

41, 4

ЖЕНСКОЙ

репродуктивной системы

Новые реконструктивные
технологии

Алгоритм обследования
женщин с отягощенной
наследственностью

Соноэластография:
современные возможности
диагностики

Генетический скрининг
рака яичников в российской
популяции

Рак шейки матки:
современные возможности
ультразвуковой
компьютерной томографии

Перспективы иммунотерапии
у больных раком яичников
и раком молочной железы



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»



II ЕЖЕГОДНЫЙ СИМПОЗИУМ

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАММОЛОГОВ (ROOM)

(VI мероприятие ROOM)



12 июня 2015

Франция, Канн 58, Boulevard de la Croisette,
«Отель InterContinental Carlton Cannes»



II ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАММОЛОГОВ (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»

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

МАММОЛОГИЯ | ГИНЕКОЛОГИЯ

Редакционная коллегия

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Летагин Виктор Павлович — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник хирургического отделения опухолей молочных желез ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Высоцкая Ирина Викторовна — д.м.н., профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Рожкова Надежда Ивановна — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, президент Российской ассоциации маммологов, Российской ассоциации радиологов, руководитель Национального центра онкологии репродуктивных органов на базе ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович — д.м.н., руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России — филиал ФГБУ ФМИЦ им. П.А. Герцена Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артамонова Елена Владимировна — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», член Российского общества онкоматологов, Московского городского научного общества онкологов, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO), Общества специалистов по онкологической колопроктологии, Общества специалистов-онкологов по опухолям органов репродуктивной системы (Москва, Россия)

Борисов Василий Иванович — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по химиотерапии опухолей ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)

Вишневская Яна Владимировна — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологической анатомии человека ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Владимиров Владимир Иванович — д.м.н., профессор, отличник здравоохранения РФ, заведующий дневным стационаром ГБУЗ СК «Пятигорский онкологический диспансер», член Российского общества онкоматологов, действительный член ESMO, Американского общества клинической онкологии (ASCO), RUSSCO, председатель регионального отделения RUSSCO, член Healthcare Advisory Board (USA) (Пятигорск, Россия)

Воротников Игорь Константинович — д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением опухолей молочных желез ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Гладилина Ирина Анатольевна — д.м.н., профессор кафедры онкологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения радиохимиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Демидов Сергей Михайлович — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий отделением онкоматологии МАУЗ «Городская клиническая больница №40», член Российского общества онкоматологов (Екатеринбург, Россия)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Сидоренко Юрий Сергеевич — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный изобретатель РСФСР, академик РАМН и РАН, заведующий кафедрой онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, лауреат государственной премии РФ (Ростов-на-Дону, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Грицай Анатолий Николаевич — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Кузнецов Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, заведующий отделением онкогинекологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Мещерякова Людмила Александровна — д.м.н., координатор РФ по проблеме диагностики и лечения трофобластических опухолей, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аламян Лейла Владимировна — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» (Москва, Россия)

Ашрафян Левон Андреевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, заслуженный врач РФ, руководитель отделения онкогинекологии ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», член Американской ассоциации гинекологов-лапароскопистов (Москва, Россия)

Баринин Владимир Васильевич — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Гарин Август Михайлович — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Киселева Марина Викторовна — д.м.н., заведующая отделением новых медицинских технологий ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» — филиал ФГБУ ФМИЦ им. П.А. Герцена Минздрава России (Обнинск, Россия)

Казаченко Владимир Павлович — д.м.н., профессор, действительный член РАЕН, онкогинеколог отделения гинекологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Коломиец Лариса Александровна — д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии» (Томск, Россия)

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. Шуграева, +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. № 4. 1–82
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2014
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42166
Отпечатано в типографии
ООО «Тверская Городская
Типография»
Тираж 3000 экз.

4'14

Комов Дмитрий Владимирович — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий хирургическим отделением диагностики опухолей Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Манихас Алексей Георгиевич — д.м.н., хирург-онколог, заведующий онкохирургическим (маммологическим) отделением СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», член правления Санкт-Петербургского регионального отделения Российского общества онкоматологов (Санкт-Петербург, Россия)

Нечушкин Михаил Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением радиохимики ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Палтуев Руслан Маликович — к.м.н., заместитель главного врача по специализированной медицинской помощи НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД», исполнительный директор Российского общества онкоматологов (Санкт-Петербург, Россия)

Поддубная Ирина Владимировна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Портной Сергей Михайлович — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей женской репродуктивной системы ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», член правления Российского общества онкоматологов, член общества онкологов Москвы и Московской области, Европейского общества мастологов (EUSOMA) (Москва, Россия)

Семиглазов Владимир Федорович — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, член-корреспондент РАН, руководитель хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, президент Российского общества онкоматологов (Санкт-Петербург, Россия)

Слонимская Елена Михайловна — д.м.н., профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель отделения общей онкологии ФГБНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии», член правления Томского регионального отделения Российского общества онкоматологов (Томск, Россия)

Соболевский Владимир Анатольевич — д.м.н., профессор, заведующий отделением реконструктивной и пластической онкохирургии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Ткачев Сергей Иванович — д.м.н., профессор, руководитель радиологического отделения отдела радиационной онкологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», вице-президент Российской ассоциации радиационных терапевтических онкологов, член Европейской организации радиационных онкологов (ESTRO), председатель секции лучевой терапии Московского научного общества рентгенологов и радиологов (Москва, Россия)

Тупицын Николай Николаевич — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии гемопоза ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Толыгин Сергей Алексеевич — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Хайленко Виктор Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой онкологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения диагностики опухолей НИИ клинической онкологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Хасанов Рустем Шамильевич — д.м.н., профессор, главный врач ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан» (Казань, Россия)

Крикунова Людмила Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая отделением лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ ФМИЦ им. П.А. Герцена Минздрава России (Обнинск, Россия)

Лактинов Константин Павлович — д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением опухолей женской репродуктивной системы ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Новикова Елена Григорьевна — д.м.н., профессор, руководитель отделения онкогинекологии ФГБУ ФМИЦ им. П.А. Герцена Минздрава России (Москва, Россия)

Титова Вера Алексеевна — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории радиохимики и внутриполостных методов лечения ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Толокнов Борис Олегович — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной диагностики и терапии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», лауреат премии Совета министров СССР (Москва, Россия)

Хохлова Светлана Викторовна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Косенко Ирина Александровна — д.м.н., заведующая отделением онкогинекологии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Белоруссия)

Рягсеп В.И. — д.м.н., профессор, президент Эстонского общества онкологов (Эстония)

Таджибаева Юлдуз Таджибаевна — д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей (Узбекистан)

Редакционный совет

Баринин Владимир Васильевич — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Борисов Василий Иванович — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по химиотерапии опухолей ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)

Высоцкая Ирина Викторовна — д.м.н., профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Зикиряходжаев Азиз Дильшодович — д.м.н., руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России — филиал ФГБУ ФМИЦ им. П.А. Герцена Минздрава России (Москва, Россия)

Ратиани Мурман Семеновна — доктор медицины, зав. отделением онкохирургии ООО «Даугавпилсская региональная больница» (Рига, Латвия)

Семиглазов Владимир Федорович — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, член-корреспондент РАН, руководитель хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, президент Российского общества онкоматологов (Санкт-Петербург, Россия)

Ашрафян Левон Андреевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, руководитель отделения онкогинекологии ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», член Американской ассоциации гинекологов-лапароскопистов (Москва, Россия)

Грицай Анатолий Николаевич — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Кузнецов Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, заведующий отделением онкогинекологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Козаченко Владимир Павлович — д.м.н., профессор, действительный член РАЕН, онкогинеколог отделения онкогинекологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Максимов Сергей Янович — д.м.н., профессор, заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Editorial Board

EDITOR-IN-CHIEF

Letyagin Victor P. — MD, PhD, Professor, Principal Scientific Officer of the Division of Breast Cancer Surgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Vysotskaya Irina V. — MD, PhD, Professor at the Department of Oncology, I.M. Sechenov (The First) Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Rozhkova Nadezhda I. — MD, PhD, Professor, Director of National Center for Reproductive Organ Cancer at P.A. Herzen Federal Medical Research Center, President of the Russian Association of Breast Disease Specialists, President of the Russian Association of Radiologists (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Zikiryakhodzaev Aziz D. — MD, PhD, Head of the Division of Oncology and Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of P.A. Herzen Federal Medical Research Center (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Artamonova Elena V. — MD, PhD, Leading Researcher of the Division of Outpatient Chemotherapy (Day Hospital), N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Borisov Vasily I. — MD, PhD, Professor, Deputy Chief Medical Officer (Anticancer Chemotherapy), Oncologic Clinical Dispensary No. 1 (Moscow, Russia)

