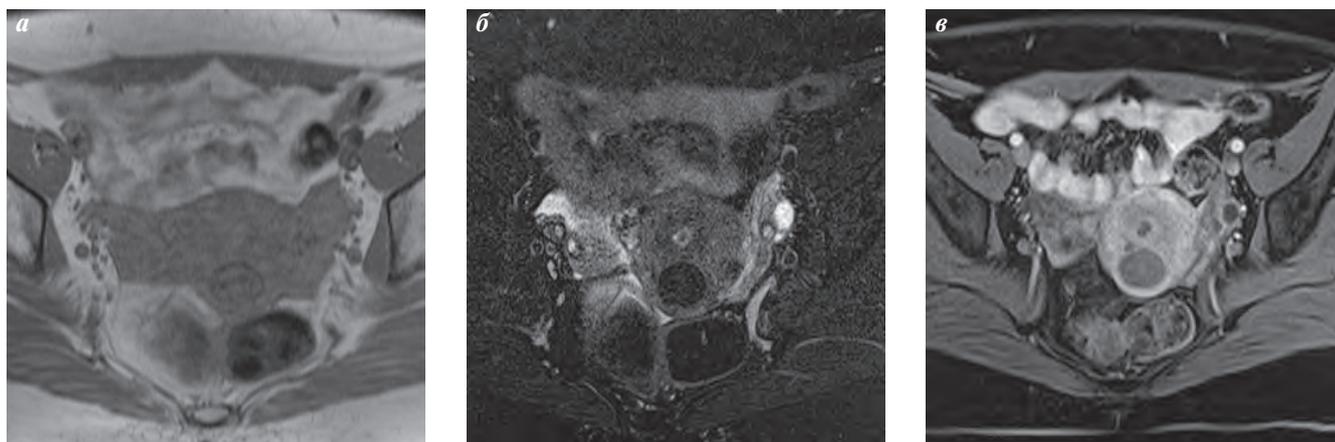


Рис. 6. Больная И., 41 год. Миомы матки после ЭМА. Аксиальные срезы. T1-ВИ (а), T2-ВИ с жироподавлением (б), T1-ВИ с жироподавлением после введения контрастного вещества (в). По задней стенке матки определяется лейомиома с признаками геморрагической дегенерации. Образование характеризуется гипоинтенсивным МРТ-сигналом на T2-ВИ (б), изогипоинтенсивным МРТ-сигналом на T1-ВИ с наличием гипоинтенсивного ободка (а), не накапливает контрастный препарат после его введения (в)

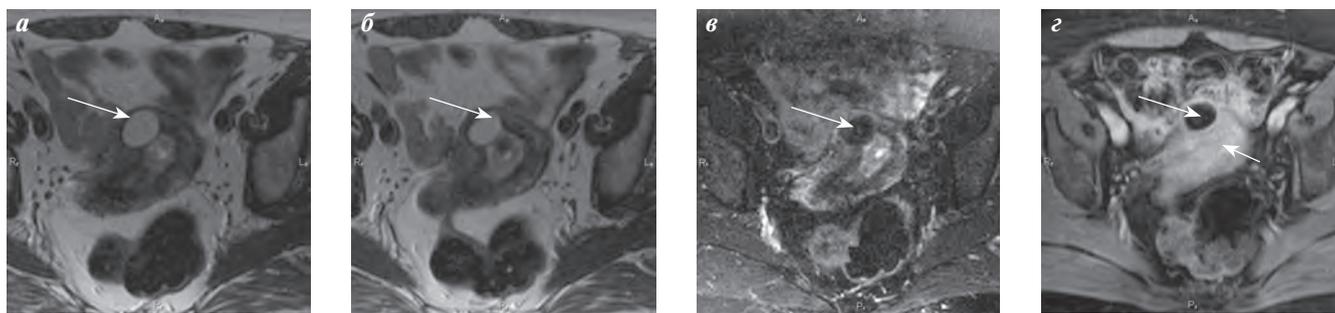


Рис. 7. Пациентка Т., 61 год. Липолейомиома матки. Аксиальные срезы через тело матки. T2-ВИ (а), T1-ВИ (б), T2-ВИ с жироподавлением (в), T1-ВИ с жироподавлением после введения контрастного препарата (г). Определяется липолейомиома (обозначена стрелкой), характеризующаяся гиперинтенсивным МРТ-сигналом на T1-ВИ (а), T2-ВИ (б) и отсутствием сигнала в последовательностях с жироподавлением (в, г). При внутривенном контрастировании (г) контрастный препарат не накапливает. Полость матки отмечена короткой стрелкой (г)

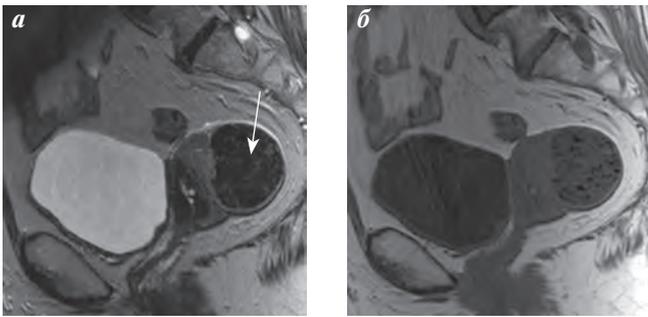


Рис. 8. Больная Н., 42 года. Миома матки. T2-ВИ в сагиттальной плоскости (а), T1-ВИ в сагиттальной плоскости (б). Стрелкой указана лейомиома по задней стенке матки с гипоинтенсивными на T1-ВИ (а) и T2-ВИ (б) включениями кальцинатов



Рис. 9. Больная К., 42 года. Миома матки после ЭМА (1 мес после вмешательства). T1-ВИ с жироподавлением в сагиттальной плоскости после введения контрастного вещества. Эмболизированный лейомиоматозный узел не накапливает контрастный препарат (длинная стрелка). Деформированная полость матки указана короткими стрелками

чекую дегенерацию лейомиом можно наблюдать довольно часто как ожидаемое последствие лечения лейомиом матки методом ЭМА в течение первого года после проведения манипуляции.

При геморрагической дегенерации лейомиомы могут демонстрировать диффузное повышение интенсивности сигнала на T1-ВИ (при пропитывании опухолевой стромы кровью) или характерный венчик — яркий на T1-ВИ и темный на T2-ВИ за счет отложения метгемоглобина (рис. 6). В отличие от жирового пере-

рождения лейомиом, когда яркие на T1-ВИ включения в структуре опухоли становятся темными при применении опции подавления сигнала от жировой ткани (рис. 7), зоны геморрагической дегенерации при этом сохраняют сигнал высокой интенсивности.

Кальцификация миом в гиалинизированной строме встречается в 4 % случаев [19]. Кальцинаты проявляются как участки пониженного сигнала во всех типах взвешенности (рис. 8), включая МРТ-диффузию, не накапливающие контрастный препарат. Расположение кальцинатов в виде кольца на периферии миомы свидетельствует о перенесенном тромбозе вен в результате геморрагической дегенерации.

МРТ в настоящее время признана лидирующим методом для оценки лейомиом до и после ЭМА. При выполнении МРТ в целях оценки структур матки при планировании ЭМА указывается локализация, а также тип строения лейомиом, наличие сопутствующего аденомиоза. Все эти факторы влияют на эффективность процедуры эмболизации, а также на тактику ведения пациенток в послеоперационном периоде. Эффективность процедуры эмболизации прежде всего зависит от степени кровоснабжения лейомиом: чем выше васкуляризация опухоли, тем в большей степени уменьшается ее диаметр после эмболизации. В целом можно отметить, что в большей степени уменьшаются лейомиомы клеточного типа, тогда как опухоли с признаками гиалиновой, кистозной и миксоидной дегенерации в меньшей степени подвергаются некрозу. Степень васкуляризации можно оценить по накоплению парамагнитного контрастного препарата (рис. 9). МРТ также применяется для оценки динамики уменьшения объема узла после ЭМА, как в нашем исследовании, через 1, 6 и 12 мес (рис. 10).

Важным фактором, влияющим на успешность ЭМА, является наличие сопутствующего эндометриоза. При ЭМА у пациенток с лейомиомами при наличии сопутствующего аденомиоза или наружного генитального эндометриоза эффективность процедуры значительно меньше, что, возможно, обусловлено наличием дополнительных путей кровоснабжения миоматозного узла, прилежащего к участку аденомиоза или очагу наружного эндометриоза (рис. 11).

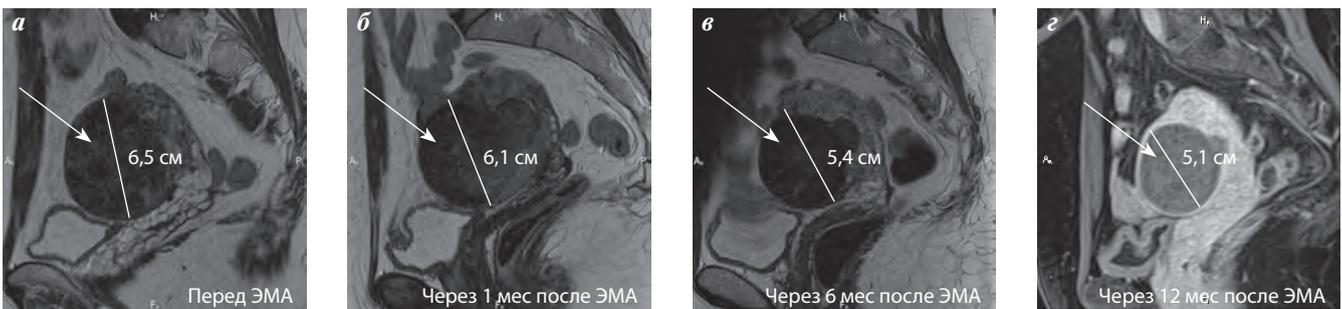


Рис. 10. Больная К., 44 года. Миома матки. T2-ВИ (а–в) и T1-ВИ с жироподавлением и внутривенным контрастированием (г) в сагиттальной плоскости. Исследование выполнено до ЭМА (а), через 1 мес (б), 6 мес (в) и 12 мес (г) после манипуляции. Стрелкой указан миоматозный узел, постепенно уменьшающийся в размерах после проведения ЭМА и не накапливающий контрастный препарат (г)



Рис. 11. Больная П., 45 лет. Миомы матки. Т1-ВИ с жироподавлением в сагиттальной плоскости. Исследование выполнено через 1 мес с контрастным препаратом (а) и через 6 мес с контрастным препаратом (б), без контрастного препарата (в) после ЭМА. По передней стенке матки определяются множественные лейомиоматозные узлы, не накапливающие контрастный препарат как через 1 (а), так и через 6 (б) мес, что свидетельствует об эффективности проведенной манипуляции. По задней стенке матки структура миометрия неоднородная с наличием миоматозного узла (указан стрелкой) с признаками ишемии через 1 мес (а), однако накапливающего контрастный препарат через 6 мес (б) — реваскуляризация. Кроме того, при нативном сканировании через 6 мес после вмешательства (в) выявляется эндометриоидный очаг в области сращений в позадиаматочном пространстве и эндометриоидные кисты в правом яичнике, указано стрелками (в)

Таким образом, МРТ с применением контрастного усиления позволяет провести тщательный анализ положения, структуры и кровоснабжения лейомиоматозных узлов для дальнейшего выбора тактики лечения пациен-

ток, а также в некоторой степени предсказать возможные осложнения вмешательства. Кроме того, фиксирование точных размеров, объема опухолевых узлов и матки позволяет оценивать эффективность ЭМА в динамике.

ЛИТЕРАТУРА

- Zimmermann A., Bernuit D., Gerlinger C. et al. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health* 2012;12:6.
- Kido A., Ascher S.M., Kishimoto K. et al. Comparison of uterine peristalsis before and after uterine artery embolization at 3-T MRI. *AJR* 2011;196(6):1431–5.
- Hillard P.J.A. Benign diseases of the female reproductive tract: symptoms and signs. In: J.S. Berek, P.J.A. Hillard, E.Y. Adashi, eds. *Novak's gynecology*. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. P. 351–420.
- Сидорова И.С., Унанян А.Л., Агеев М.Б. и др. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста. *Акуш гин, репрод* 2012;6(4):22–8.
- Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению больных лейомиомой матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 400 с.
- Руководство по лучевой диагностике в гинекологии. Под ред. Г.Е. Труфанова, В.О. Панова. СПб.: ЭЛБИ, 2008. 590 с.
- Тихомиров А.М., Олейник Ч.Г., Лубнин Д.М. Тактика лечения больных миомой матки. Методическое пособие для врачей акушеров-гинекологов. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 176 с.
- Bulman J.C., Ascher S.M., Spies J.B. Current concepts in uterine fibroid embolization. *Radiographics* 2012;32(6):1735–50.
- Walker W.J., Pelage J.P. Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow-up. *BJOG* 2002;109(11):1262–72.
- Spies J.B., Ascher S.A., Roth A.R. et al. Uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2001;98(1):29–34.
- Moss J., Cooper K., Khaund A. et al. Randomized comparison of uterine artery embolization (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results. *BJOG* 2011;118(8):936–44.
- Tomislav S., Josip M., Liana C.S. et al. Uterine artery embolization as nonsurgical treatment of uterine myomas ISRN. *Obstet Gynecol* 2011;2011:489281.
- Hubert J., Bergin D. Imaging the female pelvis: when should MRI be considered. *Appl Radiol* 2008;37(1):9–24.
- Siddiqui N., Nikolaidis P., Hammond N., Miller F.H. Uterine artery embolization: pre- and postprocedural evaluation using magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* 2013;38(5):1161–77.
- Spielmann A.L., Keogh C., Forster B.B. et al. Comparison of MRI and sonography in the preliminary evaluation for fibroid embolization. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187(6):1499–504.
- Levens E.D., Wesley R., Premkumar A. et al. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound for determining fibroid burden: implications for clinical research. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(5):537.e1–7.
- Murase E., Siegelman E.S., Outwater E.K. et al. Uterine leiomyomas: histopathologic features, MR imaging findings, differential diagnosis and treatment. *Radiographics* 1999;19(5):1179–97.
- Rein M.S., Barbieri R.L., Friedman A.J. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(1 Pt 1):14–8.
- Ueda H., Togashi K., Konishi I. et al. Unusual appearances of uterine leiomyomas: MR imaging findings and their histopathologic backgrounds. *Radiographics* 1999;19 Spec No: S131–45.
- Weinreb J.C., Barkoff N.D., Megibow A., Demopoulos R. The value of MR imaging in distinguishing leiomyomas from other solid pelvic masses when sonography is indeterminate. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154(2):295–9.
- Sung E.R., Byun J.Y., Jung S.E. et al. CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(5):1369–74.

Низкомолекулярный протеом плазмы крови – источник биомаркеров для дифференциальной диагностики рака яичников

В.Е. Шевченко¹, Н.Е. Арноцкая¹, Н.Р. Погосян¹, О.Г. Иоселиани^{1,2}, А.Н. Грицай¹

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контакты: Валерий Евгеньевич Шевченко vshev@nm.ru

В настоящее время отсутствует скрининговый тест для ранней диагностики рака яичников (РЯ). В этом исследовании разработана, унифицирована и апробирована новая методология поиска биомаркеров РЯ, основанная на профилировании низкомолекулярного протеома (НМП) плазмы крови. Данный подход включает в себя 3 основных компонента: предварительную подготовку образцов, времяпролетную масс-спектрометрию с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией, обработку данных с помощью биоинформационного пакета программ. Продемонстрированы возможности и перспективность разработанного подхода для обнаружения потенциальных маркеров РЯ. Проведен скрининг образцов плазмы крови 56 больных РЯ, 36 больных доброкачественными опухолями яичников. В результате проведенного исследования обнаружены пептиды/полипептиды, которые могут в перспективе использоваться для дифференциальной диагностики РЯ.