Vishnevskaya Yana V. — MD, PhD, Leading Researcher of the Division of Human Cancer Pathology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Vladimirov Vladimir I. — MD, PhD, Professor, Chief of Day Hospital, Pyatigorsk Oncology Dispensary (Pyatigorsk, Russia)

Vorotnikov Igor K. — MD, PhD, Professor, Head of the Division of Breast Cancer Surgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Gladilina Irina A. — MD, PhD, Professor at the Department of Oncology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Leading Researcher of the Division of Radiosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Demidov Sergey M. — MD, PhD, Professor, Head of the Division of Breast Cancer Surgery, City Clinical Hospital No. 40, Member of the Russian Society of Breast Cancer Specialists, Honored Doctor of the Russian Federation (Yekaterinburg, Russia)

Komov Dmitry V. — MD, PhD, Professor, Head of Tumor Diagnosis and Surgery Division, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Kushlinsky Nikolay E. — MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory for Clinical Biochemistry, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Manikhas Alexey G. — MD, PhD, Professor, Surgical Oncologist and Head of the Division of Oncologic (Breast Cancer) Surgery, Saint-Petersburg City Clinical Oncology Dispensary (Saint-Petersburg, Russia)

Nechushkin Mikhail I. — MD, PhD, Professor, Head of the Division of Radiologic Surgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Paltuev Ruslan M. — MD, PhD, Deputy Chief Medical Officer for specialized medical care, Railroad Clinical Hospital of "The Russian Railways, JSC", Executive Director of the Russian Society of Breast Cancer Specialists (Saint-Petersburg, Russia)

Poddubnaya Irina V. — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology and Vice-President for educational work and international cooperation, Russian Medical Academy for Postgraduate Education (Moscow, Russia)

Portnoi Sergey M. — MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Division of Female Reproductive System Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Semiglazov Vladimir F. — MD, PhD, Professor, Head of the Division of Breast Tumor Surgery, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, the Russia)

Slonimskaya Elena M. — MD, PhD, Professor at the Department of Oncology, Siberian State Medical University, Head of the Division of General Oncology, Tomsk Science and Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia)

Sobolevsky Vladimir A. — MD, PhD, Professor, Head of the Division of Reconstructive and Oncoplastic Surgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Tkachev Sergey I. — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Radiation Therapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Tupitsin Nikolay N. — MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory for Immunology of Hemopoiesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Tyulyandin Sergey A. — MD, PhD, Professor, Deputy Director for Scientific Affairs and Head of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Khailenko Victor A. — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Pirogov Russian National Research Medical University, Leading Researcher of Tumor Diagnosis and Surgery Division, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Khasanov Rustem S. — MD, PhD, Professor, Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncology Dispensary (Kazan, Republic of Tatarstan, Russia)

EDITOR-IN-CHIEF

Sidorenko Yuri S. — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, Rostov Science and Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia)

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Gritsay Anatoly N. — MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Division of Oncologic Gynecology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Kuznetsov Victor V. — MD, PhD, Professor, Head of the Division of Oncologic Gynecology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Meshcheryakova Lyudmila A. — MD, PhD, Professor, Oncologist-Gynecologist and Leading Researcher of the Division of Oncologic Gynecology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Coordinator of the Russian Federation on the Issue of Diagnosis and Treatment of Trophoblastic Tumors (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Adamyany Leyla V. — MD, PhD, Professor, Deputy Director for Scientific Affairs, V.I. Kulakov Federal Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Honoured Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Ashrafyan Levon A. — MD, PhD, Professor, Head of the Division of Oncologic Gynecology, Russian Roentgenology and Radiology Research Center, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)

Barinov Vladimir V. — MD, PhD, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Garin August M. — MD, PhD, Professor, Principal Scientific Officer of the Division of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Kiseleva Marina V. — MD, PhD, Professor, Head of the Division of New Medical Technologies, A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center — a branch of P.A. Herzen Federal Medical Research Center (Obninsk, Russia)

Kozachenko Vladimir P. — MD, PhD, Professor, Oncologist-Gynecologist of the Division of Oncologic Gynecology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Kolomiets Larisa A. — MD, PhD, Professor, Head of the Division of Oncologic Gynecology, Tomsk Science and Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia)

Krikunova Lyudmila I. — MD, PhD, Professor, Head of the Division of Radiologic and Combined Methods of Treatment of Gynecologic Diseases, A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center — a branch of P.A. Herzen Federal Medical Research Center (Obninsk, Russia)

Laktionov Konstantin P. — MD, PhD, Professor, Head of The Division of Female Reproductive System Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Novikova Elena G. — MD, PhD, Professor, Head of the Division of Oncologic Gynecology, P.A. Herzen Federal Medical Research Center (Moscow, Russia)

Titova Vera A. — MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Radiologic Surgery and Endocavitary Methods of Treatment, Russian Roentgenology and Radiology Research Center (Moscow, Russia)

Toloknov Boris O. — MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Division of Outpatient Diagnosis and Therapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Khokhlova Svetlana V. — MD, PhD, Senior Researcher of the Division of Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

INTERNATIONAL EDITORS

Kosenko Irina A. — MD, PhD, Professor, Head of the Division of Oncologic Gynecology, N.N. Alexandrov Republican Applied Research Center of Oncology and Medical Radiology (Republic of Belarus)

Rätsep Väino I. — MD, dr. med., Professor, President of Estonia Cancer Society (Estonia)

Tadjibaeva Yulduz T. — MD, PhD, Professor, Tashkent Institute for Postgraduate Education (Uzbekistan)

Editorial Council

Barinov Vladimir V. — MD, PhD, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Borisov Vasily I. — MD, PhD, Professor, Deputy Chief Medical Officer (Anticancer Chemotherapy), Oncologic Clinical Dispensary No. 1 (Moscow, Russia)

Vysotskaya Irina V. — MD, PhD, Professor at the Department of Oncology, I.M. Sechenov (The First) Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Zikiryakhodzaev Aziz D. — MD, PhD, Head of the Division of Oncology and Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — a branch of P.A. Herzen Federal Medical Research Center (Moscow, Russia)

Ratiani Murman S. — MD, dr. med., Head of the Division of Oncosurgery, Daugavpils Regional Hospital (Riga, Latvia)

Semiglazov Vladimir F. — MD, PhD, Professor, Head of the Division of Breast Tumor Surgery, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia)

Ashrafyan Levon A. — MD, PhD, Professor, Head of the Division of Oncological Gynecology, Russian Roentgenology and Radiology Research Center (Moscow, Russia)

Gritsay Anatoly N. — MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Division of Oncologic Gynecology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Kuznetsov Victor V. — MD, PhD, Professor, Head of the Division of Oncologic Gynecology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Kozachenko Vladimir P. — MD, PhD, Professor, oncologist-gynecologist of the Division of Oncologic Gynecology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Maximov Sergey Y. — MD, PhD, Professor, Head of the Division of Gynecology, Saint-Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology) (Saint-Petersburg, Russia)

МАММОЛОГИЯ

ОБЗОРЫ

В.П. Летягин

Зарубежные и отечественные клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы (обзор работы I Ежегодного конгресса Российского общества онкомаммологов)8

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Р.В. Любота, Н.Ф. Аникусько, А.С. Зотов, Р.И. Верещако, И.И. Любота

Липофилинг как метод реконструктивно-восстановительного лечения больных раком молочной железы (обзор литературы)10

Н.А. Захарова

Результаты скрининговой программы по ранней диагностике доброкачественных заболеваний и рака молочной железы с использованием ультразвукового метода исследования15

Л.А. Пономарева, Е.А. Сухарева, Т.Ф. Попова, А.Н. Сомов

Тенденции заболеваемости и смертности от рака молочной железы в городском округе Сызрань19

ДИАГНОСТИКА

А.Б. Абдураимов, К.А. Лесько

Роль качественной эластографии в ультразвуковой диагностике мелких доброкачественных доплерографически аваскулярных образований молочной железы при гипотиреозе22

М.С. Карпова, Г.П. Корженкова, Л.Н. Любченко

Тактика лучевой диагностики рака молочной железы у женщин с наследственной предрасположенностью29

ЛЕЧЕНИЕ

Г.Х. Ханафиев, С.А. Берзин, С.М. Демидов

Отдаленные результаты патогенетической терапии кистозной болезни молочных желез35

А.Х. Исмаилов, А.С. Ванесян, А.Р. Хамитов, И.Ф. Камалетдинов

Онкопластическая хирургия молочной железы: основы, классификация, алгоритм выполнения.37

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Г.Х. Ханафиев, С.А. Берзин

Иммунологические особенности секретирующих молочных желез.46

MAMMOLOGY

REVIEWS

V.P. Letyagin

Foreign and Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of breast cancer (a review of the proceedings of the First Annual Congress of the Russian Society of Breast Oncologists)8

TOPICAL ISSUE

R.V. Lyubota, N.F. Anikusko, A.S. Zotov, R.I. Vereshchako, I.I. Lyubota

Lipofilling as a method of reconstructive treatment of breast cancer patients (a review of literature)10

N.A. Zakharova

The ultrasound screening of the benign breast diseases and breast cancer.15

L.A. Ponomareva, Ye.A. Sukhareva, T.F. Popova, A.N. Somov

Trends of morbidity and mortality from breast cancer in urban district Syzran19

DIAGNOSIS

A.B. Abduraimov, K.A. Lesko

Role of qualitative elastography in ultrasound diagnosis of small benign Doppler nonvascular breast lesions in patients with hypothyroidism22

M.S. Karpova, G.P. Korzhenkova, L.N. Lyubchenko

Tactics of radiographic diagnostics of breast cancer in women with inherited predisposition29

TREATMENT

G.Kh. Khanafiev, S.A. Berzin, S.M. Demidov

Remote results of pathogenetic therapy of cystic breast disease35

A.Kh. Ismagilov, A.S. Vanesyan, A.R. Khamitov, I.F. Kamaletdinov

Plastic surgery for breast cancer: essentials, classification, performance algorithm37

BENIGN DISEASES

G.Kh. Khanafiev, S.A. Berzin

Immunological features of secernating breasts46

ГИНЕКОЛОГИЯ

ПРОБЛЕМА

<i>Е.И. Батенева, М.Г. Филиппова, А.С. Тюляндина, А.А. Мещеряков, К.И. Жордания, А.Н. Грицай, В.В. Кадочникова, Д.Д. Абрамов, А.А. Рагимов, Д.Ю. Трофимов, Л.Н. Любченко</i> Высокая частота мутаций в генах <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i>, <i>CHEK2</i>, <i>NBN</i>, <i>BLM</i> у больных раком яичников в российской популяции	51
---	----

ДИАГНОСТИКА

<i>Е.В. Барина, М.А. Чекалова, Е.К. Дворова</i> Ультразвуковая диагностика метастазов в подвздошных лимфатических узлах при раке шейки матки	57
<i>И.П. Аминова, Н.П. Лапочкина</i> Комплексная терапия и реабилитация пациенток с сочетанной патологией молочных желез и дисплазией шейки матки	68

ЛЕЧЕНИЕ

<i>А.Н. Грицай, Д.А. Барановский, М.В. Киселевский</i> Адоптивная иммунотерапия интерлейкином-2 и лимфокин-активированными киллерами у больных злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы (обзор литературы)	71
---	----

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

<i>Л.А. Мещерякова</i> Трофобластическая болезнь	74
--	----

GYNECOLOGY

PROBLEM

- Ye.I. Bateneva, M.G. Filippova, A.S. Tyulyandina, A.A. Meshcheryakov, K.I. Zhordania, A.N. Gritsai, V.V. Kadochnikova, D.D. Abramov, A.A. Ragimov, D.Yu. Trofimov, L.N. Lyubchenko*
High rate of mutations in the *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, and *BLM* genes in Russian ovarian cancer patients51

DIAGNOSIS

- Ye.V. Barinova, M.A. Chekalova, Ye.K. Dvorova*
Ultrasound diagnosis of iliac lymph node metastases in cancer of the cervix uteri57
- I.P. Aminodova, N.P. Lapochkina*
Combination therapy and rehabilitation in patients with breast diseases concurrent with cervical dysplasia68

TREATMENT

- A.N. Gritsai, D.A. Baranovsky, M.V. Kiselevsky*
Adoptive immunotherapy with interleukin-2 and lymphokine-activated killers in patients with malignant neoplasms of the female reproductive system (a review of literature)71

CLINICAL LECTURE

- L.A. Meshcheryakova*
Trophoblastic disease74

Зарубежные и отечественные клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы (обзор работы I Ежегодного конгресса Российского общества онкомаммологов)

В начале сентября 2014 г. в Сочи состоялся I Ежегодный конгресс Российского общества онкомаммологов (РООМ). Главная цель РООМ — разработать и внедрить в практическую деятельность оптимальные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком молочной железы (РМЖ), учитывающие международный опыт и доступные к использованию во всех регионах России.

Конгресс собрал обширную аудиторию специалистов из Москвы, Санкт-Петербурга и ряда других городов России, работающих в данной области. В работе различных секций мероприятия приняли участие патоморфологи, цитологи, хирурги, химиотерапевты, лучевые терапевты, а также специалисты по визуальной и лабораторной диагностике.

Основной задачей Конгресса было обсуждение и принятие клинических рекомендаций, подготовленных советом экспертов на основании положений:

панели экспертов Санкт-Галлена (2011, 2013);

международного консенсуса по лечению метастатического РМЖ;

практического руководства NCCN (США, 2014) и клинических рекомендаций ESMO (2011);

совета экспертов IX Международной конференции «Белые ночи» (2012).

В разработанных рекомендациях прозвучал ряд принципиальных положений:

- РМЖ имеет целый ряд подтипов, которые могут быть надежно определены при генетическом тестировании или иммуногистохимическим методом, приближающимся по точности к генетической классификации;

- программа лечения любого пациента с РМЖ состоит из нескольких компонентов, включающих способы местного и общего воздействия на организм;

- общей тенденцией в лечении РМЖ следует считать сокращение объема хирургических вмешательств: биопсия сигнального лимфоузла вместо аксиллярной лимфодиссекции, туморэктомия вместо квадрантэктомии;

- современными тенденциями в лучевой терапии являются: использование сокращенных схем данного вида лечения и модификация парциального облучения

после радикальной резекции вплоть до интраоперационной лучевой терапии;

- подчеркнута высокая достоверность суррогатных маркеров (высокая степень злокачественности и пролиферации, определение Ki-67, низкий гормональный рецепторный статус) в индивидуализации системных методов терапии;

- отсутствует полный консенсус по поводу включения химиотерапии для больных люминальным А и люминальным В типами РМЖ (HER-2-негативные заболевания);

- развитие лекарственного лечения, безусловно, связано с препаратами молекулярно-направленного действия. При этом не теряют своего значения стандартные лекарственные формы (трастузумаб, лапатиниб) при HER-2-позитивном РМЖ. Но, что не менее важно, продолжается изучение эффективности новых таргетных агентов (пертузумаб, нератиниб, эверолимус, ингибиторы PARP);

- определены место и роль эндокринотерапии, особенно в группе постменопаузальных больных;

- особая роль отведена предоперационной химио- и гормонотерапии в лечении распространенного и первично-операбельного РМЖ.

В проектах клинических рекомендаций особая роль уделена морфологическим методам — постхирургической классификации (Пожарисский К.М. и др.).

Современные возможности цитологической диагностики (иммуноцитохимия) представила заведующая отделением цитологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН к.м.н. М.В. Савостикова (Москва). Предлагаемая методика с высокой степенью достоверности позволяет определять уровень стероидных рецепторов и статус HER-2 по цитологическому, а не гистологическому препарату.

Стандарты лечения РМЖ в Германии, общей особенностью которых является широкое использование различных вариантов консервативной хирургии, продемонстрировало сообщение доктора М. Volf.

Развернутый доклад по ранней диагностике представил д.м.н. В.В. Семиглазов (Санкт-Петербург), сделав упор на использование современных методов визуализации.

С большим успехом прошла сессия, посвященная лекарственному лечению. Вступительное сообщение проф. В.А. Горбуновой (Москва), осветившее историю развития предмета, наметило основные направления последующих сообщений, с которыми выступили ведущие специалисты в данной области: проф. В.Ф. Семиглазов (Санкт-Петербург), д.м.н. С.Л. Гуторов (Москва), д.м.н. А.Г. Манихас (Санкт-Петербург), д.м.н. Т.Ю. Семиглазова (Санкт-Петербург), проф. Р.В. Орлова (Санкт-Петербург), проф. М.Б. Стенина (Москва).

Интересный материал, касающийся ведения пациенток с наследственными формами опухолей, был представлен в докладе д.м.н. С.М. Портного (Москва) и д.м.н. Л.Н. Любченко (Москва).