Ключевые слова: биомаркеры, рак яичников, доброкачественные опухоли яичников, протеом, плазма крови, масс-спектрометрия

Low molecular weight blood plasma proteome – a source of differential diagnostic biomarkers of ovarian cancer

V. Ye. Shevchenko¹, N. Ye. Arnotskaya¹, N. R. Pogosyan¹, O. G. Ioseliani^{1,2}, A. N. Gritsay¹

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

²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

At present, there is no screening test for the early detecting of ovarian cancer, one of the most lethal form of gynaecological malignancy in the worldwide. In this study the new methodology for the search of tumor markers of ovarian cancer, involving profiling the low-molecular blood plasma proteomes, is developed, unified and approved. The given approach included three basic components: pre-preparation of samples, matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry and bioinformatics software for mass spectral data processing. Opportunities and prospects of the developed approach for the detection of potential ovarian cancer markers were shown. For search of potential tumor markers, screening of 56 blood plasma samples from ovarian cancer patients and 36 benign ovarian neoplasia samples were carried out. As a result of the present research, peptides/polypeptides which can be used in future for detecting this pathology were found out.

Key words: biomarkers, ovarian cancer, benign ovarian neoplasia, proteome, blood plasma, mass spectrometry

Введение

В настоящее время не существует единого метода оценки риска малигнизации у женщин с новообразованиями яичников. Для предварительной количественной оценки риска вероятности озлокачествления доброкачественных опухолей яичников (ДОЯ) I. Jacobs et al. [1] ввели индекс малигнизации (RMI – Risk of Malignancy Index). Надежность RMI исследовалась в ряде клинических работ, комбинация СА-125 и ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза повысила специфичность метода и его прогностическую ценность. Тем не менее RMI скорее служил для констатации необходимости хирургического лечения, чем для проведения дифференциальной диагностики между ДОЯ и раком яичников (РЯ), и разделения пациенток на группы с низким и высоким риском малигнизации.

Недостатком алгоритма RMI является то, что уровень СА-125 повышается у 80 % пациенток с эпителиальным РЯ, но только у половины из них заболевание находится на ранних стадиях, т. е. его эффективность для ранней диагностики недостаточна, а в 20 % случаев новообразования вообще не экспрессируют этот антиген [2].

Тест на СА-125 характеризуется достаточно низкой специфичностью (особенно у женщин в пременопаузе), поскольку уровень антигена может повышаться при некоторых физиологических состояниях, соматических и гинекологических заболеваниях и новообразованиях других органов.

Один из подходов, позволяющих повысить чувствительность диагностических методов у пациенток с новообразованиями яичников, – это использование комбинации нескольких биомаркеров. При диффе-

ренициальном диагнозе ДОЯ и злокачественных опухолей яичников с использованием панелей из 4–5 протеинов удалось повысить чувствительность и специфичность с 78,1 и 76,8 % до 90,6 и 93,2 % соответственно [3]. R.G. Moore et al. продемонстрировали, что благодаря использованию комбинации CA-125 и HE4 можно дифференцировать доброкачественную опухоль от злокачественной с чувствительностью 76,4 % и специфичностью 95 % (по сравнению с 43,3 % для одного только CA-125) [4]. Была разработана логистическая регрессионная модель с использованием 2 биомаркеров – CA-125 и HE4, названная Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA), позволяющая разделить риск малигнизации на низкий и высокий у пациенток с выявленными новообразованиями яичников. Таким образом, применение набора биомаркеров является перспективным подходом в ранней диагностике РЯ.

Протеомная масс-спектрометрия широко используется для поиска и идентификации групп потенциальных биомаркеров опухолевого роста в биологических жидкостях и тканях организма [5–7]. Значительные успехи в этой области достигнуты в последние несколько лет после введения методов скрининга на основе времяпролетной (ВП) масс-спектрометрии, таких как усиленная поверхностью лазерная десорбция/ионизация (УПЛДИ) и матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация (МАЛДИ) [8]. Клинические исследования с применением УПЛДИ ВП масс-спектрометрии дали возможность проводить широкомасштабный скрининг образцов сыворотки/плазмы крови и обнаруживать множество потенциальных маркеров, показывая высокую диагностическую чувствительность и специфичность этого метода для различных видов неоплазий [9–15]. Недавно была разработана технология профилирования низкомолекулярного протеома (НМП) биологических жидкостей, использующая магнитные частицы с модифицированной поверхностью для фракционирования сложных протеомов совместно с анализом МАЛДИ ВП масс-спектрометрии. Мы и ряд других авторов показали эффективность этой методологии для поиска потенциальных биомаркеров рака легкого, предстательной железы, молочной железы и др. [16–20].

В настоящей работе продемонстрирована возможность применения разработанного метода для обнаружения потенциальных маркеров для дифференциальной диагностики РЯ. В результате проведенного исследования обнаружен ряд пептидов/белков, которые могут в перспективе использоваться для выявления данной патологии.

Материалы и методы

Реактивы

Для всех процедур использовали дистиллированную воду, пропущенную через систему очистки

и обессоливания Millipore Simplicity (Millipore Corporation, USA). Набор магнитных частиц со слабой катионообменной поверхностью (MB-WCX), 2,5-дигидроксibenзойную кислоту, α -циано-гидроксикоричную кислоту, набор пептидных калибраторов II и набор протеиновых калибраторов I получали от Bruker Daltonics, ацетонитрил от Merck KGaA и этанол от Sigma-Aldrich, Inc.

Образцы крови

Образцы крови больных РЯ и ДОЯ получали из гинекологического отделения НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. От всех больных РЯ и ДОЯ получено информированное согласие на проведение исследования.

Протокол получения и хранения плазмы крови

Забор крови у больных проводили натощак из вены (около 4 мл) в пробирки Vacuette (с антикоагулянтом EDTA – EthyleneDiamine Tetraacetic Acid) до хирургического вмешательства или до начала применения противоопухолевой терапии. Кровь центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин (1600g) при комнатной температуре, полученную плазму аликвотировали по 100 мкл и хранили при -80°C . Перед использованием образцы размораживали при комнатной температуре в течение 15 мин и немедленно обрабатывали.

Клиническая характеристика больных

Для исследования использовали плазму от 56 больных с гистологически подтвержденным диагнозом «серозный РЯ» (T1aN0M0, T1bN0M0, T1cN0M0 – 7 больных; T2bN0M0, T2cN0M0 – 7; T3bN0M0, T3cN0M0 – 44; T3cN1M0, T3cN0M1 – 5 (FIGO)) и 36 больных с ДОЯ (эндометриоидная киста – 10; муцинозная цистаденома – 6; серозная цистаденома – 9; фолликулярная киста – 2; дермоидная киста – 4; эндометриоз – 2; фибротеккома – 2; цистаденофиброма – 1). Возраст больных РЯ варьировал от 28 до 80 лет, ДОЯ – от 25 до 77 лет. Образцы больных РЯ и ДОЯ произвольно делили на подгруппы (по 28 и 18 соответственно) для построения классификационных моделей (процесс обучения) с помощью биоинформационного пакета ClinProTools™ 2,1 (CPT) (Bruker Daltonics) и внешней проверки их дискриминационной способности.

Фракционирование образцов плазмы крови

Для предварительного фракционирования плазмы крови использовали набор для профилирования НМП сыворотки/плазмы крови Profiling Kit 100 MB-WCX (Bruker Daltonics), содержащий магнитные микрочастицы со слабой катионообменной поверхностью, и соответствующий протокол, рекомендованный производителем. Часть полученной фракции пептидов/полипептидов (2 мкл) наносили на стальную полированную 384-луночную МАЛДИ-мишень (Bruker MTP 384 target plate polished steel TF) в 2 повторях, после высушивания на воздухе образец покрывали

Таблица 1. Часть результатов статистического анализа усредненных масс-спектров НМП плазмы крови индивидов 2 групп (РЯ/ДОЯ) после обработки программой СРТ 2,1

Mass	DAve	PTTA	Ave1	Ave2	StdDev1	StdDev2	AUC
1007,25	1,57	2,57E-11	3,37	1,81	1,74	0,87	0,78
3734,52	2,87	4,39E-10	6,62	3,75	3,18	2,03	0,80
4141,49	1,75	3,62E-09	3,77	2,02	2,3	1,03	0,77
3061,8	91,41	1,31E-08	69,44	160,85	43,27	100,98	0,77
4266,96	3,19	2,26E-08	5,29	2,1	4,55	1,87	0,83
1525,59	2,89	2,26E-08	4,73	1,84	4,29	1,34	0,84
4153,82	5,98	3,38E-08	9,66	3,69	8,7	3,52	0,81
2802,52	109,24	4,81E-08	110,26	219,5	77,18	125,46	0,75
3919,39	13,31	4,81E-08	24,14	10,83	21,08	4,54	0,82
1178,66	1,39	4,81E-08	4,1	2,71	1,42	1,43	0,79
12953,11	0,19	4,81E-08	0,48	0,28	0,28	0,12	0,69
2423,86	152,28	5,67E-08	126,45	278,73	107,55	177,5	0,76
1628,74	6,33	5,67E-08	12,69	6,37	8,76	4,96	0,83
1530,55	1,04	6,43E-08	3,07	2,03	1,18	1,04	0,79
1458,4	3	6,82E-08	7,35	4,35	4,74	1,5	0,78
5517,9	0,59	8,59E-08	2,08	1,48	0,84	0,47	0,77
2295,95	12,79	9,07E-08	40,73	27,94	15,75	12,42	0,76
9947,84	0,49	1,29E-07	1,27	0,78	0,71	0,39	0,72
3040,89	11,76	2,12E-07	11,47	23,23	6,25	15,05	0,76
2683,27	42,33	2,54E-07	28,13	70,46	14,09	55,68	0,73
16657,52	0,25	3,25E-07	0,41	0,16	0,44	0,09	0,71
2190,14	27,44	4,46E-07	59,64	87,08	20,59	35,22	0,73
11096,88	0,36	4,53E-07	0,82	0,46	0,61	0,23	0,69
7467,79	2,19	7,08E-07	5,98	3,79	3,6	1,59	0,68
2236,95	83,1	7,30E-07	30,01	113,11	31,98	114,86	0,77

Примечание. Mass – масс-спектр иона, Да; DAve – разница средних значений площадей пиков для двух классов; PTTA – р-величина для t-теста; AveN – среднее значение для площади пика класса N; StdDevN – стандартное отклонение значения площади пика для класса N; AUC – площадь под ROC-кривой.

раствором матрицы (2 мкл). В качестве матрицы применяли смесь 2,5-дигидроксibenзойной (3 мг/мл) и α-циано-гидроксикоричной (2,4 мг/мл) кислот в смеси метанол/ацетонитрил/вода в соотношении 5:4:1 [21].

Времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией

Протеомный анализ проводили на ВП масс-спектрометре Ultraflex II (Bruker Daltonics) по методике, разработанной нами ранее [22]. В результате был получен сигнал суммарной интенсивности не менее чем 10^6 .

Анализ масс-спектрометрических данных

Для процессирования и генерации масс-фингер-принта с помощью биоинформационного пакета СРТ обрабатывали все спектры с отношением сигнал/шум > 3 и разрешением 800 в диапазоне масс 1–17 кДа. При построении классификационных моделей (процесс обучения) с помощью СРТ и внешней проверки их дискриминационной способности образцы больных РЯ и ДОЯ делили пополам, при этом одну часть использовали при построении моделей (обучение), а вторую – при их внешней валидации. В результате

получали серию нормализованных площадей пиков в каждом спектре, которые использовались СРТ при формировании средних масс-спектров каждого класса и построении моделей, отличающих образцы больных РЯ и ДОЯ.

Методы классической статистики применялись СРТ в комбинации с различными алгоритмами построения классификационных моделей, такими как генетический алгоритм (ГА), метод опорных векторов (МОВ), управляемая нейронная сеть (УНС), алгоритм быстрой классификации (АБК). Разделительную способность модели оценивали перекрестной и внешней валидацией.

Результаты и обсуждение

В данном исследовании мы проверили и подтвердили гипотезу о том, что НМП плазмы крови больных РЯ отличается от протеома больных ДОЯ, и это различие можно использовать для поиска потенциальных маркеров опухолевого роста. Сравнение масс-спектральных профилей РЯ и ДОЯ, полученных СРТ из серии данных в обучающей фазе эксперимента, показало их подобие, однако ряд ионов, отвечающих молекулам пептидов/полипептидов, имели различные интенсивности для 2 популяций (табл. 1).

Анализ показал, что пики масс-спектра представляли в основном однозарядные ионы протонированных пептидов/полипептидов. В обучающем тесте воспроизводимо детектировали 208 различных пиков на спектр при отношении сигнал/шум > 3 в диапазоне масс 1–17 кДа (191 для 110 кДа, 17 для 1017 кДа), что давало матрицу из 208 × 92 интенсивностей (площадей) пиков для 2 классов. Данные статистической обработки, часть из которых представлена в табл. 1, выявили 115 пиков с достоверно различающимися уровнями сигналов ($p < 0,01$) в масс-спектрах образцов плазмы больных РЯ и ДОЯ. Анализ усредненных масс-спектров показал, что интенсивности 88 пиков увеличивались у больных РЯ, а 27 пиков – уменьшались ($p < 0,01$). Все эти ионы относились к дифференциально экспрессированным (ДЭ) пептидам/полипептидам, которые можно рассматривать в качестве потенциальных маркеров РЯ.

Наибольший интерес вызывали пептиды/полипептиды, представленные в масс-спектре протонированными ионами, интенсивности которых с наибольшей статистической достоверностью отличались между 2 классами (РЯ/ДОЯ): масс-спектр 1007 (3,37 против 1,81), 3735 (6,62 против 3,75), 4141 (3,77 против 2,07), 3062 (69,44 против 160,85), 4267 (5,29 против 2,10) и некоторые другие. Как видно из табл. 1, эти пики имели высокие значения площади (AUC ≥ 0,77) под ROC-кривой (receiver operating characteristic – операционная характеристика приемника), характеризующей их дискриминационную способность. Распре-

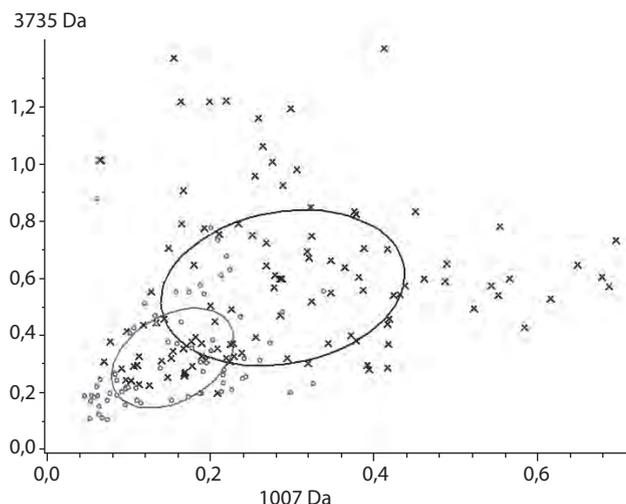


Рис. 1. Статистическое распределение образцов плазмы крови (РЯ/ДОЯ), основанное на значениях площадей пиков с масс-спектром 1007 и 3735 Да (в произвольных единицах) в процессе обучения биоинформационного пакета СРТ 2.1. × – распределение площадей пиков, принадлежащих образцам плазмы крови больных РЯ; ○ – распределение площадей пиков, принадлежащих образцам плазмы крови больных ДОЯ

деление числа пиков масс-спектра в зависимости от диапазона AUC иллюстрирует табл. 2. Анализ полученных данных показал, что из 115 ДЭ пиков масс-спектра 19 проявляли достаточно высокую дискриминационную способность (AUC ≥ 0,77). Наивысшее значение AUC ≥ 0,82 относилось к пептидам/полипептидам, которым отвечали ионы с масс-спектрами 1526, 1629, 4267, 3919.