Тактические подходы к лечению больных РМЖ, ассоциированным с беременностью, блестяще осветили в своем сообщении д.м.н. А.А. Пароконная (Москва) и д.м.н. Г.А. Дашян (Санкт-Петербург).

Особое место заняло обсуждение проекта «Диагностика и лечение доброкачественной патологии молочных желез», представленного проф. И.В. Высоцкой (Москва). Проект вызвал живую и острую критику организационных вопросов.

Образовательный семинар, проведенный проф. М.М. Константиновой (Москва), касался организационных вопросов и оценки результатов научных исследований.

Девятнадцать постерных докладов были обсуждены и высоко оценены комиссией.

В заключение проф. В.Ф. Семиглазов выразил полное одобрение проведенной работы и пригласил всех собраться там же на следующий год.

*Проф. В.П. Летагин
ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва*

Липофилинг как метод реконструктивно-восстановительного лечения больных раком молочной железы (обзор литературы)

Р.В. Любота¹, Н.Ф. Аникусько², А.С. Зотов¹, Р.И. Верещако¹, 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

Липофилинг является одним из перспективных направлений в реконструктивно-восстановительной хирургии у больных раком молочной железы (РМЖ). Хотя первые трансплантации аутологичной жировой ткани были выполнены еще в конце XIX века, широкое применение данной методики связано с внедрением липосакции (80-е годы XX века), которая значительно упростила забор аутологичной жировой ткани для последующей трансплантации. В клинических исследованиях доказана эффективность и безопасность липофилинга в целях реконструкции у больных РМЖ. В данной работе представлены современные данные об эффективности и безопасности применения липофилинга как основного или дополнительного метода реконструктивно-восстановительного лечения больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, реконструктивно-восстановительное лечение, липофилинг

Lipofilling as a method of reconstructive treatment of breast cancer patients (a review of literature)

R.V. Lyubota¹, N.F. Anikusko², A.S. Zotov¹, R.I. Vereshchako¹, I.I. Lyubota²

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

²Kiev Municipal Clinical Oncological Centre, Ukraine

Lipofilling is one of the most promising directions in reconstructive surgery in patients with breast cancer (BC). Although, the first transplantation of autologous adipose tissue was performed in the late nineteenth century, widely used techniques associated with the introduction of liposuction (1980s years), which greatly simplified the fence autologous adipose tissue for subsequent transplantation. In clinical studies were proved efficacy and safety lipofilling for reconstruction in patients with BC. In this paper presents the current data on the efficacy and safety of lipofilling as the primary or secondary method of reconstructive treatment of patients with BC.

Keywords: breast cancer, reconstructive treatment, lipofilling

Введение

В последние десятилетия реконструктивно-восстановительные операции все чаще становятся неотъемлемой частью лечения больных раком молочной железы (РМЖ). Возрастающий интерес пациенток к восстановлению эстетически приемлемого внешнего вида побуждает хирургов внедрять новые техники реконструкции молочных желез. Одним из перспективных направлений в реконструктивно-восстановительной хирургии у больных РМЖ является трансплантация собственной (аутологичной) жировой ткани (липофилинг), интерес к которой среди хирургов и пациенток в последнее время значительно возрос.

Липофилинг — это метод хирургического перемещения аутологичной жировой ткани из зон избыточного накопления жира в целях коррекции объема, формы контуров или замещения дефектов мягких тканей других анатомических областей, так называемых зон интереса. Техника перемещения аутологичного жира имеет более чем 100-летнюю историю.

Основоположником данной методики считается немецкий хирург G. Neuber, который в 1893 г. с хорошим эстетическим результатом пересадил в область рубцовой деформации окологлазничной области, возникшей в результате остеомиелита, взятые с верхней конечности фрагменты жировой ткани [1]. В 1895 г. V. Czerny выполнил реконструкцию удаленной по поводу доброкачественной опухоли молочной железы липомой поясничной области пациентки [2]. Благодаря работам E. Hollander, E. Lexer и A. Pennisi к 20-м годам XX века методика достигла пика своей популярности, после чего ввиду ряда осложнений (липонекроз, фиброз, кистообразование и т.д.) интерес к ней постепенно угас.

В 1980-е годы интерес к липофилингу постепенно возобновляется благодаря широкому внедрению в пластическую хирургию методик липосакции. «Второе дыхание» методика получила благодаря работам американского хирурга M. Bircoll, который в 1987 г. опубликовал результаты аутологичной трансплантации

полученной после липосакции жировой ткани в целях увеличения и/или реконструкции молочных желез [3]. Ввиду отсутствия данных относительно влияния данной процедуры на канцерогенез и маммографическую плотность молочной железы, проведенная М. Birrell работа была подвергнута жесткой критике со стороны пластических хирургов США, в связи с чем в 1987 г. Американское общество пластических хирургов (American Society of Plastic Surgeons (ASPS)) значительно ограничило применение липофилинга как метода реконструкции молочных желез [4]. Проведенные в дальнейшем в США и Европе клинические исследования (случай—контроль), результаты которых были опубликованы в начале XXI века, не выявили данных, свидетельствующих о негативном влиянии липофилинга на риск возникновения рецидива заболевания у пациентов с РМЖ, а также трудностей в интерпретации маммограмм пациенток, которые ранее перенесли липофилинг [5–9]. Так как имеющиеся данные противоречивы и получены на небольшой когорте пациентов, в 2007 г. ASPS совместно с Американским обществом эстетической пластической хирургии (American Society for Aesthetic Plastic Surgery) решительно поддержали проведение исследований, которые позволят установить безопасность и эффективность применения липофилинга в пластической и реконструктивно-восстановительной хирургии молочных желез [10].

Цель исследования — изучение опубликованных данных об эффективности и безопасности применения липофилинга как метода реконструктивно-восстановительного лечения больных РМЖ.

Показания и эффективность применения липофилинга у больных раком молочной железы

У больных РМЖ липофилинг наиболее часто применяется в следующих случаях [11, 12]:

- устранение деформаций и асимметрии молочных желез после органосохраняющих операций (ОСО), в том числе и онкопластических;
- восполнение дефицита подкожной жировой клетчатки в зоне интереса у пациенток, которым ранее проводилась одномоментная или отсроченная реконструкция с использованием аутологических кожно-мышечных лоскутов и/или аллопластических материалов;
- увеличение объема и коррекция формы молочной железы (в том числе контралатеральной молочной железы) после ОСО и реконструктивно-восстановительных операций;
- поэтапная серийная реконструкция молочной железы после предшествующей мастэктомии;
- стимуляция неоангиогенеза при хронической постлучевой ишемии тканей.

подавляющее большинство хирургов ввиду различных причин рассматривают липофилинг как метод

коррекции незначительных дефектов объема и формы или асимметрии молочных желез у больных, перенесших ранее ОСО или мастэктомию с последующей реконструкцией. Так, Y.G. Illouz и A. Sterodimas в 2009 г. опубликовали результаты применения липофилинга в целях коррекции асимметрии и незначительных дефектов формы и объема молочных желез у 54 пациенток, перенесших мастэктомию с реконструкцией. Косметический эффект вмешательства был оценен авторами как удовлетворительный у всех пациенток при медиане наблюдения 11,3 года (от 2 до 25 лет) [13]. В исследовании Fat Graft Task Force, инициированном ASPS, эффективность липофилинга была определена как удовлетворительная у всех 283 пациенток, перенесших ранее хирургическое лечение по поводу РМЖ [14]. I. Schultz et al. (2012) в целях оценки косметического эффекта провели анкетирование 43 больных РМЖ после ОСО или мастэктомии с реконструкцией, которым были выполнены от 1 до 3 корригирующих этапов липофилинга (средний объем трансплантированной жировой ткани составил 40 мл, диапазон от 6 до 200 мл). Улучшение формы отметили 23 (54 %) пациентки, увеличение объема молочной железы — 20 (47 %), 5 (12 %) больных оценили полученный результат операции как отрицательный [15].

Таким образом, анализируя перечисленные выше результаты исследований, следует отметить, что применение липофилинга в коррекции незначительных дефектов и/или асимметрии молочных желез у больных РМЖ является эффективным методом.

Методика проведения липофилинга

Липофилинг — это не просто процесс перемещения жировой ткани из одной анатомической области в другую; результаты операции во многом зависят от техники забора, подготовки и трансплантации жира, что влияет на сохранение жизнеспособности клеточных элементов жировой ткани. Кроме того, важным аспектом является не только коррекция дефектов молочных желез, но и улучшение эстетики донорских зон за счет моделирования контуров и профиля тела пациентки, что в конечном результате приводит к восстановлению гармоничных контуров фигуры. Вмешательство можно проводить под общей или местной анестезией.

Выбор донорских зон

Выбор и маркировка донорских зон проводится перед хирургическим вмешательством индивидуально для каждой пациентки. Предопределяющим фактором в данном случае служит наличие локальных отложений жировой ткани, которые нарушают гармоничность контуров фигуры у данной пациентки. Чаще всего это подкожная жировая клетчатка брюшной стенки, латеральной поверхности бедер (в проекции вертелов бедренной кости), внутренней и боковой по-

верхности коленных суставов, внутренней поверхности бедер.

Забор жировой ткани

Забор жира является основным этапом липофилинга, который во многом предопределяет эффект вмешательства. Наиболее распространенным способом забора жира является метод, описанный S. Coleman (2006) [16]. После предварительной инфильтрации жира раствором Кляйна из расчета 1 мл раствора на 1 см запланированного объема жировой ткани производится разрез кожи лезвием скальпеля (№ 11). При помощи кюретки диаметром 3 мм и длиной 15 или 23 см, присоединенной к шприцу Luer-Lock, производится забор жировой ткани путем создания отрицательного давления. Данный метод считается универсальным способом забора жира при липофилинге и имеет свои модификации в зависимости от диаметра канюли и способа аспирации жира. Z. Ozsoy et al. (2006) экспериментально доказали, что при использовании для забора жира кюретки диаметром 4 мм количество жизнеспособных клеток жировой ткани увеличивается по сравнению с жировым субстратом, полученным кюретками 2 и 3 мм в диаметре [17]. M. Erdim et al. (2009) также рекомендуют использование кюреток большего диаметра при липосакции, чтобы увеличить жизнеспособность клеток жировой ткани. В их исследовании жизнеспособность жировых клеток при липосакции с использованием кюреток диаметром 6 мм была больше, чем при использовании кюреток 2 и 4 мм в диаметре [18]. D. Leong et al. (2005) в своем исследовании не нашли никаких отличий в жизнеспособности клеток жировой ткани и их метаболической активности при использовании различных способов аспирации жирового субстрата для последующей реконструкции [19].

Трансплантация жировой ткани

Жировой субстрат после предварительной подготовки, которая заключается в отделении подлежащей трансплантации собственно жировой ткани от крови, раствора Кляйна и жира, при помощи шприца переносят в молочную железу, избегая интрапаренхимального введения субстрата [8]. В экспериментальных исследованиях выявлено, что резорбция жировой ткани составляет до 90 % [20–22]. В клинических исследованиях потеря объема жировой ткани составляет от 30 до 60 % в течение 4–6 мес после операции [13–15].

Таким образом, при расчете необходимого объема следует учитывать возможные потери жировой ткани. Поэтому большинство хирургов придерживаются так называемого правила гиперкоррекции: объем введенного жирового субстрата должен составлять не менее 140 % необходимого объема. В некоторых случаях гиперкоррекция невозможна ввиду ряда причин, связанных с проведенным лечением РМЖ (рубцовая деформация, потеря эластичности кожи после луче-

вой терапии и проч.), поэтому всех пациенток следует предупреждать о возможной необходимости повторных вмешательств для достижения желаемого эффекта [6].

Онкологическая безопасность липофилинга у больных раком молочной железы

Экспериментальные исследования показали, что адипоциты посредством адипокинов могут стимулировать канцерогенез РМЖ через эндо-, пара- и аутокринные механизмы [23–25]. В 2007 г. Французское общество пластических хирургов (French Society of Plastic Surgery) объявило, что не рекомендует использование липофилинга для коррекции дефектов после ОСО по поводу РМЖ ввиду отсутствия данных об онкологической безопасности этого вмешательства, и инициировало проведение многоцентрового рандомизированного исследования по изучению безопасности применения липофилинга у больных РМЖ [26]. На данный момент изучение продолжается, однако в ряде клинических исследований доказана безопасность липофилинга. Так, в многоцентровом исследовании J.Y. Petit et al. безопасность липофилинга изучалась на примере 513 больных РМЖ, которым в общем выполнено 646 реконструкций. Средний интервал между хирургическим вмешательством по поводу РМЖ и липофилингом составлял 39,7 мес, а средняя длительность наблюдения после реконструкции – 19,2 мес. Частота возникновения отдаленных метастазов и рецидивов РМЖ составила 5,6 % (3,6 % в год), а местных рецидивов – 2,4 % [27]. В другом исследовании, проведенном J.Y. Petit et al. (2012), ретроспективно проанализировали частоту возникновения местных рецидивов у 963 больных РМЖ, из них 321 пациентке проводился липофилинг в целях реконструкции молочной железы. При медиане наблюдения 56 мес после хирургического вмешательства по поводу РМЖ и 26 мес после реконструкции не выявлено статистически значимых различий в частоте возникновения локорегионарных рецидивов у пациенток после липофилинга по сравнению с 642 больными РМЖ, которые составили контрольную группу [28].

Применение липофилинга у больных раком молочной железы после лучевой терапии

Лучевая терапия является одним из основных компонентов комплексного лечения РМЖ. При использовании имплантатов для реконструкции молочной железы после лучевой терапии возрастает риск послеоперационных осложнений, частота которых составляет 45,4 % [29], поэтому предпочтительней использовать аутологичные ткани. Тем не менее некоторым пациенткам ввиду различных причин невозможно провести реконструкцию молочной железы кожно-мышечными лоскутами. В нескольких иссле-

дованиях по изучению эффективности применения липофилинга для реконструкции молочной железы после лучевой терапии получены весьма обнадеживающие результаты. Для определения эффективности липофилинга одновременно с оценкой косметических результатов использовали шкалу LENT SOMA, которая разработана для объективной оценки постлучевых изменений кожи. Она включает следующие критерии: степень ретракции (или атрофии), отек, изъязвления, телеангиэктазии, постлучевой фиброз, парестезии и пигментация кожи, а также лимфостаз верхних конечностей. В зависимости от наличия вышеперечисленных симптомов определяется степень тяжести постлучевых осложнений от легкой (I степень) до крайне тяжелой (IV степень) [30]. Так, G. Rigotti et al. (2007) в своем исследовании продемонстрировали значительный терапевтический эффект липофилинга у 20 больных РМЖ с постлучевыми осложнениями III–IV степени по шкале LENT SOMA. Количество проведенных сеансов липофилинга составило от 1 до 6 (в среднем 2–3 этапа), а объем введенного жира — от 60 до 80 мл за сеанс. При среднем периоде наблюдения 30 мес не зафиксировано никаких осложнений операции, а выраженность постлучевых осложнений у всех пациенток не превышала I степень [7]. M. Salgarello et al. (2012) ретроспективно изучали эффективность и онкологическую безопасность применения липофилинга перед эндопротезированием молочной железы у больных, ранее получавших лучевую терапию. Имплантаты устанавливали через 3 мес после последнего этапа липофилинга. Спустя 15 мес после операции у 15 (93,75 %) из 16 пациенток выявлены

удовлетворительные косметические результаты операции [31]. Аналогичные результаты получены I. Sarfati et al. (2011), исследовавшими 28 больных РМЖ после лучевой терапии, которым выполнена реконструкция имплантатами после липофилинга. Только 1 (3,5 %) пациентке потребовалась замена эндопротеза [32]. Эти весьма обнадеживающие результаты могут стать предпосылкой для проведения многоцентровых рандомизированных исследований по изучению эффективности применения липофилинга у больных РМЖ после лучевой терапии в качестве единственного метода реконструкции или в дополнение к стандартным ее методикам.