Для иллюстрации дискриминационной способности комбинации из 2 таких пиков масс-спектра на рис. 1 представлено двумерное распределение их площадей (в произвольных единицах) для каждого образца (РЯ/ДОЯ), используемого в процессе обучения СРТ. Величины масс-спектров пиков в спектре указаны над осями x и y. По оси x отложены значения площадей для пика с масс-спектром 1007, по оси y – для пика с масс-спектром 3735. Эллипсами выделены среднеквадратические отклонения этих значений для каждого класса. Как можно видеть из приведенного графика, большая часть значений площадей этих

Таблица 2. Распределение числа пиков масс-спектра в зависимости от диапазона изменения площади под ROC-кривой

Диапазон изменения площади под ROC-кривой (AUC)	Число пиков масс-спектра
AUC ≥ 0,80	6
0,79 ≥ AUC ≥ 0,75	26
0,74 ≥ AUC ≥ 0,70	28
0,69 ≥ AUC ≥ 0,60	52

Таблица 3. Проверка качества дискриминационных моделей методом перекрестной валидации (данные обучающей серии образцов)

Классификационные алгоритмы	Перекрестная валидация (%)			
	средняя по классам	РЯ	контрольная группа	распознавательная способность
ГА	85,8	93,8	77,9	98,6
МОВ	80,9	95,3	66,4	99,3
УНС	68,9	46,7	91,1	85,6
АБК	68,3	60,2	76,5	76,7

пиков увеличена в образцах РЯ (обозначены крестиками) по сравнению с образцами ДОЯ (обозначены кружками).

Генерацию моделей проводили в диапазоне масс-спектров от 1 до 17 кДа. Для предварительной оценки их дискриминационной способности использовали протокол перекрестной проверки, в котором программа СРТ случайно выбирала 2/3 данных в качестве набора обучения и 1/3 как испытательный набор, чтобы определить, насколько правильно данная модель могла предсказать РЯ. В табл. 3 представлены результаты перекрестной проверки на изучаемой серии образцов, которые демонстрируют высокую распознавательную способность по классам моделей, построенных методом ГА, МОВ (> 98 %).

Полученные при анализе обучающей серии образцов наборы пиков, отличающие образцы плазмы крови больных РЯ от ДОЯ, использовали для внешней проверки в независимой серии из 46 образцов. Основываясь на результатах испытательной серии, вычисляли чувствительность и специфичность построенных дискриминационных моделей. Как видно из табл. 4, все модели могли классифицировать образцы РЯ и ДОЯ со средней чувствительностью и достаточно высокой специфичностью. Наивысшие значения этих параметров имели наборы пиков, сформированные методом УНС. Анализ качественного состава модели УНС, представленного в табл. 5, показал, что она состояла из 23 пиков (в диапазоне масс от 1007 до 12 954 Да), из которых 12 имели до-

Таблица 4. Чувствительность и специфичность дискриминационных моделей (данные тестовой серии образцов)

Классификационные алгоритмы	Чувствительность, %	Специфичность, %
ГА	71,95	74,3
МОВ	64,9	91,4
УНС	71,9	80,0
АБК	52,6	82,9

стоверно различающиеся уровни сигнала ($p < 0,01$) для 2 классов, а 5 пиков имели значения $AUC \geq 0,78$, подтверждающие их высокую дискриминационную способность. Из 12 пиков 7 отвечали протонированным пептидам/полипептидам, экспрессия которых увеличивалась при РЯ в сравнении с ДОЯ (см. табл. 5). Данная модель разделяла образцы плазмы крови больных РЯ и ДОЯ с чувствительностью 72 % и специфичностью 80 % (см. табл. 4). Для сравнения в табл. 6 приведены подобные параметры для модели, построенной с помощью алгоритма МОВ, состоящей из 13 пиков (в диапазоне масс от 1007 до 7003 Да), из которых 8 с достоверно различающимися уровнями сигнала ($p < 0,01$) для 2 классов, 5 из них имели значения $AUC \geq 0,78$. Эта дискриминационная модель разделяла образцы плазмы крови больных РЯ и ДОЯ с чувствительностью 65 % и специфичностью 91 % (см. табл. 4). Снижение чувствительности по сравнению с предыдущей моделью объясняется, по-видимому, присутствием меньшего числа дискриминирующих пиков.

Благоприятный прогноз при РЯ в значительной степени зависит от распространенности заболевания на момент постановки диагноза. Таким образом, диагностика РЯ на ранней стадии может значительно улучшить результаты лечения больных. В этой связи постоянно продолжается интенсивный поиск новых высокочувствительных и специфичных маркеров, их комбинаций или набора нескольких маркеров. Протеом сыворотки/плазмы крови стал одним из наиболее важных источников для их открытия. Особый интерес связан с изучением пептидома или НМП сыворотки/плазмы, который может содержать много клинически важных неоткрытых маркеров, так как является источником молекул, способных пассивно диффундировать через барьер клеток эндотелия сосудов, который эффективно предотвращает пассивную перфузию молекул с массой выше 60 кДа. Считают, что пептидом сыворотки/плазмы крови содержит белковые фрагменты и небольшие молекулы полипептидов, образованные в пределах опухолевой ткани и ее микроокружения, которые могут отражать патофизио-

Таблица 5. Качественный состав дискриминационной модели, построенной с помощью УНС

Масса (масс-спектр), Да	Области интегрирования, используемые для классификации		Вес пика	AUC	Изменение сигнала РЯ/ДОЯ ($p < 0,01$)
	стартовая масса (масс-спектр), Да	конечная масса (масс-спектр), Да			
1007,22	1004,66	1012,53	0,017	0,78	↑
1076,42	1073,52	1080,25	0,074	0,79	↑
1178,6	1175,35	1183,22	0,056	0,79	↑
1211,5	1208,83	1215,12	0,022	0,7	—
1359,34	1355,82	1361,04	0,092	0,6	—
1458,41	1454,73	1461,07	0,057	0,78	↑
1477,85	1473,64	1478,95	0,029	0,57	—
1981,39	1976,08	1993,54	0,026	0,61	—
2108,59	2102,73	2116,1	0,047	0,75	↓
2218,75	2215,8	2224,15	0,022	0,64	↓
2230,22	2224,15	2231,64	0,05	0,74	—
2252,82	2247,54	2261,9	0,03	0,62	↓
2317,31	2314,03	2324,91	0,045	0,52	—
2384,64	2375,49	2390,89	0,028	0,71	↓
2486,08	2479,69	2494,3	0,018	0,56	—
2546,77	2542,17	2557,16	0,025	0,61	—
3142,81	3132,84	3151,37	0,051	0,7	↓
3279,76	3273,63	3287,64	0,017	0,63	—
3734,63	3730,11	3745,99	0,036	0,8	↑
7002,68	6988,44	7038,42	0,021	0,67	—
8600,68	8571,73	8620,33	0,031	0,64	—
9948,4	9929,62	9966,61	0,024	0,72	↑
12953,5	12927,8	12992,4	0,018	0,69	↑

логические изменения органа(ов) на ранней стадии заболевания [23].

Метод УПЛДИ ВП масс-спектрометрии использовался в большинстве протеомных исследований для диагностики РЯ, особенно в ранних работах по профилированию протеомов сыворотки/плазмы крови, и показал свои потенциальные возможности в качестве диагностического теста. K. R. Kozak et al. [24] представили 3 панели ДЭ белков, встречающихся

у больных РЯ. Первая панель позволяла дифференцировать больных с ДОЯ и злокачественными опухолями яичников, а 2 другие — пациенток с ранней стадией заболевания и здоровых женщин.

При тестировании 3 панелей биомаркеров был правильно классифицирован 41 из 44 образцов. Однако возникали проблемы с чувствительностью метода и воспроизводимостью полученных результатов [25].

Таблица 6. Качественный состав дискриминационной модели, построенной с помощью МОВ

Масса (масс-спектр), Да	Области интегрирования, используемые для классификации		Вес пика	AUC	Изменение сигнала РЯ/ДОЯ (p < 0,01)
	стартовая масса (масс-спектр), Да	конечная масса (масс-спектр), Да			
1007,22	1004,66	1012,53	1,00	0,78	↑
1076,42	1073,52	1080,25	0,91	0,79	↑
1178,60	1175,35	1183,22	0,85	0,79	↑
1359,34	1355,82	1361,04	1,00	0,60	—
1458,41	1454,73	1461,07	0,63	0,78	↑
2295,95	2292,45	2303,63	0,96	0,76	↑
2546,77	2542,17	2557,16	0,69	0,61	—
3142,81	3132,84	3151,37	0,58	0,70	↓
3734,63	3730,11	3745,99	0,71	0,80	↑
4610,92	4608,08	4619,38	0,58	0,61	↓
4968,10	4957,96	4979,44	0,66	0,60	—
6432,67	6418,6	6444,25	0,64	0,58	—
7002,68	6988,44	7038,42	0,60	0,67	—

В своем исследовании мы исходили из того, что биомаркеры РЯ могут секретироваться в более высоких концентрациях в кровотоке у больных РЯ III стадии по сравнению с больными ДОЯ: во-первых, самой раковой опухолью или окружающими ее тканями, во-вторых, другими органами и тканями в ответ на рост злокачественного новообразования. Учитывая вышесказанное, можно обнаруживать потенциальные биомаркеры опухолевого роста и в дальнейшем использовать их для дифференциальной диагностики РЯ.

В отличие от УПЛДИ ВП масс-спектрометрии для сравнительного профилирования НМП плазмы крови больных РЯ и ДОЯ мы использовали технологию МАЛДИ ВП масс-спектрометрии после предварительного фракционирования образцов на магнитных частицах со слабым катионообменным покрытием МВ-WCX (Bruker Daltonics). Эта технологическая платформа значительно увеличивала чувствительность и воспроизводимость анализа, что подтверждалось рядом исследований по профилированию образцов сыворотки/плазмы крови онкологических больных [26–28]. Кроме того, МАЛДИ ВП масс-спектральный анализ в комбинации с современными биоинформационными программами (например, СРТ, используемой в этом исследовании) может применяться для поиска потенциальных маркеров заболеваний человека и увеличивать потенциал клинических про-

теомных исследований. В своей работе мы подтвердили это мнение.

При обработке полученных данных с помощью СРТ 2,1 (Bruker Daltonics) были обнаружены 115 ионов, которые отвечали ДЭ протонированным пептидам/полипептидам. Как видно из табл. 1, некоторые дискриминационные пики имели повышенную интенсивность сигнала у больных РЯ в сравнении с ДОЯ (например, с массой 1007; 1076; 1747 и др.), в то время как другие – пониженную (например, с массой 1339; 2109; 2803 и др.). Модели, созданные всеми четырьмя алгоритмами (ГА, МОВ, УНС, АБК), показывали среднюю распознавательную способность в процессе обучения, а также чувствительность и специфичность при внешней валидации. Значения этих параметров могут быть существенно улучшены при использовании большего количества образцов больных РЯ, ДОЯ и распределения их в обучающем тесте с учетом клинического диагноза. Полученные данные демонстрируют потенциальную возможность моделей для их использования при дифференциальной диагностике РЯ.

По нашему мнению, обнаруженные потенциальные маркеры РЯ представляют собой циркулирующие в крови пептиды/полипептиды или их фрагменты, уровни концентраций которых модулируются опухолевым процессом. Можно утверждать с большой долей вероятности, что часть отобранных маркеров обладает

высокой дискриминационной способностью. Как отмечалось выше, число проанализированных нами образцов плазмы крови больных РЯ и ДОЯ относительно невелико, что может сказываться на проверке качества представленных моделей. В этой связи необходимы дальнейшие исследования для подтверждения и уточнения полученных результатов на большем количестве образцов. После идентификации и синтеза ключевых пептидов/полипептидов могут быть созданы антитела для разработки высокопроизводительных тест-систем. В дальнейшем эти наборы могут включаться в проспективные испытания для оценки диагностической эффективности этих белков в распознавании РЯ.

Заключение

В настоящей работе продолжены исследования в лаборатории онкопротеомики ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН по поиску маркеров РЯ при сравнительном профилировании НМП (1–17 кДа) плазмы крови больных РЯ и ДОЯ. Продемонстрированы возможности и перспективность разработанного ранее подхода для обнаружения потенциальных маркеров РЯ при скрининге 56 образцов плазмы крови больных РЯ и 36 образцов ДОЯ. В результате проведенного исследования обнаружены пептиды/полипептиды, которые могут в перспективе использоваться при дифференциальной диагностике РЯ, в частности, в комбинации с СА-125 и НЕ4 для повышения их чувствительности и специфичности.