Выводы

Применение липофилинга в качестве одного из методов реконструкции у больных РМЖ приобретает все большую популярность среди врачей и пациентов благодаря простоте методики, низкой частоте послеоперационных осложнений, удовлетворительным косметическим результатам и регенеративному воздействию на ткани. На данный момент не существует убедительных доказательств влияния липофилинга на канцерогенез в молочной железе, поэтому этот вопрос остается открытым. Исходя из имеющихся публикаций в США и Европе, в целях реконструкции липофилинг выполнен более чем 200 тыс. больных РМЖ. К сожалению, пока нет рандомизированных исследований по изучению безопасности проведения липофилинга, а также отсутствуют стандарты, регламентирующие показания, противопоказания и технические аспекты вмешательства у больных РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Neuber G. Über die Wiederanheilung vollständig vom Körper getrennter, die ganze Fettschicht enthaltender Hautstücke. Zentralblatt Chir 1893;30:16.
2. Czerny V. Plastischer Ersatz der Brusthüth durch ein Lipoma. Zentralblatt Chir 1895;27:72.
3. Bircoll M., Novack B.H. Autologous fat transplantation employing liposuction techniques. Ann Plast Surg 1987;18(4):327–9.
4. Snyderman R.K. Breast cancer and fat transplants. Plast Reconstr Surg 1988;81(6):991.
5. Coleman S.R., Saboeiro A.P. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. Plast Reconstr Surg 2007;119(3):775–85; discussion 786–7.
6. Delay E., Garson S., Tousson G., Sinna R. Fat injection to the breast: technique, results, and indications based on 880 procedures over 10 years. Aesthet Surg J 2009;29(5):360–76.
7. Rigotti G., Marchi A., Galiè M. et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. Plast Reconstr Surg 2007;119(5):1409–22; discussion 1423–4.
8. Rietjens M., De Lorenzi F., Rossetto F. et al. Safety of fat grafting in secondary breast reconstruction after cancer. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2011;64(4):477–83.
9. Baker T. BRAVA Non-Surgical Breast Expansion. Presentation at the American Society of Aesthetic Plastic Surgeons Annual Meeting. Orlando, Florida, 2006.
10. http://www.upi.com/Health_News/2006/08/04/Dos-and-donts-for-nips-and-tucks/UPI-47821154728694/.
11. ELFadi D., Garimella V., Mahapatra T.K. et al. Lipomodelling of the breast: a review. Breast 2010;19(3):202–9.
12. Leopardi D. et al. Systematic review of autologous fat transfer for cosmetic and reconstructive breast augmentation. Adelaide, South Australia: ASERNIP-S, 2010.
13. Illouz Y.G., Sterodimas A. Autologous fat transplantation to the breast: a personal technique with 25 years of experience. Aesthetic Plast Surg 2009;33(5):706–15.
14. Gutowski K.A.; ASPS Fat Graft Task Force. Current applications and safety of autologous fat grafts: a report of the ASPS fat graft task force. Plast Reconstr Surg 2009;124(1):272–80.
15. Schultz I., Lindegren A., Wickman M. Improved shape and consistency after lipofilling of the breast: patients' evaluation of the outcome. J Plast Surg Hand Surg 2012;46(2):85–90.
16. Coleman S.R. Facial augmentation with structural fat grafting. Clin Plast Surg 2006;33(4):567–77.
17. Ozsoy Z., Kul Z., Bilir A. The role of cannula diameter in improved adipocyte

- viability: a quantitative analysis. *Aesthet Surg J* 2006;26(3):287–9.
18. Erdim M., Tezel E., Numanoglu A., Sav A. The effects of the size of liposuction cannula on adipocyte survival and the optimum temperature for fat graft storage: an experimental study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62(9):1210–4.
19. Leong D.T., Hutmacher D.W., Chew F.T., Lim T.C. Viability and adipogenic potential of human adipose tissue processed cell population obtained from pump-assisted and syringe-assisted liposuction. *J Dermatol Sci* 2005;37(3):169–76.
20. Smith P., Adams W.P. Jr., Lipschitz A.H. et al. Autologous human fat grafting: effect of harvesting and preparation techniques on adipocyte graft survival. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(6):1836–44.
21. Nguyen A., Pasyk K.A., Bouvier T.N. et al. Comparative study of survival of autologous adipose tissue taken and transplanted by different techniques. *Plast Reconstr Surg* 1990;85(3):378–86; discussion 387–9.
22. Kononas T.C., Bucky L.P., Hurley C., May J.W. Jr. The fate of suctioned and surgically removed fat after reimplantation for soft-tissue augmentation: a volumetric and histologic study in the rabbit. *Plast Reconstr Surg* 1993;91(5):763–8.
23. Vona-Davis L., Rose D.P. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(2):189–206.
24. Hou W.K., Xu Y.X., Yu T. et al. Adipocytokines and breast cancer risk. *Chin Med J (Engl)* 2007;120(18):1592–6.
25. Lohsiriwat V., Curigliano G., Rietjens M. et al. Autologous fat transplantation in patients with breast cancer: “silencing” or “fueling” cancer recurrence? *Breast* 2011;20(4):351–7.
26. <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01035268>.
27. Petit J.Y., Lohsiriwat V., Clough K.B. et al. The oncologic outcome and immediate surgical complications of lipofilling in breast cancer patients: a multicenter study — Milan—Paris—Lyon experience of 646 lipofilling procedures. *Plast Reconstr Surg* 2011;128(2):341–6.
28. Petit J.Y., Botteri E., Lohsiriwat V. et al. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients. *Ann Oncol* 2012;23(3):582–8.
29. Kronowitz S.J. Current status of implant-based breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(4):513e–23e.
30. Hoeller U., Tribius S., Kuhlmeier A. et al. Increasing the rate of late toxicity by changing the score? A comparison of RTOG/EORTC and LENT/SOMA scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(4):1013–8.
31. Salgarello M., Visconti G., Barone-Adesi L. Fat grafting and breast reconstruction with implant: another option for irradiated breast cancer patients. *Plast Reconstr Surg* 2012;129(2):317–29.
32. Sarfati I., Ihrai T., Kaufman G. et al. Adipose-tissue grafting to the post-mastectomy irradiated chest wall: preparing the ground for implant reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64(9):1161–6.

Результаты скрининговой программы по ранней диагностике доброкачественных заболеваний и рака молочной железы с использованием ультразвукового метода исследования

Н.А. Захарова

ГБОУ ВПО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

Контакты: Наталья Александровна Захарова nataly.okb@gmail.com

Цель исследования: оценить результаты реализации ультразвукового скрининга доброкачественных заболеваний и рака молочной железы (РМЖ) среди женского населения в возрасте младше 40 лет в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре в 2007–2012 гг. В целом в течение данного периода ультразвуковое исследование молочных желез прошли 181 428 женщин округа; из них 93 965 (51 %) пациентка обследована в рамках скрининга. У 9652 (10 %) женщин в результате скрининга была выявлена доброкачественная очаговая патология. Показатель выявления РМЖ при скрининге составил 0,46 случая на 1 тыс. обследованных. Дополнительно исследование подтвердило важность ультразвуковой диагностики молочных желез как метода выбора при дообследовании после маммографического скрининга для женщин в возрасте старше 40 лет.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование молочных желез, скрининг, рак молочной железы

The ultrasound screening of the benign breast diseases and breast cancer

N.A. Zakharova

Khanty-Mansiysk State Medical Academy

Objective: the main goal of the study is to evaluate the current results for the ultrasound screening of the benign breast disease and breast cancer performed in the Khanty-Mansi Autonomous Area — Ugra. The screening covers women under 40 years old. During 2007–2012 181 428 women were undergo the breast ultrasound, among them there are 93 965 (51 %) women were screened. Approximately 10 % of screened women were referred for further assessment. The average cancer detection rate was 0.46 per 1000 screened women. Additionally, has been proved the importance of breast ultrasound as a method for further assessment at mammographic screening among women over 40 years old.

Key words: ultrasound, screening, breast cancer

Введение

Злокачественные опухоли молочной железы в течение многих лет занимают 1-е место в структуре онкологических заболеваний среди женского населения в России, Западной Европе и Северной Америке [1–3]. Результаты рандомизированных исследований доказывают, что ранняя диагностика рака молочной железы (РМЖ) ведет к снижению смертности от данной патологии [4]. Это связано с тем, что ранние стадии заболевания, выявленные и пролеченные в соответствии со стандартами, характеризуются лучшим прогнозом и более высокими показателями безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с запущенными стадиями [5, 6].

Скрининг — это обследование здоровых групп населения в целях выявления начальных стадий заболевания. «Золотым стандартом» в плане реализации скрининга РМЖ является маммография, поэтому чаще всего профилактические обследования не охватывают женское население в возрасте младше 40 лет. В рамках реализации скрининговых мероприятий

в Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО) — Югре с 2007 г. ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез было предложено для обследования женщин, не достигших возраста, необходимого для проведения маммографии. УЗИ молочных желез является методом выбора при обследовании женщин независимо от возраста, в течение беременности, лактации, а также в случае отказа от прохождения скрининговой маммографии после 40 лет [7].

В последние годы проводятся исследования по изучению роли УЗИ молочных желез как дополнительного к скрининговой маммографии обследования для женщин с отягощенным наследственным анамнезом или высокой рентгенологической плотностью молочных желез [8–10]. Доказано, что УЗИ молочных желез в сочетании со скрининговой маммографией способствует лучшему определению таких показателей, как специфичность и чувствительность, что в конечном итоге ведет к увеличению количества выявленных женщин с ранними стадиями РМЖ [11–14].