ЛИТЕРАТУРА

- Jacobs I., Oram D., Fairbanks J. et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97(10): 922–9.
- Bast R.C. Jr., Brewer M., Zou C. et al. Prevention and early detection of ovarian cancer: Mission impossible? *Recent Results Cancer Res* 2007;174:91–100.
- Woolas R.P., Conaway M.R., Xu F. et al. Combinations of multiple serum markers are superior to individual assays for discriminating malignant from benign pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1995;59(1):111–6.
- Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):40–6.
- Шевченко В.Е. Современные масс-спектрометрические методы в ранней диагностике рака. *Масс-спектрометрия* 2004;1(2):103–26.
- Etzioni R., Urban N., Ramsey S. et al. The case for early detection. *Nat Rev Cancer* 2003;3(4):243–52.
- Aldred S., Grant M.M., Griffiths H.R. The use of proteomics for the assessment of clinical samples in research. *Clin Biochem* 2004;37(11):943–52.
- Banks R.E., Dunn M.J., Hochstrasser D.F. et al. Proteomics: new perspectives, new biomedical opportunities. *Lancet* 2000; 356(9243):1749–56.
- Diamandis E.P. Proteomic patterns in serum and identification of ovarian cancer. *Lancet* 2002;360(9327):170.
- Guillaume E., Zimmermann C., Burkhard P.R. et al. A potential cerebrospinal fluid and plasmatic marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Proteomics* 2003;3(8):1495–99.
- Howard B.A., Wang M.Z., Campa M.J. et al. Identification and validation of a potential lung cancer serum biomarker detected by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight spectra analysis. *Proteomics* 2003;3(9):1720–4.
- Koopmann J., Zhang Z., White N. et al. Serum diagnosis of pancreatic adenocarcinoma using surface-enhanced laser desorption and ionization mass spectrometry. *Clin Cancer Res* 2004;10(3):860–8.
- Menon U., Jacobs I. Screening for ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16(4):469–82.
- Petricoin E.F., Ardekani A.M., Hitt B.A. et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002;359(9306):572–7.
- Zheng P.P., Luider T.M., Pieters R. et al. Identification of tumor-related proteins by proteomic analysis of cerebrospinal fluid from patients with primary brain tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62(8):855–62.
- Шевченко В.Е., Арноцкая Н.Е., Трифонова О.П. и др. Профилирование низкомолекулярного протеома плазмы крови для обнаружения потенциальных маркеров рака легкого. *Масс-спектрометрия* 2007;4(4):245–54.
- Shevchenko V.E., Arnotskaya N.E., Zaridze D.G. Detection of lung cancer using plasma protein profiling by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Eur J Mass Spectrom (Chichester, Eng)* 2010;16(4):539–49.
- Пятницкий М.А., Лисица А.В., Шевченко В.Е. и др. Выявление дифференциальных признаков плоскоклеточного рака легкого с помощью масс-спектрометрического профилирования плазмы крови. *Масс-спектрометрия* 2011;8(2):99–105.
- Villanueva J., Shaffer D.R., Philip J. Differential exoprotease activities confer tumour-specific serum peptidome patterns. *J Clin Invest* 2006;116(1):271–84.
- Ketterlinus R., Hsieh S.Y., Teng S.H. et al. Fishing for biomarkers: analyzing mass spectrometry data with the new ClinProTools software. *Biotechniques* 2005;Suppl:37–40.
- Сорокина А.В., Радзинский В.Е., Мустафина Е.А. и др. Масс-спектрометрия – новый подход в диагностике аденомиоза и рака тела матки. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2011;(2):65–72.
- Шевченко В.Е., Мадина Х., Поддубная И.В. и др. *Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2011;22(3):27–33.
- Zhou M., Lucas D.A., Chan K.C. et al. An investigation into the human serum “interactome”. *Electrophoresis* 2004; 25(9):1289–98.
- Kozak K.R., Amneus M.W., Pusey S.M. et al. Identification of biomarkers for ovarian cancer using strong anion-exchange ProteinChips: potential use in diagnosis and prognosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(21):12343–8.
- Callesen A.K., Mogensen O., Jensen A.K. et al. Reproducibility of mass spectrometry based protein profiles for diagnosis of ovarian cancer across clinical studies: A systematic review. *J Proteomics* 2012;75(10):2758–72.
- Fiedler G.M., Baumann S., Leichtle A. et al. Standardized peptidome profiling of human urine by magnetic bead separation and matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Chem* 2007;53(3):421–8.
- Schaub N.P., Jones K.J., Nyalwidhe J.O. et al. Serum proteomic biomarker discovery reflective of stage and obesity in breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2009;208(5):970–7.
- Schwamborn K., Krieg R.C., Grosse J. et al. Serum proteomic profiling in patients with bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56(6): 989–99.

Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике рака шейки матки

Е.В. Тарачкова¹, О.Н. Стрельцова², И.Я. Базаева², Г.И. Ахвердиева²,
В.О. Панов^{1,2}, О.А. Кравец², И.Е. Тюрин^{1,2}
¹ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва;
²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Ольга Николаевна Стрельцова dr.streltsova@gmail.com

Рак шейки матки (РШМ) занимает третье место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин. Выбор метода лечения РШМ прежде всего зависит от распространенности опухолевого процесса, т. е. от стадии заболевания. Определение стадии РШМ основано на клинической классификации Международной федерации акушеров-гинекологов FIGO (2009), использование которой требует оценки инвазии параметриев, распространения опухоли на стенки таза, поражения регионарных лимфоузлов и определения истинных размеров опухоли, точное определение которых представляется весьма затруднительным при использовании традиционных диагностических подходов. В настоящее время в качестве метода выбора в стадировании инвазивного РШМ предлагается использовать магнитно-резонансную томографию, которая позволяет четко определить стадию заболевания, уже начиная с IB, по FIGO (2009), планировать хирургическое и/или химиолучевое лечение, оценивать его эффективность, диагностировать местный рецидив заболевания.

Ключевые слова: рак шейки матки, Международная федерация акушеров-гинекологов, магнитно-резонансная томография, диффузионно-взвешенные изображения, измеряемый коэффициент диффузии, динамическая магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, позитронно-эмиссионная томография

Capabilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of cancer of the cervix uteri

Ye. V. Tarachkova¹, O. N. Streltsova², I. Ya. Bazaeva², G. I. Akhverdiev², V. O. Panov^{1,2}, O. A. Kravets², I. Ye. Tyurin^{1,2}
¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;
²N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Cervical cancer (CC) is the third most common malignancy in women. The treatment depends on the extent of disease, i. e. on the stage of cancer. Staging of CC is based on the FIGO classification (2009) which has challenges in the evaluation of tumor invasion in parametrium and pelvic walls, involvement of regional lymphnodes and establishment of the real dimensions of the tumor by routine diagnostics approaches. Magnetic resonance imaging (MRI) looks like the method of choice in the staging of invasive CC. MRI is helpful in the evaluation of CC starting from stage IB FIGO (2009), to plan surgery or chemo-radiotherapy, to evaluate efficacy of treatment and to detect local tumor recurrence.

Key words: cervical cancer, International Federation of Gynecology and Obstetrics, magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging, apparent diffusion coefficient, dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, positron emission tomography

Рак шейки матки (РШМ) занимает третье место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин. В России в 2010 г. было зарегистрировано 14,7 тыс. больных РШМ. Среди всех злокачественных новообразований у женщин наиболее высокие показатели заболеваемости РШМ наблюдаются в возрастной группе 15–39 лет (22,4 %), в возрасте 40–54 лет – 9,4 % (второе место после рака молочной железы). Смертность от РШМ в среднем по России в 2010 г. (5,2 на 100 тыс. женского населения) была в 2,8 раза ниже, чем заболеваемость (14,3 на 100 тыс. женского населения). У женщин в возрасте от 15 до 40 лет РШМ является основной причиной смерти среди всех злокачественных новообразований, достигая 19,5 %; в возрастной группе от 40 до 54 лет переходит на второе место, составляя 9,7 %. В России за 2010 г. среди вновь выявленных больных РШМ I–II

стадия зафиксирована у 59,8 %; III стадия – у 29,0 %; IV стадия – у 9,1 %; стадия не установлена у 2,1 %. Широкое распространение РШМ отмечено в развивающихся странах, на которые приходится 78 % случаев, а его доля достигает 15 % от числа всех злокачественных новообразований у женщин (в развитых странах – 4,4 %) [1], причем чаще это запущенные, технически неоперабельные случаи РШМ.

При всей важности этой проблемы, РШМ – единственное заболевание среди злокачественных новообразований органов малого таза женской репродуктивной системы, определение стадии которого чаще всего проводится преимущественно на основе данных традиционных для этого заболевания методов диагностики: осмотра, цистоскопии и экскреторной урографии (при необходимости). В то же время клинически не всегда возможно надежно оценить распро-

страненность опухолевого процесса в полном объеме. Трудности, с которыми сталкивается клиницист, в первую очередь связаны с оценкой истинных размеров опухоли, распространения ее на параметрии, стенки таза, а также выявлением измененных регионарных лимфоузлов. При этом частота диагностических ошибок увеличивается с возрастанием стадии заболевания. Так, при I–II стадии РШМ частота ошибок не превышает 25 %, а при III–IV стадии составляет до 65–90 % [2, 3]. В то время как стадия РШМ – важнейший фактор, определяющий тактику лечения и, по сути, прогноз заболевания.

В настоящее время в качестве метода выбора в диагностике РШМ, и особенно оценке поражения параметриев, все чаще предлагается применять магнитно-резонансную томографию (МРТ), которая, несмотря на относительно большую длительность исследования, обладает рядом неоспоримых достоинств: высокое пространственное разрешение и высокий относительный контраст мягких тканей МРТ-изображений даже без использования искусственного контрастирования; возможность получения многоплоскостных проекций и, конечно же, безопасность за счет отсутствия ионизирующего излучения. Магнитно-резонансные контрастные средства (МРКС) даже при необходимости их использования практически на порядок безопаснее рентгеноконтрастных средств [4].

При этом следует помнить, что МРТ имеет ряд противопоказаний. Абсолютными противопоказаниями к проведению МРТ являются: наличие вживленных электронных устройств, например водителей сердечного ритма или дозаторов лекарственных средств, крупных металлических конструкций (имплантаты) и ферромагнитных фрагментов (осколки) в зоне интереса и, наконец, клаустрофобия. Впрочем, проблема клаустрофобии может быть решена с помощью применения анестезиологического пособия [5].

Качество изображения при МРТ также может существенно снижаться вследствие двигательных артефактов от дыхательных движений, сократительной активности кишечника и матки, вероятность которых повышается с увеличением продолжительности исследования. Правильная подготовка пациентки к МРТ является ключевым моментом в получении высококачественных изображений. Большинство авторов рекомендуют воздерживаться от приема пищи минимум в течение 4–6 ч до исследования, жидкости – за 1–2 ч. Дополнительно могут применяться антиперистальтические препараты для подавления сократительной активности кишечника и матки [5]. Мы считаем прием таких препаратов обязательным (при отсутствии противопоказаний). Кроме того, с учетом собственного опыта, мы находим целесообразным исключение из рациона газообразующих продуктов и клетчатки в течение 2–3 дней до исследования, а также выпол-

нение очистительной клизмы накануне вечером, не позднее чем за 12 ч до исследования. Опорожнение мочевого пузыря наполовину перед МРТ, с одной стороны, уменьшит артефакты от движения жидкости, с другой – позволит выявить вовлечение в процесс стенок мочевого пузыря при наличии инфильтрации РШМ.

В настоящее время МРТ фактически является «золотым стандартом» в стадировании инвазивного морфологически верифицированного РШМ IB1–IV стадий. По данным S. Virat et al. (2003), общая точность МРТ в определении стадии инвазивного РШМ составляет 77–90 % [6, 7]. Кроме того, диагностические возможности МРТ служат основой для планирования лучевой терапии – основного метода лечения первичного местно-распространенного РШМ.

Возможности МРТ в диагностике микроинвазивного РШМ, т. е. опухолей с глубиной инвазии 3–5 мм, не столь однозначны и требуют дальнейшего изучения. По мнению ряда авторов, применение таких новых методик, как диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) [8, 9] и МРТ с динамическим контрастным усилением (ДКУ), позволит со временем решить и эту проблему. Пока же МРТ-стадирование РШМ IA1–2 стадий (FIGO, 2009) затруднительно [10, 11].

Основными в МРТ-исследовании РШМ являются T2-взвешенные изображения (ВИ), которые характеризуются высокой контрастностью мягких тканей и позволяют оптимально дифференцировать опухоль от стромы шейки матки и прилежащих структур. На T2-ВИ в сагиттальной и аксиальной плоскостях определяют локализацию опухоли, ее размеры и глубину инвазии. С помощью данной последовательности можно выявить распространение опухоли за пределы шейки матки, т. е. инвазию параметриев, прямой кишки и мочевого пузыря, а также оценить состояние стенок таза.

Во всех остальных случаях существует четкая корреляция между клиническим стадированием FIGO (2009) и МРТ-картиной РШМ на T2-ВИ (табл. 1).

Состояние лимфатических узлов преимущественно оценивают на T1-ВИ в аксиальной плоскости. Сбор данных при этом проводят от уровня бифуркации аорты до тазового дна. При распространении РШМ на нижнюю треть влагалища в зону сканирования следует включать паховые лимфоузлы, являющиеся регионарными от данной локализации [12].

Чрезвычайно важным в оценке поражения параметриев (основного критерия операбельности пациенток с РШМ) является получение T2-ВИ в косо-аксиальной проекции с маленьким FOV (field of view – поле зрения), высоким разрешением, перпендикулярной цервикальному каналу [5].

Таблица 1. МРТ-стадирование по FIGO (2009) на основании анализа Т2-ВИ [13, 14]

Стадия	Характеристика
IA	Нет изменений
IB	Опухоль в пределах шейки, гипер- или изоинтенсивный МРТ-сигнал по отношению к гипоинтенсивной строме шейки матки
IIA	Опухоль инфильтрирует верхние 2/3 влагалища – потеря нормального гипоинтенсивного МРТ-сигнала стенок влагалища
IIB	Инвазия параметриев – утрата (разрыв) гипоинтенсивного МРТ-сигнала стромы шейки матки по окружности. Сохранение целостности гипоинтенсивного МРТ-сигнала по окружности исключает инвазию параметриев
IIIA	Распространение опухоли на нижнюю треть влагалища – потеря нормального низкого МРТ-сигнала от нижней трети стенок влагалища
IIIB	Распространение опухоли до стенок таза (опухоль в пределах 3 мм от внутренней запирающей, грушевидной мышц, мышцы, поднимающей задний проход, или подвздошных сосудов; гидронефроз; поражение лимфатических узлов)
IVA	Прорастание опухолью слизистой прямой кишки и/или мочевого пузыря
IVB	Отдаленные метастазы, в том числе поражение парааортальных и паховых лимфатических узлов



Рис. 1. Пациентка Н., РШМ, стадия IIA. На Т2-ВИ с подавлением МРТ-сигнала жировой ткани в коронарной плоскости в задней и левой боковой стенках шейки матки определяется опухоль (указано стрелкой) солидной структуры с умеренно интенсивным МРТ-сигналом (а); на ДВИ с подавлением МРТ-сигнала жировой ткани в коронарной плоскости опухоль (указано стрелкой) шейки матки имеет высокий МРТ-сигнал, дополнительно в правом боковом своде влагалища определяется участок повышенного МРТ-сигнала, соответствующий распространению опухоли шейки матки на своды влагалища (б); на ИКД-карте в коронарной плоскости опухоль (указано стрелкой) в шейке матки и правом боковом своде влагалища характеризуется низкими значениями ИКД (в)

ДВИ в последнее время все чаще применяются для выявления опухолей малого таза. В основе ДВИ лежит изучение степени ограничения подвижности молекул воды, которая отражает клеточный состав, микроциркуляцию и целостность клеточных мембран. Анализ ДВИ необходимо проводить совместно с анализом карт ИКД и Т2-ВИ. Безусловным преимуществом ДВИ являются относительная быстрота выполнения и отсутствие необходимости внутривенного контрастирования, что позволяет легко внедрить эту методику в стандартный протокол МРТ-исследования. ДВИ с построением ИКД-карт обладают высокой чувствительностью (91–97 %) и специфичностью (91–100 %) в диагностике РШМ. Среднее значение ИКД

в опухолевой ткани значительно ниже показателей в нормальной ткани шейки матки [8].

Для иллюстрации здесь и в дальнейшем приведены данные собственных наблюдений: на рис. 1 представлены типичные изменения МРТ-картины при РШМ стадии IIA.

С помощью ИКД возможно определение гистологического варианта и степени дифференцировки опухоли шейки матки [15], а также прогнозирование и оценка эффективности лечения РШМ [8, 9]. В то же время диагностически значимые уровни МРТ-сигнала на ДВИ и ИКД, соответствующие опухолевой ткани, четко не определены. Методики получения изображений и их параметры различны в разных клиниках

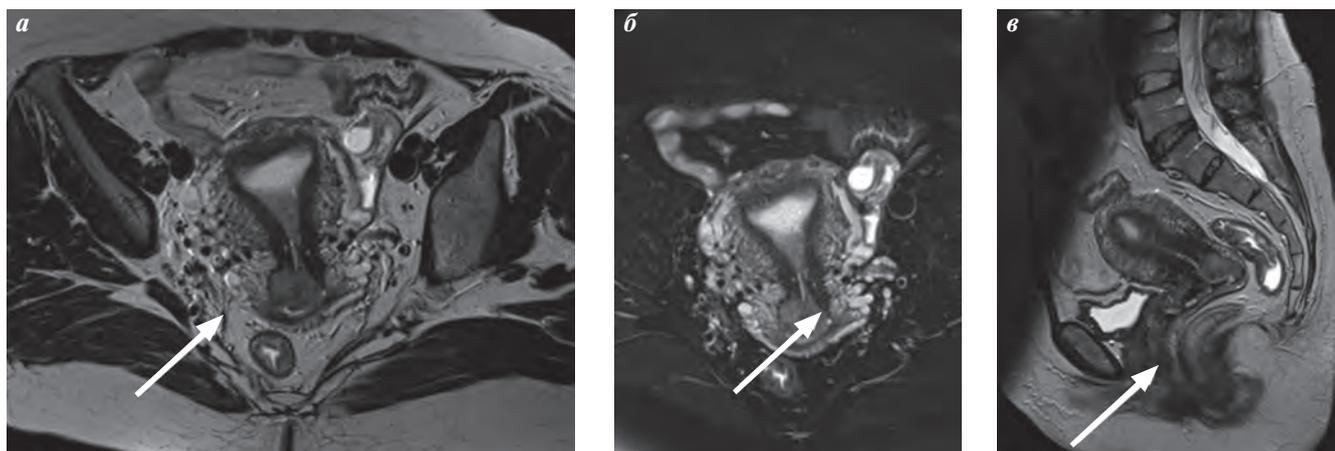


Рис. 2. Пациентка Р., РШМ, стадия IB2; на T2-ВИ (а) и T2-ВИ с подавлением МРТ-сигнала жировой ткани в аксиальной (б) и сагиттальной (в) плоскостях в задней губе шейки матки определяется опухоль (указано стрелкой) солидной структуры с умеренно интенсивным МРТ-сигналом по отношению к прилежащей строме

и на МРТ-системах разных производителей, что затрудняет их стандартизацию. Необходимо помнить, что некоторые нормальные ткани обладают низкими значениями ИКД, например лимфоузлы, периферические нервы, эндометрий, слизистая кишки. С другой стороны, как высоко-, так и низкодифференцированные опухоли с некротическими изменениями могут иметь низкий сигнал на ДВИ и высокое значение на ИКД-карте, так как в зоне деструкции плотность ткани снижается и подвижность молекул воды увеличивается.

Все чаще в протоколы исследования пациенток с РШМ включается МРТ с ДКУ, что предполагает выполнение T1-ВИ до и после внутривенного введения МРКС и измерение интенсивности сигнала в зоне интереса в зависимости от времени после внутривенной инъекции. МРТ с ДКУ позволяет уточнить размеры и глубину инвазии опухоли в строму шейки матки, в том числе выявлять опухоли небольших размеров

с глубиной инвазии 3,1–5,0 мм: чувствительность динамических T1-ВИ – 92 %, а нативных T2-ВИ – 23 % [2, 16], а также дифференцировать рецидивные опухоли и постлучевой фиброз [2, 10]. К сожалению, патогномоничные признаки накопления МРКС для РШМ четко не определены. Предлагаемая различными авторами скорость введения МРКС при динамическом исследовании колеблется от 2 до 3 мл/с, временное разрешение – от 20 до 30 с. Таким образом, технологические параметры проведения МРТ с ДКУ (оптимизация параметров импульсной последовательности, временное разрешение динамического исследования, скорость и доза введения МРКС), а также характер динамики накопления контрастного препарата опухолями шейки матки требуют дальнейшего изучения.

На T2-ВИ опухоль характеризуется относительно более высоким сигналом по отношению к гипоинтенсивной строме (рис. 2). У молодых женщин строма

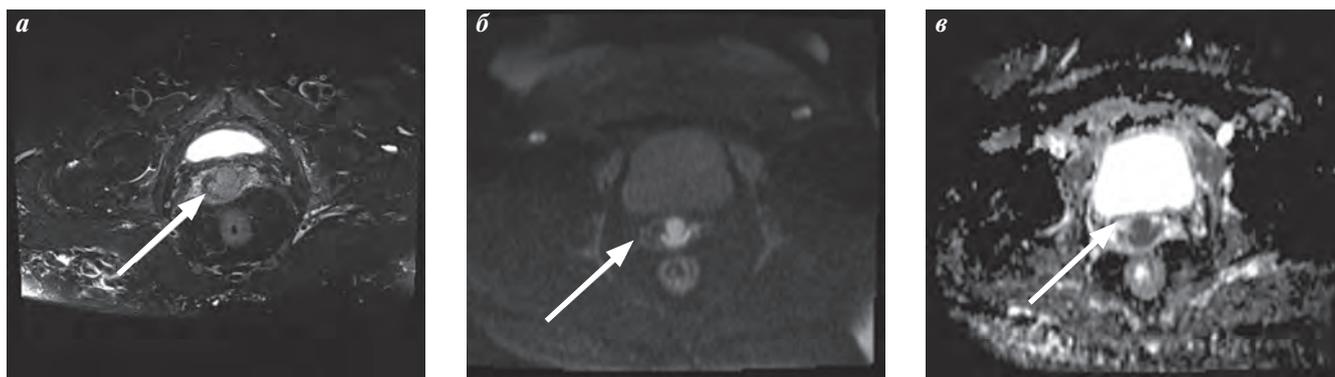


Рис. 3. Пациентка К., РШМ, стадия IIB. На T2-ВИ с подавлением МРТ-сигнала жировой ткани в аксиальной плоскости всю шейку матки выполняет опухоль (указано стрелкой) солидной структуры с умеренно интенсивным МРТ-сигналом, распространяющаяся на латеральные параметрии с обеих сторон и вовлекающая свод влагалища по заднему контуру (а); на ДВИ с подавлением МРТ-сигнала жировой ткани в аксиальной плоскости опухоль (указано стрелкой) шейки матки и латеральных параметриев, свод влагалища по заднему контуру имеет высокий МРТ-сигнал (б); на ИКД-карте в аксиальной плоскости опухоль (указано стрелкой) шейки матки и латеральных параметриев, свод влагалища по заднему контуру характеризуется низкими значениями ИКД (в)

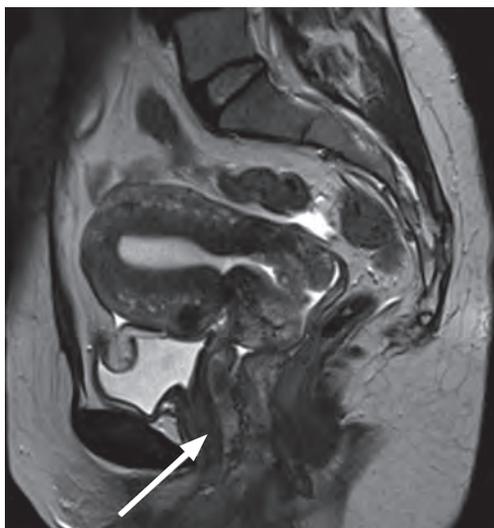


Рис. 4. Пациентка А., РШМ, стадия IIIA. На T2-ВИ в сагиттальной плоскости определяется опухоль (указано стрелкой) в шейке матки солидной структуры с умеренно интенсивным МРТ-сигналом, распространяющаяся на стенки влагалища на всем протяжении

шейки матки может иметь МРТ-сигнал умеренной интенсивности, что может затруднять разграничение здоровой и измененной ткани шейки матки на T2-ВИ.

Клинически оценить истинные размеры РШМ затруднительно, особенно в случаях эндофитного роста опухоли. По данным ряда авторов, в подавляющем большинстве случаев МРТ позволяет определить размеры опухоли в пределах 5 мм в сравнении с операционными данными с общей точностью порядка 93 %.

МРТ обладает также высокой чувствительностью в диагностике распространения РШМ на своды влагалища (стадия IIA) – 86–93 % [14, 17]. На рис. 3 четко видно вовлечение свода влагалища по заднему контуру на 3–8 ч условного циферблата.

Выявление поражения параметриев является принципиальным при отборе пациенток для радикального хирургического лечения. По данным литературы, у 50–60 % пациенток с РШМ стадии IIB (распространение опухоли на параметрии) клиническая стадия заболевания оказывается завышенной. Это связано с трудностями в дифференциальной диагностике опухолевого поражения и воспалительных изменений параметриев. С этой задачей на современном этапе хорошо справляется МРТ: диагностическая точность метода в выявлении инвазии параметриев составляет 88–97 %, чувствительность – 44–100 %, специфичность – 80–97 %, отрицательная предсказательная ценность – 94–100 % [6, 18, 19].

РШМ III стадии характеризуется распространением опухоли на нижнюю треть влагалища или стенку таза с вовлечением мочеточника и, как следствие, развитием гидронефроза.

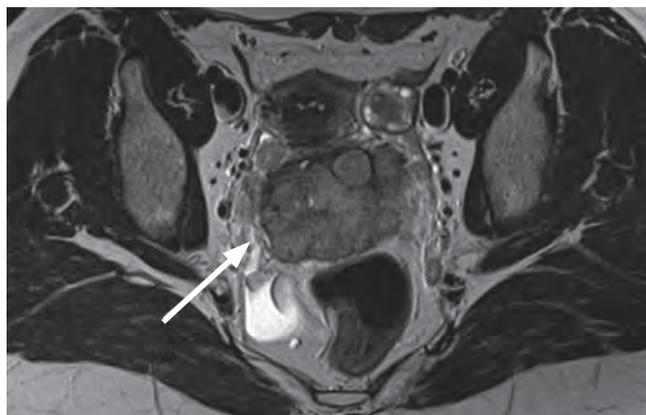


Рис. 5. Пациентка Н., РШМ, стадия IIIB. На T2-ВИ в аксиальной плоскости в шейке матки определяется опухоль (указано стрелкой) солидной структуры с умеренно интенсивным МРТ-сигналом, распространяющаяся на латеральные параметрии с обеих сторон до стенок таза

При РШМ стадии IIIA опухоль поражает нижнюю треть влагалища (рис. 4). В редких случаях разрушение передней стенки влагалища ведет к инфильтрации стенок мочевого пузыря без вовлечения слизистой оболочки.

При РШМ стадии IIIB опухоль вовлекает стенку таза и/или мочеточник с поражением кардинальной связки и распространением на мышцы таза и/или подвздошные сосуды. МРТ-признаком РШМ стадии IIIB является присутствие опухоли в пределах 3 мм от внутренней запирающей и грушевидной мышц, мышцы, поднимающей задний проход, или подвздошных сосудов (рис. 5).

Также МРТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике распространения РШМ на стенки мочевого пузыря/прямой кишки – 71–100 % и 88–91 % соответственно, отрицательная предсказательная ценность при этом достигает 100 % [7, 14]. Возможно, со временем это позволит отказаться от выполнения цисто- и ректоскопии, тем самым снизив расходы на обследование пациенток с РШМ.

Как уже упоминалось, поражение лимфатических узлов при РШМ не учитывается в клинической классификации FIGO (2009). Тем не менее выявление метастатического поражения лимфоузлов обладает высокой прогностической ценностью и влияет на выбор тактики лечения. Пятилетняя выживаемость пациенток с неизменными лимфоузлами составляет 67–92 %, в то время как метастатическое поражение лимфоузлов снижает показатели 5-летней выживаемости пациенток с РШМ до 39–54 % [2, 20].

Оценка состояния лимфоузлов с помощью методов лучевой диагностики основана на изменении их формы и размеров (рис. 6). О поражении лимфоузлов параметриев свидетельствует увеличение короткой оси лимфоузла более 5 мм, тазовых и парааортальных лимфоузлов – более 8–10 мм. Неправильность конту-

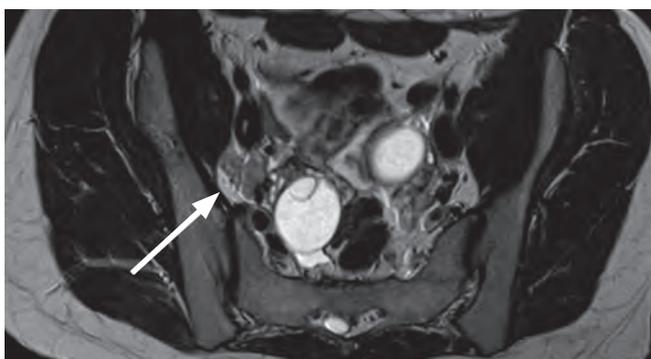


Рис. 6. На T2-ВИ в аксиальной плоскости в развилке наружных и внутренних подвздошных сосудов справа определяются увеличенные лимфатические узлы (указано стрелкой) с неровными контурами, неправильной формы, вероятнее всего, вторично измененные

ров, наличие центрального некроза и неомогенный характер накопления контрастного препарата лимфоузлами также могут говорить об их метастатическом поражении [2, 21]. Наша точка зрения не так однозначна, однако у пациенток с запущенными местнораспространенными формами РШМ можно более уверенно говорить о специфическом неопластическом характере поражения лимфатических узлов.

В целом в настоящее время не существует ни одного метода лучевой диагностики, который мог бы с высокой точностью диагностировать специфические вторичные изменения в лимфоузлах. МРТ и компьютерная томография (КТ) сопоставимы в своих возможностях выявлять метастазы в лимфоузлах, их чувствительность колеблется, по данным литературы, в слишком широких пределах – от 29 до 86 %, чтобы говорить о высокой надежности этих методов в данном вопросе. Более многообещающим представляется применение сверхмалых частиц суперпарамагнитного оксида железа в качестве МРКС (так называемые T2-агенты), что, возможно, в будущем позволит значительно повысить чувствительность и специфичность МРТ в диагностике метастатического поражения лимфоузлов [4]. Обратим внимание, что эти препараты должны также обладать и рентгеноконтрастной активностью, но при введении в больших концентрациях.

Благодаря способности опухолей шейки матки активно поглощать глюкозу, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ) в последние годы все шире применяется в диагностике РШМ. Исключение составляют аденокарциномы шейки матки, характеризующиеся низким уровнем накопления 18-ФДГ, т.е. специфичность метода при локальном патологическом процессе недостаточна. В то же время 18-ФДГ-ПЭТ/КТ позволяет более надежно определить стадию заболевания (особенно позднюю) и, как следствие, его прогноз, оценить эффективность лечения, планировать лучевую терапию, а также выявить прогрессирование заболевания. По данным литературы, у пациенток с запущенными стадиями РШМ (IIВ–IV стадии) именно результаты 18-ФДГ-ПЭТ/КТ в большинстве случаев способны повлиять на тактику лечения, в первую очередь благодаря высокой чувствительности (75–100 %) и специфичности (87–100 %) в диагностике метастатического поражения лимфоузлов [2, 11]. Диагностическая же ценность метода у больных РШМ I–IIА стадии неоднозначна: чувствительность в диагностике поражения лимфоузлов, например, имеет слишком большой диапазон и составляет от 25 до 73 % [2, 11].