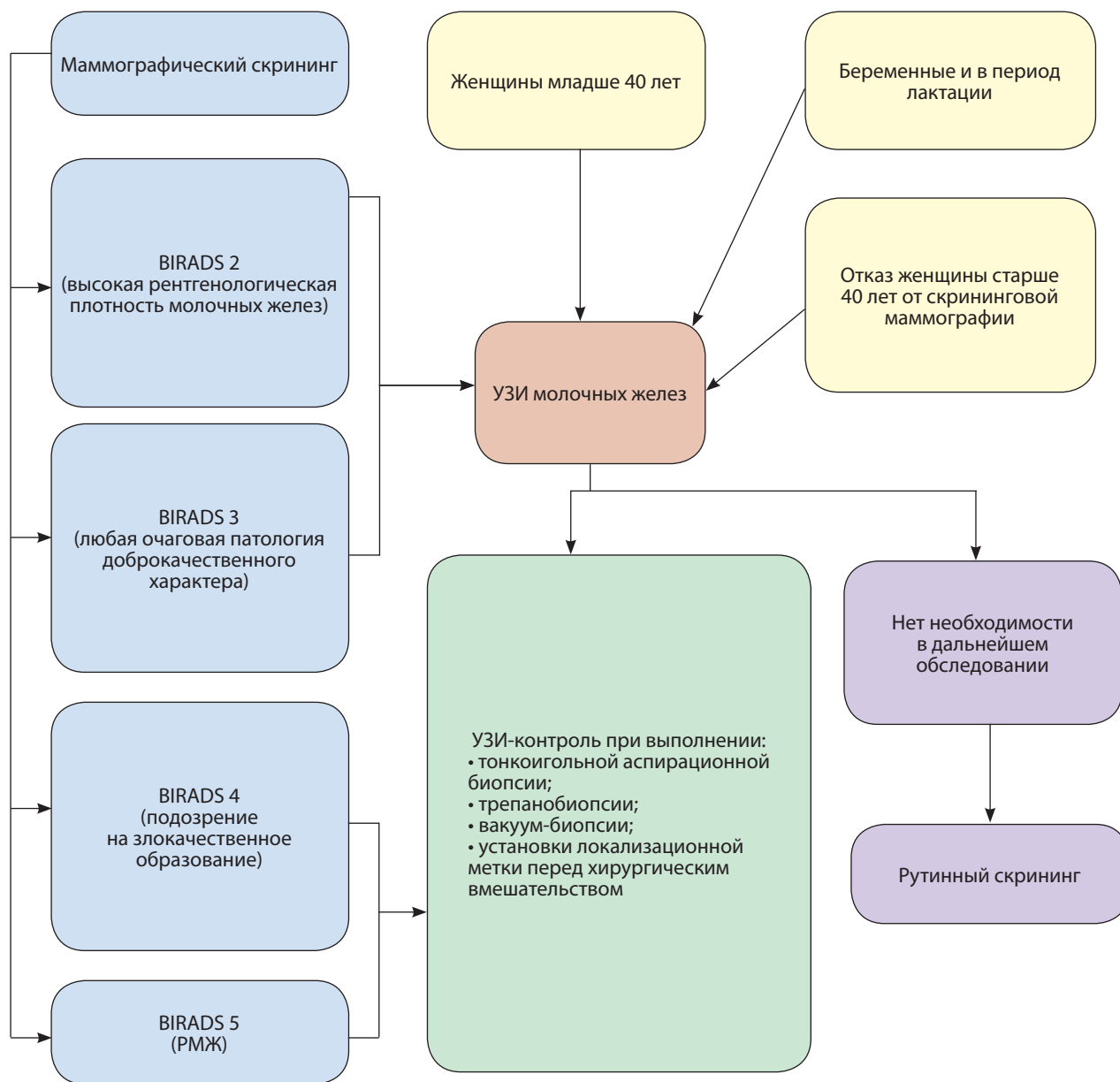


Рис. 1. Алгоритм использования УЗИ молочных желез при реализации скрининговой программы

Материалы и методы

В 2007 г. в ХМАО – Югре приказом окружного Департамента здравоохранения была внедрена скрининговая программа по ранней диагностике наиболее распространенных заболеваний молочных желез. Помимо стандартного маммографического обследования для женщин в возрасте старше 40 лет программа также направлена на профилактическое обследование женского населения младше 40 лет.

Методом обследования было выбрано УЗИ молочных желез. На рис. 1 представлена организационная система по применению УЗИ при реализации скрининговых мероприятий по ранней диагностике заболеваний молочных желез.

В период с 2007 по 2012 г. в ХМАО – Югре с использованием УЗИ в рамках скрининговой программы были обследованы молочные железы у женщин в возрасте до 40 лет ($n = 93\,965$) (таблица).

На основе представленных данных рассчитаны основные показатели, характеризующие качество реализуемой программы для данной возрастной группы женщин, – количество повторных вызовов после профилактического обследования, показатель выявления РМЖ при скрининге.

Результаты

Результаты использования УЗИ молочных желез в ХМАО – Югре в период с 2007 по 2012 г. показали,

Результаты обследования женского населения младше 40 лет с использованием УЗИ молочных желез в ХМАО – Югре, 2007–2012 гг.

Год	Количество УЗИ молочных желез	Количество скрининговых УЗИ молочных желез	Количество женщин, направленных на дообследование после скрининга	Количество женщин с выявленным при скрининге РМЖ
2007	44 679	24 177	2324	1
2008	27 261	11 881	738	12
2009	28 341	17 368	2526	12
2010	22 177	13 056	1574	9
2011	21 394	9774	605	6
2012	37 576	17 439	1885	3
Всего	181 428	93 965	9652	43

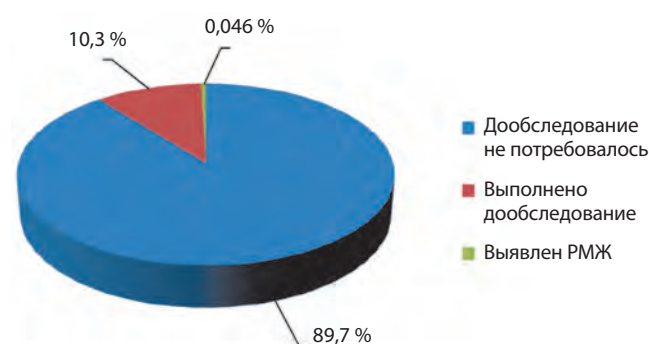


Рис. 2. Результаты скрининга женского населения младше 40 лет с использованием УЗИ молочных желез в ХМАО – Югре, 2007–2012 гг.

что от общего количества обследований профилактических было выполнено 51,5 %.

По результатам проведения скрининга в ХМАО – Югре с использованием УЗИ молочных желез в целом за исследуемый период из 93 965 обследованных женщин 90 % дополнительные диагностические мероприятия не потребовались, 10 % было рекомендовано дообследование, РМЖ выявлен у 0,046 % (рис. 2).

Таким образом, показатель выявления РМЖ с использованием УЗИ составил 0,46 случая на 1 тыс. обследованных. Данный показатель почти в 6 раз ниже, чем при маммографическом скрининге, это связано с низким показателем заболеваемости данной патологией среди женского населения младше 40 лет.

Оценен показатель, отражающий долю обследованных при скрининге женщин и рекомендованных к дополнительным диагностическим мероприятиям. Отмечено, что данный показатель на протяжении периода исследования достаточно стабилен и колеблется от 6,4 до 14 %.

УЗИ используется как основной метод скрининга для женщин в возрасте до 40 лет и для дополнительной диагностики после маммографического профилактического обследования пациенток старше 40 лет. В период с 2007 по 2012 г. для уточняющей диагно-

стики после скрининга в ХМАО – Югре было обследовано 18 823 женщины (РМЖ верифицирован при последующем комплексном обследовании у 624 женщин).

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что метод УЗИ был широко использован при реализации скрининговой программы по ранней диагностике РМЖ. Среди женского населения в возрасте до 40 лет данный метод обследования является единственно возможным скрининговым тестом.

Наибольшую ценность, однако, представило выявление очаговой доброкачественной патологии у женщин указанной возрастной категории. Последующее обязательное лечение предопухолевых заболеваний явилось мерой первичной профилактики, направленной на снижение заболеваемости РМЖ.

Доказана роль УЗИ в реализации маммографического скрининга для женщин в возрасте старше 40 лет. В целях определения структуры локальной патологии, контроля при проведении прицельной тонкоигольной или трепанобиопсии, предоперационной разметки непальпируемых образований УЗИ было использовано для каждой десятой женщины, прошедшей профилактическую маммографию в исследуемый период.