При сопоставлении диагностических возможностей КТ, МРТ и 18-ФДГ-ПЭТ/КТ в выявлении вторично измененных лимфоузлов 18-ФДГ-ПЭТ/КТ оставляет далеко позади себя остальные методы лучевой диагностики (табл. 2).

Как правило, после хирургического лечения РШМ при динамическом наблюдении методы лучевой диагностики широко не применяют. Контроль эффективности химиолучевого лечения проводят, используя как раз МРТ и КТ.

К сожалению, у 2/3 пациенток с инвазивным РШМ заболевание прогрессирует в течение 2 лет после завершения лечения. К 5 годам данный показатель составляет уже 90 %. Первичное лечение, локализация рецидивной опухоли и наличие отдаленных метастазов являются ключевыми факторами в определении дальнейшей тактики. Как правило, наибольшие трудности связаны с лечением больных РШМ, прогрессирующее заболевание у которых возникло после химиолучевого

Таблица 2. Сопоставление возможностей методов лучевой диагностики в выявлении гистологически верифицированного метастатического поражения лимфатических узлов [6, 12, 22]

Показатель	КТ	МРТ	ПЭТ
Чувствительность, %	24	24	91
Специфичность, %	93	99	100
Положительная предсказательная ценность, %	39	78	100
Отрицательная предсказательная ценность, %	88	88	96

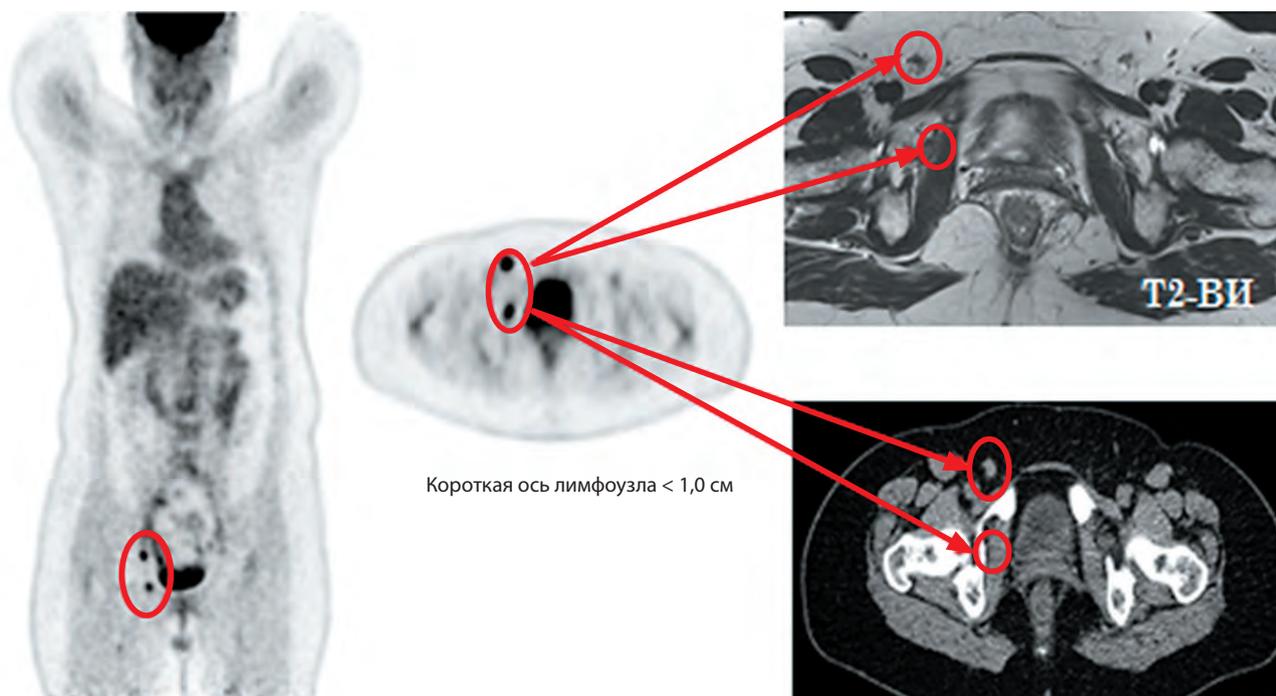


Рис. 7. Пациентка Н., 42 года, РШМ T1b1N0M0, 1,5 года после окончания комбинированного лечения. В связи с повышением уровня антигена плоскоклеточной карциномы был заподозрен рецидив заболевания. При МРТ и КТ определялись неувеличенные паховые и obturatorные лимфоузлы справа. При 18-ФДГ-ПЭТ было отмечено активное накопление 18-ФДГ паховым и obturatorным лимфоузлами

лечения. У пациенток с центральными рецидивами (в шейке матки или культе влагалища) возможно выполнение хирургических вмешательств в объеме тазовой экзентерации. Учитывая большую травматичность операции и возникающее при этом снижение качества жизни, отбор больных для таких вмешательств должен проводиться с особой тщательностью, поскольку наличие отдаленных метастазов фактически нивелирует пользу от операции. Среди всех методов лучевой диагностики безусловным преимуществом в выявлении системного прогрессирования РШМ, особенно в первые 6 мес после окончания лечения, обладает 18-ФДГ-ПЭТ/КТ. В первую очередь это связано с более точным выявлением метастатического поражения лимфатических узлов (рис. 7), хотя специфичность данного метода все же недостаточна.

Более многообещающим в диагностике аденокарцином шейки матки представляется применение при ПЭТ/КТ более специфического радиофармпрепарата 18-фтортимидина [2].

В дифференциальной диагностике рецидивных опухолей и постлучевых и послеоперационных изменений определенную помощь может оказать комплексное применение ДВИ и МРТ с ДКУ. Перспективы усовершенствования МРТ-диагностики РШМ в первую очередь связаны с повсеместным введением ДВИ и МРТ с ДКУ в стандартные протоколы исследований МРТ внутренних генитальных органов женщин, с формированием комплекса методик МРТ, получившего в диагностике рака предстательной железы не совсем, на наш взгляд, удачное название «мультипараметрическая МРТ» [23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология 2012;1:18–23.
2. Liyanage S.H., Roberts C.A., Rockall A.G. MRI and PET scans for primary staging and detection of cervical cancer recurrence. Women's Health (Lond Engl) 2010;6(2):251–67.
3. Subak L.L., Hricak H., Powell C.B. et al. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. Obstet Gynecol 1995;86(1):43–50.
4. Сергеев П.В., Поляев Ю.А., Юдин А.Л., Шимановский Н.Л. Контрастные средства. М., 2007. 496 с.
5. Руководство по лучевой диагностике в гинекологии. Под ред. Г.Е. Труфанова, В.О. Панова. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. 592 с.
6. Bipat S., Glas A.S., van der Velden J. et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. Gynecol Oncol 2003;91(1):59–66.
7. Petsuksiri J., Jaishuen A., Pattaranutaporn P., Chansilpa Y. et al. Advanced imaging applications for locally advanced cervical cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2012;13(5):713–8.
8. Kuang F., Ren J., Zhong Q. et al. The value of apparent diffusion coefficient in the

- assessment of cervical cancer. *Eur Radiol* 2013;23(4):1050–8.
9. Liu Y., Bai R., Sun H. et al. Diffusion-weighted imaging in predicting and monitoring the response of uterine cervical cancer to combined chemoradiation. *Clin Radiol* 2009;64(11):1067–74.
10. Hricak H., Swift P.S., Campos Z. et al. Irradiation of the cervix uteri: value of unenhanced and contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1993;189(2):381–8.
11. Loft A., Berthelsen A.K., Roed H. et al. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):29–34.
12. Rockall A.G., Ghosh S., Alexander-Sefre F. et al. Can MRI rule out bladder and rectal invasion in cervical cancer to help select patients for limited EUA? *Gynecol Oncol* 2006;101(2):244–9.
13. Payne G.S., Schmidt M., Morgan V.A. et al. Evaluation of magnetic resonance diffusion and spectroscopy measurements as predictive biomarkers in stage 1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116(2):246–52.
14. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):103–4.
15. Chen Y.B., Hu C.M., Chen G.L. et al. Staging of uterine cervical carcinoma: Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* 2011;36(5):619–26.
16. Seki H., Azumi R., Kimura M., Sakai K. et al. Stromal invasion by carcinoma of the cervix: assessment with dynamic MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(6):1579–85.
17. Camisro C.C., Sylvia M.F., Karen V.P. et al. Magnetic resonance imaging in the staging of cervical cancer. *Radiol Bras* 2007;40(3):207–15.
18. Chung H.H., Kang S.B., Cho J.Y. et al. Can preoperative MRI accurately evaluate nodal and parametrial invasion in early stage cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37(5):370–5.
19. Kim S.H., Han M.C. Invasion of the urinary bladder by uterine cervical carcinoma: evaluation with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(2):393–7.
20. Odunsi K.O., Lele S., Ghamande S. et al. The impact of pre-therapy extraperitoneal surgical staging on the evaluation and treatment of patients with locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22(5):325–30.
21. Yang W.T., Lam W.W., Yu M.Y. et al. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(3):759–66.
22. <http://www.SciRP.org/journal/ojrad>.
23. Ахвердиева Г.И., Санай Э.Б., Панов В.О. и др. Роль мультипараметрической МРТ в выявлении и локализации раннего рака предстательной железы. *Онкоурология* 2013;(4):25–36.

Клинико-морфологическая характеристика нейроэндокринных опухолей органов женской репродуктивной системы

Т.Ш. Тагибова, С.О. Никогосян, О.А. Анурова, В.В. Кузнецов, З.Н. Хизриева
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Седа Овиковна Никогосян sic4@yandex.ru

Статья посвящена клиническим и эпидемиологическим особенностям нейроэндокринных опухолей (НЭО) человека и органов женской репродуктивной системы в частности. В ней представлены современные подходы к классификации этих новообразований в зависимости от эмбриогенеза и биологических свойств опухоли. Подробно освещены вопросы клинико-морфологических особенностей НЭО женских половых органов, представлены также микроскопические и иммуногистохимические критерии, характеризующие НЭО.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, клинико-эпидемиологические и морфологические характеристики, органы женской репродуктивной системы

Clinical and morphological characteristics of neuroendocrine tumors of female reproductive organs

T.Sh. Tagibova, S.O. Nikogosyan, O.A. Anurova, V.V. Kuznetsov, Z.N. Khizrieva
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper deals with the clinical and epidemiological features of human neuroendocrine tumors (NET) and those of female reproductive organs in particular. It presents current approaches to classifying these neoplasms in relation to their embryogenesis and biological properties. The clinical and morphological features of NET of female genital organs are described in detail. Microscopic and immunohistochemical criteria characterizing NET are also given.

Key words: neuroendocrine tumors, clinical, epidemiological, and morphological characteristics, female reproductive organs

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) (карциноид, эндокринная опухоль, апудома, аргентаффинома, карциноидная опухоль, нейрокарцинома) относятся к категории редких новообразований человека, которые могут возникать в любых органах, где в норме имеются эндокринные клетки: в щитовидной железе, легких, молочной железе, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), почках, предстательной железе, яичниках и коже. APUD-система (amine precursors uptake and decarboxylation – поглощение и декарбоксилирование предшественников аминов) человека состоит из мультипотентных нейроэндокринных клеток, которые способны синтезировать биологически активные вещества, в частности катехоламины, серотонин, ацетилхолин, гистамин и т.д. [1, 2].

Известно, что центральная нервная система (ЦНС) принимает участие в регуляции секреции гормонов всех эндокринных желез, а гормоны, в свою очередь, влияют на функции ЦНС, модифицируя ее активность и психофизиологическое состояние. Нервная регуляция эндокринных функций организма осуществляется как через гипофизотропные (гипоталамические) гормоны, так и через влияние автономной нервной системы. Кроме того, в различных об-

ластях ЦНС секретируется достаточное количество моноаминов и пептидных гормонов, многие из которых секретируются также в эндокринных клетках ЖКТ. К таким гормонам относятся вазоактивный интестинальный пептид, гастрин, нейротензин. Учитывая эти физиологические процессы, можно утверждать, что в основе механизма регуляции всех органов и систем организма лежит координированное функциональное взаимодействие между эндокринной (в том числе APUD-системой) и нервной системами. Таким образом, нейроэндокринная система регулирует и координирует деятельность всех органов и систем, обеспечивая адаптацию организма к постоянно меняющимся факторам внешней и внутренней среды, т.е. является важнейшим компонентом поддержания гомеостаза [3].

Заболеваемость НЭО составляет 2–3 случая на 100 тыс. населения в год. По данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), в период с 1973 по 2002 г. из общего числа выявленных новообразований в мире на НЭО приходится только 2,2%. При этом большинство исследователей отмечают увеличение заболеваемости НЭО за последние 30 лет. Ежегодный прирост составляет 3% [4, 5].

НЭО преимущественно локализируются в ЖКТ (73,7 %) и бронхолегочной системе (25,1 %). В пределах ЖКТ большинство опухолей локализуется в тонкой кишке (28,7 %), аппендиксе (18,9 %) и прямой кишке (12,6 %), встречаются также в поджелудочной железе, желчном пузыре, печени, половых органах [2].

В настоящее время выделяют 2 категории НЭО, которые классифицируют по характеру и количеству секретируемых опухолью биологически активных пептидов, – нефункционирующие и функционирующие (с карциноидным синдромом) [1, 2].

Нефункционирующие НЭО отличаются низкой биологической, секреторной активностью опухолевых клеток на ранней стадии развития и не имеют каких-либо клинических признаков болезни, чаще всего обнаруживаются случайно. Нефункционирующий карциноид, особенно червеобразного отростка, длительное время может протекать бессимптомно. Лишь на поздних стадиях в случаях механического вдавления или врастания опухоли в соседние структуры может появиться боль, кишечная непроходимость, перитонит, кровотечение, ателектаз легкого [1, 2].

Функционирующие НЭО отличаются высокой биологической активностью, т. е. клетки этих новообразований продуцируют в избыточном количестве гормоны (пептиды): серотонин, гистамин, кинины и др., которые с легкостью экскретируются опухолью в кровеносное русло. Повышенный уровень того или иного биологически активного пептида в крови определяет так называемый карциноидный синдром, который проявляется приливами в виде диффузной или пятнистой гиперемии кожи лица и верхней половины туловища, сопровождающейся чувством жара, иногда тахикардией, падением артериального давления. Такие вазомоторные приступы возникают спонтанно. Они бывают кратковременными или продолжаются несколько дней, могут сопровождаться спастическими болями в животе, диареей, одышкой, психомоторным возбуждением. При длительном течении процесса у больных появляются телеангиэктазия и пигментация кожи, наблюдаются поражение эндокарда клапанов сердца (трехстворчатого и легочного ствола), бронхоспазм, энтерит [2].

НЭО классифицируют также по эмбриогенезу: НЭО производных передней кишки (желудок, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка – органы, получающие кровоснабжение от чревного ствола), средней кишки (тонкая кишка, правая половина ободочной кишки – органы, получающие кровоснабжение от верхней брыжеечной артерии) и задней кишки (левая половина ободочной кишки и прямая кишка – органы, получающие кровоснабжение от нижней брыжеечной артерии). Карциноиды передней кишки содержат мало серотонина и часто секретируют его предшественник 5-гидрокситриптофан, гистамин

и множество пептидных гормонов. Они сопровождаются атипичным карциноидным синдромом и могут метастазировать в кости. Опухоли средней кишки отличаются высоким содержанием серотонина и могут секретировать другие вазоактивные вещества, в том числе и простагландины, при этом более вероятно развитие карциноидного синдрома с метастазами в печень и редким метастазированием в кости. Карциноиды задней кишки содержат мало серотонина, практически не вызывают карциноидного синдрома и очень редко метастазируют в кости. Большинство карциноидных опухолей задней и средней кишки считают функционально неактивными [6], при этих формах карциноидный синдром наблюдается примерно в 10 % случаях.

В целом независимо от особенностей эмбриогенеза НЭО карциноидный синдром обычно наблюдается приблизительно у 25 % больных в тех случаях, когда возникают метастазы. В большинстве случаев диагностика первичной опухоли и метастазов затруднена [2].

Европейским обществом по изучению НЭО (ENETS) разработана система определения степени злокачественности НЭО по количеству митозов (G1, G2, G3 – менее 2, от 2 до 20 и более 20 соответственно), а также на основе оценки уровня пролиферативной активности опухолевых клеток (индекс Ki-67 до 2, до 20 и более 20 соответственно). Одним из основных моментов является подсчет количества митозов в 50 полях зрения с наибольшей митотической активностью (результат выражается как среднее число митозов) и определение индекса Ki-67 как частоты окрашенных ядер при учете 2000 опухолевых клеток в областях наибольшей пролиферативной активности. Определение индекса Ki-67 является обязательным при изучении биоптатов метастазов и маленьких образцов тканей, в которых невозможен точный подсчет количества митозов [7]. Индекс Ki-67 является не только показателем злокачественного потенциала опухоли, который коррелирует с выживаемостью, но и важным критерием при планировании лечения НЭО ЖКТ [8].

До недавнего времени НЭО относили к категории недифференцированных опухолей. Это было связано с тем, что микроскопическая картина этих новообразований при обычном световом микроскопическом исследовании не отличалась от истинных недифференцированных опухолей. Дифференциальная диагностика стала возможной после внедрения иммуногистохимического (ИГХ) метода исследования. Точная гистогенетическая диагностика НЭО и установление степени злокачественности возможны с помощью электронной микроскопии и ИГХ. В настоящее время идентифицирован ряд ИГХ-маркеров, которые делятся на общие (неспецифические), определяющие нейроэндокринную природу опухолей, и специфические,

выявляющие продукты секреции и конкретный тип эндокринной клетки. Кроме того, обязательно уточняется степень злокачественности с учетом пролиферативной активности опухолевых клеток (индекс Ki-67). Основными диагностическими ИГХ-маркерами, рекомендованными для практического применения, являются ассоциированные с секреторными гранулами хромогранин А — один из наиболее характерных неспецифических маркеров нейроэндокринной дифференцировки, связанный с плотными эндокринными гранулами (LDCV), и синаптофизин — маркер мелких везикул с нейротрансмиттерами. Остальные маркеры, такие как CD56 (N-CAM), PGP9.5 и особенно нейронспецифическая енолаза (NSE), обладают высокой чувствительностью, но не являются достаточно специфичными и не рекомендованы для рутинного использования в диагностике НЭО. В последнее время изучают новые антигены, которые являются эффективными нейроэндокринными маркерами, среди них VMAT1 и VMAT2, NESP55, SV2 [1, 2].

Электронная микроскопия проводится только в самых сложных диагностических случаях, чаще при исследовании низкодифференцированных опухолей, и основана на выявлении в цитоплазме клеток LDCV [9].

Первоначально установление локализации НЭО проводится с помощью стандартных методов получения изображений: контрастирование барием, эндоскопия, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) [2]. Так как ни один из методов не обладает 100 % чувствительностью и специфичностью, во всех клинических ситуациях для обнаружения небольших опухолей или метастазов может потребоваться несколько различных методов инструментальной диагностики. Относительно недавно в целях повышения диагностики карциноидов дополнительно к имеющимся методам исследования стали применять скintiграфию рецепторов соматостатина в сочетании с однофотонной эмиссионной КТ. Отрицательный результат данного метода позволяет предположить наличие агрессивной низкодифференцированной опухоли и указывает на низкую терапевтическую эффективность аналогов соматостатина. Такой результат в сочетании с высокой опухолевой массой связан с плохим прогнозом. Применение этих методов функциональной визуализации позволяет охарактеризовать НЭО на основании содержания рецепторов метаболической активности и степени дифференцировки и обеспечивает дополнительную информацию для выбора стратегии лечения.

Создание радиоизотопами метаболических субстратов, избирательно поглощающихся карциноидными опухолями, таких как С-5-гидрокситриптофан, способствует расширению применения и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Изотопные ис-

следования значительно повышают точность диагностики, установления локализации и стадирования НЭО. Кроме сведений об анатомической локализации, они также дают информацию о метаболизме, экспрессии рецепторов и распределении препаратов. ПЭТ используют для диагностики опухолевой локализации и наблюдения за лечением при всех типах эндокринных опухолей. Главным преимуществом ПЭТ является быстрое распознавание ответа на новую терапию (ингибиторы ангиогенеза и ингибиторы тирозинкиназ) [2].

НЭО также встречаются и в органах женской репродуктивной системы, составляя 0,92 % общего количества данной патологии. Эти новообразования могут возникать в яичниках, маточных трубах, в теле и шейке матки, в стенке влагалища и вульве. В связи с этим выделяют микроскопические варианты НЭО, возникающие в конкретно взятом органе половой системы женщин [10].

НЭО в яичниках представлены в виде:

- 1) поверхностного эпителиального рака (муцинозный, эндометриоидный, серозный рак и опухоль Бреннера) с наличием нейроэндокринных клеток;
- 2) опухолей из клеток Сертоли—Лейдига с гетерологичными элементами, содержащими нейроэндокринные клетки;
- 3) тератом, включающих нейроэндокринные клетки, в частности инсулярный, трабекулярный, муцинозный, струмальный карциноиды, смешанные;
- 4) смешанных или гетерогенных карциноидных опухолей;
- 5) мелкоклеточного рака легочного типа;
- 6) недифференцированного рака немелкоклеточного нейроэндокринного типа.

В маточных трубах НЭО могут быть представлены в виде карциноида и мелкоклеточного недифференцированного рака.

В шейке матки НЭО встречаются как в смешанном (аденокарцинома и железисто-плоскоклеточный рак с включением нейроэндокринных клеток), так и в мноморфном (мелкоклеточный и крупноклеточный недифференцированный рак, типичный и атипичный рак) виде.

В теле матки также встречаются НЭО, представленные в смешанном (эндометриоидная аденокарцинома с включением нейроэндокринных клеток) и чистом (мелкоклеточный недифференцированный рак) видах.

Во влагалище НЭО встречаются только в чистом виде — это мелкоклеточный рак.

В вульве НЭО представлены в виде мелкоклеточного рака бартолиновой железы и опухоли, развивающейся из клеток Меркеля.

Чаще всего из всех вышеперечисленных НЭО женских половых органов встречается карциноид яичников. Ниже будут рассмотрены морфологические

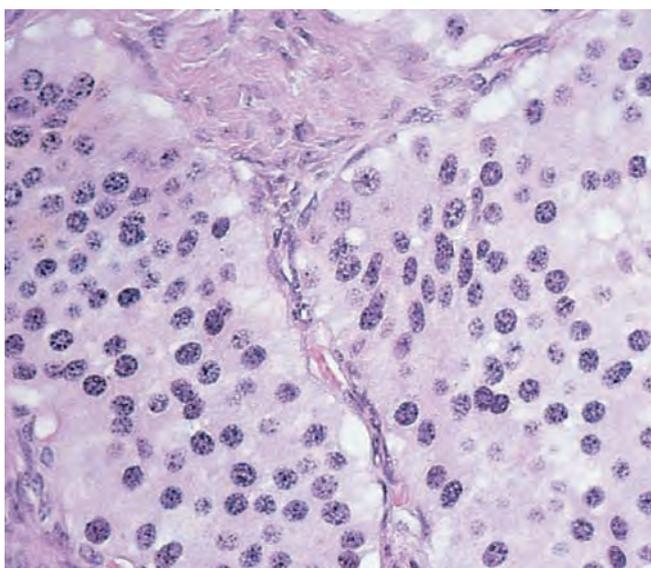


Рис. 1. Островки опухолевых клеток, погруженных в цитоплазму

особенности карциноидов, диагностированных по результатам ИГХ.

Инсулярный карциноид является наиболее распространенным подтипом, напоминает карциноид средней кишки и состоит из островков опухолевых клеток, погруженных в умеренное количество гиалинизированной или фиброматозной стромы (рис. 1).

Несколько плотно упакованных малых ацинусов (рис. 2) обычно можно увидеть на периферии солидных островков, проявляющихся в виде решетки, при низкой оптической силе также могут быть замечены и единичные ацинусы. Ацинусы содержат клетки с богатой эозинофильной цитоплазмой и видные красно-коричневые гранулы, расположенные в центре,

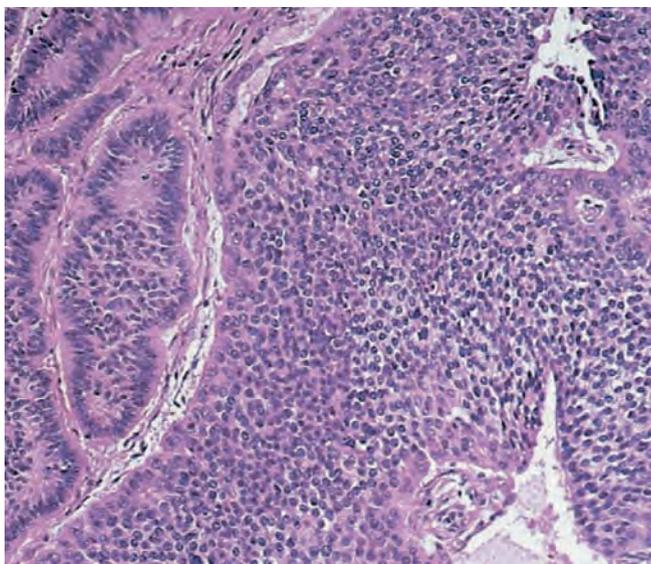


Рис. 2. Инсулярный карциноид. Островки опухоли с фиброматозной стромой, содержащие ацинусы (слева)

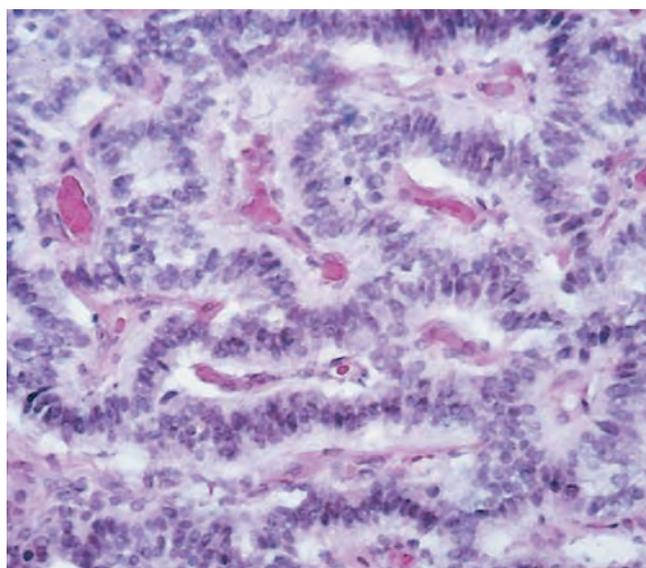


Рис. 3. Клетки трабекулярного карциноида в виде длинных шнуров

которые имеют тенденцию быть обильнее в клетках, выстилающих периферию гнезд. Ядра с круглым хроматином (рисунок «соль с перцем») показывают очень низкую митотическую активность. В просвете плотные эозинофильные выделения, которые подвергаются псаммоматозному отверждению. Около 60 % опухолей связаны со зрелыми кистозными тератомами, муцинозными опухолями или опухолью Бреннера [10].

Трабекулярный карциноид яичников напоминает карциноид передней и задней кишки. Состоит из длинных змеевидных, параллельных или соединяющих шнуров, или трабекул, в фиброматозной, часто гиалинизированной или иногда отечной строме. Клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой — оранжевые на красном гранулы, овальные, круглые ядра с перпендикулярной ориентацией к оси шнуров (рис. 3); ядра с типичными нейроэндокринными признаками и минимальной цитологической атипией. Эти опухоли почти всегда связаны со зрелыми кистозными тератомами, примерно в 20 % случаев видны компоненты инсулярного карциноида [10].

Струмальный карциноид характеризует наличие опухоли, чаще трабекулярного карциноида, сочетающегося или смешанного с щитовидной тканью (рис. 4). Последний обычно напоминает нормальную щитовидную ткань. Также могут встречаться особенности мультиузлового зоба, макро- или микрофолликулярной аденомы или, реже, папиллярной или фолликулярной карциномы. Доля каждого элемента зависит от опухоли. Частой находкой является замена клеток, выстилающих фолликулы щитовидной железы, карциноидными клетками. Опухоль часто сочетается со зрелой кистозной тератомой, реже с муцинозной опухолью, и 40 % этих опухолей составляет муцинозный карциноид [10].

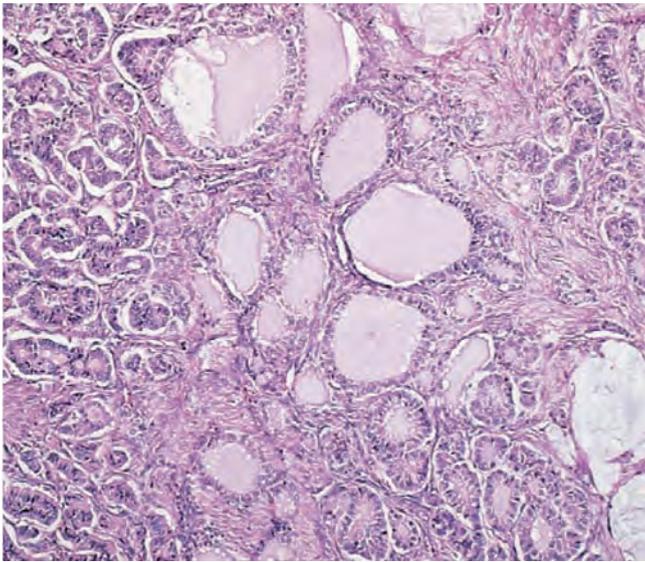


Рис. 4. Струмальный карциноид: в центре струма, слева карциноид

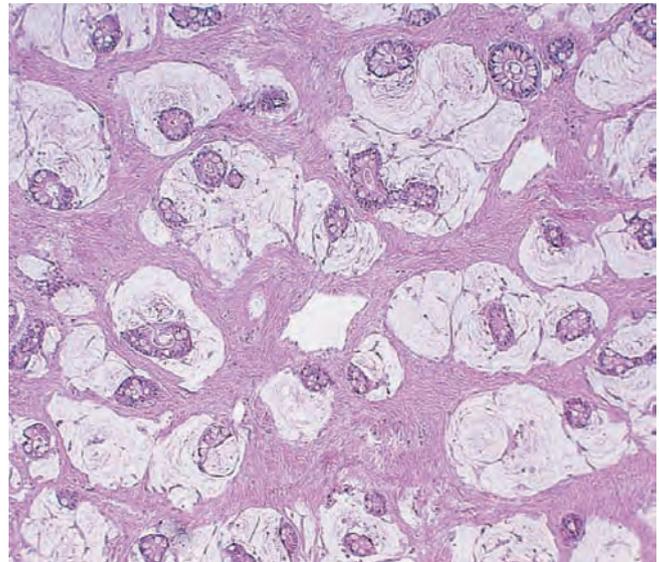


Рис. 5. Муцинозный карциноид яичников

Муцинозный (бокаловидноклеточный) карциноид яичников напоминает червеобразный дубликат и состоит из мелких желез, плавающих в бассейне бесклеточного муцина (рис. 5). Железы с мелкими центральными просветами выстланы кубическими и столбчатыми клетками с эозинофильной цитоплазмой, некоторые из них содержат грубые красно-оранжевые аргентаффинные гранулы. Цитологическая атипия отсутствует или минимальна. В некоторых случаях эти типичные области могут быть связаны с нетипичным или даже раковым компонентом, который характеризуется увеличенной степенью архитектурной сложности, меньшим количеством кубических клеток и большей атипией. Эти опухоли сочетаются со зрелой тератомой, муцинозной тератомой или опухолью Бреннера. Нередко наблюдается периферийная стромальная лютеинизация в любой из монодермальных тератом [10].

Если в опухоли встречается 2 и более типов карциноидов, она считается смешанной [10].

Общими гистологическими особенностями карциноидов яичников являются наличие фиброматозной или гиалинизированной стромы, клеток с красно-оранжевыми гранулами и хроматином «соль с перцем», сочетания со зрелой кистозной тератомой, муцинозной опухолью и опухолью Бреннера.

При ИГХ-исследовании отмечается положительная реакция на нейроэндокринные маркеры: хромогранин А, синаптофизин, CD56. Они также экспрессируют цитокератин, ЕМА, СК7 и могут быть положительны для СК20, если клетки кишечного происхождения.

При ультраструктурном анализе инсулярные карциноиды содержат обильные нейросекреторные гранулы, которые показывают отмеченные изменения.

Гранулы в трабекулярном карциноиде круглые или овальные, но типичной формы.

Дифференциальная диагностика инсулярного карциноида проводится с другими первичными опухолями яичников, включая гранулезоклеточную опухоль или, реже, опухоль из клеток Сертоли–Лейдига или из клеток Сертоли. При гранулезоклеточной опухоли видны тельца Колла–Экснера, имитирующие ацинусы, видимые при инсулярном карциноиде. Однако ядра последних не рифленые, но содержат типичный хроматин «соль с перцем» и часто кальцификаты (псаммомные тельца) в просвете ацинусов. Канальцы при опухолях из клеток Сертоли–Лейдига могут напоминать ацинусы инсулярного карциноида, гетерологичные варианты опухоли могут также содержать компонент карциноида; однако должны быть определены другие типичные особенности опухолей из клеток Сертоли–Лейдига.

В затруднительных случаях может помочь ИГХ-панель пятен, содержащая ингибин и нейроэндокринные маркеры. Первичный карциноид должен быть отличен от метастатического карциноида, чаще инсулярного и муцинозного варианта. Инсулярный карциноид наиболее часто метастазирует из подвздошной кишки, а также из других органов ЖКТ и легких. Аппендикс является наиболее частым источником метастатического муцинозного карциноида. При микроскопическом исследовании эти опухоли отличаются от первичных карциноидов многоузловым ростом, видна гиалинизированная строма, кистозные гнезда в опухоли, инвазия в лимфатические сосуды. Опухоли не связаны со зрелыми кистозными тератомами или другими первичными опухолями яичников.

Муцинозный карциноид должен быть отличен от опухоли Крукенберга, чаще тубулярного варианта.

Обе опухоли формируют каналцы, имеют перстень-ободок, могут содержать нейросекреторные гранулы. Однако каналцы опухоли Крукенберга типично поражают оба яичника, связаны с обычными перстне-ободочными клетками и не содержат компоненты зрелой кистозной тератомы.

Среди всех гистологических субтипов рака легкого мелкоклеточный рак чаще метастазирует в яичники. Опухолевые клетки расположены в листах, трабекулах или гнездах. Они мелких промежуточных размеров и имеют высокое ядерно-цитоплазматическое отношение, гиперхромное и рельефное ядро, незаметные ядрышки и оживленную митотическую активность. Другие гистологические типы включают крупноклеточный рак, аденокарциному, бронхоальвеолярный рак и очень редкий плоскоклеточный рак [11].

При ИГХ-исследовании мелкоклеточный рак экспрессирует цитokerатины с низкой молекулярной массой (CK8/18), транскрипционный фактор-1 (TTF-1), хромогранин А, синаптофизин, CD56. TTF-1 также экспрессируется в 75 % аденокарциномой и в 45 % крупноклеточным раком [12].

Дифференциальная диагностика проводится с первичным раком яичников. Однако присутствие легочных масс подтверждает легочное происхождение, тогда как присутствие поверхностного эпителиального компонента опухоли доказывает первичный яичниковый компонент. Хотя иммунофенотип для обеих опухолей перекрывается, TTF-1 экспрессируется больше мелкоклеточным раком легкого (96 % в мелкоклеточном раке легкого по сравнению с 7 % во внелегочном мелкоклеточном раке). В некоторых случаях окончательное разграничение между метастатическим и первичным раком яичников невозможно. Меньше метастатический мелкоклеточный рак легкого должен быть отделен от мелкоклеточного рака с гиперкальцемическим типом и реже от других мелкоклеточных круглых карцином. Мелкоклеточный рак гиперкальцемического типа чаще возникает в молодом возрасте, общие фолликулярноподобные пространства, ядра с незаметными ядрышками и слипающийся хроматин, опухоль типично TTF-1-отрицательна [13].

Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома шейки матки гистологически идентична мелкоклеточному раку легкого. Однако эти опухоли отличаются от последних тем, что до 80 % связаны с вирусом папилломы человека (чаще 18-го типа). Микроскопически представляют собой мелкие голубые клетки с твердым, инсулярным, трабекулярным компонентом. Клетки с заметно увеличенным ядерно-цитоплазматическим отношением, незаметными ядрышками [14].

При ИГХ-исследовании опухоль положительна для низкомолекулярного кератина, ЕМА, СЕА и нейроэндокринных маркеров (хромогранин А, NSE, си-

наптофизин и Leu7). Ультраструктурный анализ обычно демонстрирует круглые или овальные с плотным ядром гранулы, 120–150 нм в диаметре. Мелкоклеточная карцинома также может быть выявлена на мазке Папаниколау как малыми отдельными клетками, так и группами с незаметной цитоплазмой, гиперхромным ядром [15].

Мелкоклеточный рак тела матки – чрезвычайно редкий вариант НЭО, гистологически напоминает мелкоклеточный рак легкого. Эти опухоли часто сосуществуют с компонентами эндометриоидной аденокарциномы [16]. При ИГХ-исследовании всегда положительны 2 и более маркера. NSE более чувствительна к этим опухолям, синаптофизин и хромогранин А не всегда положительны. Окрашивание пептидных гормонов выявляется в единичных случаях.

Мелкоклеточный рак влагалища и вульвы также является чрезвычайно редким вариантом НЭО. ИГХ опухолевых клеток положительна для синаптофизина, хромогранина А, NSE, CK7, CD56. Маркер пролиферации Ki-67 положителен при > 90 %. Опухоль состоит из клеток, содержащих ядра с гиперхромазией, небольшого размера и мелкозернистого хроматина [17].

Агрессивной и наименее изученной в настоящее время злокачественной опухолью является рак Меркеля. Рак Меркеля вульвы диагностируется с помощью световой микроскопии, ИГХ и электронной микроскопии. КТ, рентгенография органов грудной клетки, МРТ, сканирование костей и ПЭТ также желательны для уточнения распространения опухоли. В целях диагностики рака Меркеля выполняется биопсия кожи с последующим микроскопическим исследованием. Дифференциальная диагностика проводится с другими видами рака, такими как мелкоклеточный рак легкого, лимфома и меланома [18]. Каждый из этих видов рака имеет уникальный профиль, рак Меркеля будет экспрессировать низкомолекулярные цитokerатины (САМ 5,2 или АЕ1/АЕ3), CK20 и NSE. Рак Меркеля отрицателен для CK7 или щитовидного TTF-1 (положительный для мелкоклеточного рака легкого), общего антигена лейкоцитов (положительный для лимфомы) и S100 (часто положительный для клеток меланомы).

НЭО женских половых органов, а также других локализаций часто остаются нераспознанными, у большинства пациентов НЭО диагностируются на этапе метастазирования. При пересмотре архивных материалов ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН было выявлено, что значительное количество карциноидов не были вообще или своевременно диагностированы и верифицированы ИГХ. Даже если диагноз НЭО установлен, то степень злокачественности опухоли не подтверждалась объективными методами. Основ-

ными причинами этого являются не только большое разнообразие морфологических картин и локализаций НЭО, но и недостаточная информированность и настороженность врачей, ограниченная возможность проведения специальных исследований. Исходя из всего вышесказанного, применение в повседневной практике ИГХ с использованием основных маркеров, рекомендованных для диагностики НЭО (хромогранина А, синаптофизина, CD56 и Ki-67), привело к увеличению выявления НЭО во всех случаях без исключения, с максимальной объективностью устанавливался потенциал их злокачественности. Систематическая диагностика карциноидов в соответствии с современными

требованиями выявила потребность проведения дифференциальной диагностики между различными НЭО, обладающими схожими иммунофенотипами. Это прежде всего связано с тем, что однотипные опухоли различной органной принадлежности обладают рядом отличительных свойств, и в целом ряде органов опухоли с нейроэндокринными свойствами могут развиваться из различных источников. Органотипические и гистогенетические особенности опухолей с нейроэндокринными свойствами требуют значительно более внимательного отношения к их верификации и существенного расширения панели ИГХ-маркеров для проведения дифференциальной диагностики.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Нейроэндокринные опухоли. М., 2010. С. 6, 16.
2. Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей. Под ред. М. Кэплина, Л. Кволса. Пер. с англ. М.: Практическая медицина, 2011. с. 11, 17–19, 23, 37, 43, 54, 88, 100.
3. www.biochemmack.ru.
4. Jemal A., Murray T., Ward E., et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(1):10–30.
5. Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97(4):934–59.
6. Caplin M.E., Buscombe J.R., Hilson A.J. et al. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998;352(9130):799–805.
7. Klimstra D.S., Modlin I.R., Adsay N.V. et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3):300–13.
8. de Herder W.W., Krenning E.P., Van Eijck C.H., Lamberts S.W. Considerations concerning a tailored, individualized therapeutic management of patients with (neuro)-endocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas. *Endocr Relat Cancer* 2004;11(1):19–34.
9. Volante M., Papotti M. Poorly differentiated thyroid carcinoma. 5 years after the 2004 WHO classification of endocrine tumours. *Endocr Pathol* 2010;21(1):1–6.
10. Eichhorn J.H., Young R.H. Neuroendocrine tumors of the genital tract. *Am J Clin Pathol* 2001;115 Suppl 1:S94–112.
11. Abeler V., Kjørstad K.E., Nesland J.M. Small cell carcinoma of the ovary. A report of six cases. *Int J Gynecol Pathol* 1988;7(4): 315–29.
12. Eichhorn J.H., Young R.H., Scully R.E. Primary ovarian small cell carcinoma of pulmonary type: a clinicopathologic, immunohistologic and flow cytometric analysis of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 1992;16(10): 926–38.
13. Ambros R.A., Park J., Shah K., Kurman R.J. Evaluation of histologic, morphometric, and immunohistochemical criteria in the differential diagnosis of small cell carcinoma of the cervix with particular reference to human papillomavirus types 16 and 18. *Mod Pathol* 1991;4(5):586–93.
14. Groben P., Reddick R., Askin F. The pathologic spectrum of small cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4(1): 42–57.
15. Gersell D.J., Mazoujian G., Mutch D.G., Rudloff M.A. Small-cell undifferentiated carcinoma of the cervix: a clinicopathologic, ultrastructural, and immunocytochemical study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1988;12(9):684–98.
16. Huntsman D.G., Clement P.B., Gilks C.B., Scully R.E. Small cell carcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of sixteen cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18(4): 364–75.
17. Miliuskas J.R., Leong A.S. Small cell (neuroendocrine) carcinoma of the vagina. *Histopathology* 1992;21(4): 371–4.
18. Hussein N., Wessler T., Newman N. et al. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1988;29(1): 105–12.

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Опухоли женской репродуктивной системы», следует руководствоваться следующими правилами.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (компакт-диск или дискета) с распечаткой на бумаге формата А4 в двух экземплярах (таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, резюме – на отдельных листах).

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, город.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений. Объем резюме – не более 1/3 машинописной страницы с указанием **ключевых слов**.

4. Иллюстративный материал.

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. 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, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом.

• Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

• Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).

• При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

• При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

• Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательнее не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по электронной почте на адрес редакции: redactor@abvpress.ru с обязательным указанием названия журнала.



МЕДИЦИНА
СЕГОДНЯ

ОБУЧЕНИЕ И СТАЖИРОВКИ ВРАЧЕЙ

за рубежом

Лучшая медицинская практика в Европе на базе ведущих медицинских клиник Франции, Германии, США, Испании, Японии, Китая, Швейцарии, Израиля и др.



ПРОГРАММЫ ОБУЧЕНИЯ:

- По индивидуально разработанным программам для врачей и среднего медперсонала
- Стажировки на базе клиник
- Участие в школе-семинаре (выездные, телеобучение)
- Участие в показательных операциях университетских клиник

Заявку на обучение можно подать по:

тел.: 8(495) 645-21-98

e-mail: info@protiv-raka.ru



Издательский дом «АБВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, книгопечатной продукции, создании и поддержке сайтов медицинского направления

НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ



НАШИ КНИГИ



Книги и наши издания можно заказать и приобрести в редакции по адресу:
г. Москва, Каширское ш., д. 24, стр. 15
и по телефону:
+7 (499) 929-96-19.
Адрес электронной почты:
abv@abvpress.ru

НАШИ САЙТЫ



www.netoncology.ru



www.oncoproct.ru



www.roou.ru



www.hnonco.ru



www.urotoday.ru



www.neuromuscular.ru



www.breastcancersociety.ru



МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ФОРУМ ROOM

ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РМЖ В СЕВЕРО-КАВКАЗСКОМ И ЮЖНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

(V мероприятие ROOM)

10 апреля 2015

Россия, г. Пятигорск, Бульварная улица, д. 17, Гостиница «Бештау»



12 июня 2015

Франция, Канны 58, Boulevard de la Croisette,
«Отель InterContinental Carlton Cannes»

II ЕЖЕГОДНЫЙ СИМПОЗИУМ

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАМОЛОГОВ (ROOM)

(VI мероприятие ROOM)



II ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАМОЛОГОВ (ROOM).

ИННОВАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РМЖ

(VII мероприятие ROOM)

3-5 сентября 2015

Россия, г. Сочи, ул. Голубая, д.1А, отель «Radisson Blu Resort & Congress Center»