С учетом результатов исследований, направленных на изучение возможности раннего выявления РМЖ при скрининге путем добавления УЗИ молочных желез к маммографии, в ХМАО – Югре будет рассмотрена возможность обязательного проведения УЗИ молочных желез после скрининговой маммографии для женщин из группы риска по развитию РМЖ. Основными критериями для отбора женщин в группу риска будут наследственная предрасположенность, выявленные мутации *BRCA1* или *BRCA2*, высокая рентгенологическая плотность молочных желез для женщин в возрасте старше 50 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая маммология. Под ред. В.П. Летагина, М.И. Давыдова. М.: АБВ-пресс, 2010. 154 с.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009;3(Прил 1):51–90.
3. Ries L., Eisner M., Kosary C. et al. SEER cancer Statistic Review, 1975–2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2003.
4. Tabár L., Vitak B., Chen T.H. et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. Radiology 2011;260(3):658–63.
5. Сдвижков А.М., Евтягин В.В., Борисов В.И. и др. Маммографический скрининг рака молочной железы. Проблемы реализации и результаты осуществления. Протоколы заседаний Московского онкологического общества. Вестн Моск онкол о-ва. М., 2006. С. 47–8.
6. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы. Практ онкол 2011;(2):60–5.
7. Захарова Н.А., Котляров Е.В., Maskay J. Роль ультразвукового метода исследования молочных желез при реализации скрининга рака молочной железы Вестн Тюм гос ун-та 2011;(3):134–9.
8. Berg W.A., Blume J.D., Cormack J.B. et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer JAMA 2008;299(18):2151–63.
9. Berg W.A., Zhang Z., Lehrer D. et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. JAMA 2012;307(13):1394–404.
10. Leong L.C., Gogna A., Pant R. et al. Supplementary breast ultrasound screening in Asian women with negative but dense mammograms—a pilot study. Ann Acad Med Singap 2012;41(10):432–9.
11. Flobbe K., Bosch A.M., Kessels A.G. et al. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. Arch Intern Med 2003;163(10):1194–9.
12. Robbins J., Jeffries D., Roubidoux M., Helvie M. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. AJR Am J Roentgenol 2011;196(3):716–22.
13. Ying X., Lin Y., Xia X. et al. A comparison of mammography and ultrasound in women with breast disease: a receiver operating characteristic analysis. Breast J 2012;18(2):130–8.
14. Zanello P.A., Robim A.F., Oliveira T.M. et al. Breast ultrasound diagnostic performance and outcomes for mass lesions using Breast Imaging Reporting and Data System category 0 mammogram. Clinics 2011;66(3):443–8.

Тенденции заболеваемости и смертности от рака молочной железы в городском округе Сызрань

Л.А. Пономарева¹, Е.А. Сухарева², Т.Ф. Попова³, А.Н. Сомов³

¹ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;

²ГБУЗ СО «Сызранская городская поликлиника»;

³ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Контакты: Евгения Аркадьевна Сухарева suharev66@yandex.ru

Изучение особенностей распространения рака молочной железы (РМЖ) актуально в связи с высокой заболеваемостью и смертностью от данной патологии. Исследование показало, что в городском округе Сызрань рост заболеваемости РМЖ сопровождается снижением смертности от данной патологии. С 2008 по 2012 г. заболеваемость РМЖ выросла с 87 до 106 случаев на 100 тыс. женского населения. Смертность от РМЖ с 2008 по 2012 г. снизилась с 49,8 до 37,4 случаев на 100 тыс. женского населения.

Ключевые слова: рак молочной железы, заболеваемость, смертность

Trends of morbidity and mortality from breast cancer in urban district Syzran

L.A. Ponomareva¹, Ye.A. Sukhareva², T.F. Popova³, A.N. Somov³

¹Samara State Medical University;

²City Polyclinic, Syzran, Samara Region;

³Samara Regional Clinical Oncology Dispensary

The study of the propagation of breast cancer (BC) is important in connection with high morbidity and mortality from this disease. The study showed that incidence of BC in the urban district Syzran increased and is accompanied by a decrease in mortality from this disease. The incidence of BC has increased from 87 persons up to 106 people for 100 thousand female population from 2008 to 2012. Mortality from BC decreased from 49.8 people up to 37.4 people for 100 thousand female population from 2008 to 2012.

Keywords: breast cancer, morbidity, mortality

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака, в структуре онкологической заболеваемости женщин ведущими и самыми распространенными являются злокачественные опухоли органов репродуктивной системы. Рак молочной железы (РМЖ) во всем мире лидирует среди онкологической патологии наружных локализаций и занимает 3-е место среди всех злокачественных новообразований (ЗНО), уступая лишь раку легких и раку желудка. В России остается высокой запущенность при РМЖ, она составляет 29–53 % [1, 2].

Основным методом раннего выявления РМЖ является маммография. Участие женщин в программах маммографического скрининга приводит к снижению смертности от РМЖ в среднем на 19 % [3, 4].

Цель исследования – изучить распространенность РМЖ и смертность от данного заболевания среди женского населения городского округа Сызрань.

Материалы и методы

Для анализа статистических и эпидемиологических данных использовались:

1) отчет о заболеваниях ЗНО (форма № 7);

2) отчет о контингентах больных ЗНО (форма № 35);

3) сведения об учреждениях здравоохранения (форма № 30);

4) сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебно-профилактического учреждения (форма № 12);

5) база данных популяционного ракового регистра Самарской области;

6) результаты клинического динамического наблюдения за больными по данным амбулаторных карт (форма 025/У);

7) результаты статистических талонов для регистрации заключительных (уточненных) диагнозов (форма 025-2У).

Для опроса женщин с III и IV стадиями РМЖ использовали метод анкетирования, а также статистический и аналитический методы.

Результаты исследования

Сызрань – один из городов Самарской области. В 2012 г. число жителей города насчитывало 178 711 человек. Женское население составляло 98 376 чело-

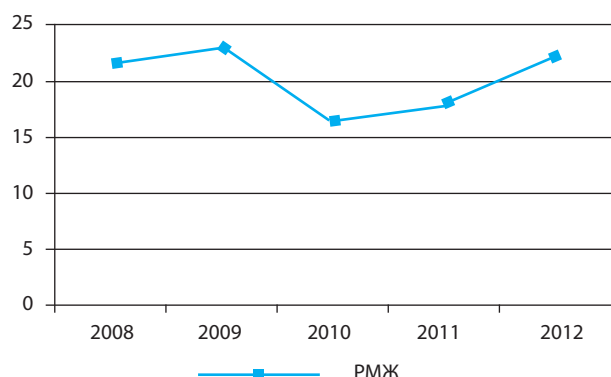


Рис. 1. Тенденция заболеваемости РМЖ среди впервые выявленных ЗНО у женщин по годам (%)

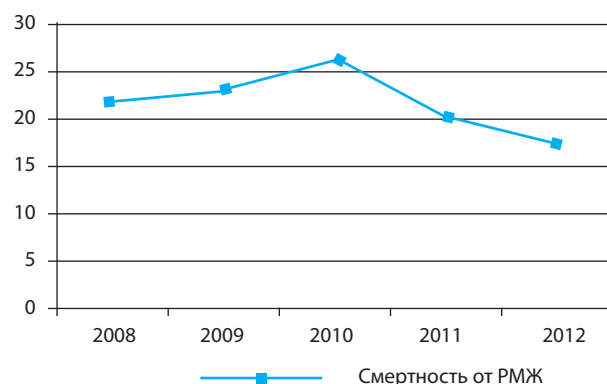


Рис. 3. Динамика доли смертности от РМЖ среди женщин, умерших от ЗНО, по годам (%)

век, в том числе репродуктивного возраста – 51553 человека.

В Самарской области в 2012 г. заболеваемость ЗНО составила 440,1 на 100 тыс. населения. Наиболее высокие уровни заболеваемости зарегистрированы в городах Новокуйбышевск (490,1), Самара (487,3) и Сызрань (475,3). В структуре общей онкологической заболеваемости первые места занимают новообразования кожи (17,1 %), РМЖ (10,5 %), рак легких (9,1 %). В структуре заболеваемости женщин лидируют опухоли кожи (20,5 %), РМЖ (19,5 %), рак тела матки (7 %).

Показатель смертности в Самарской области в 2012 г. составил 200,7 на 100 тыс. населения. Высокие показатели смертности зарегистрированы в городах Новокуйбышевск (251,4), Сызрань (230,1), Самара (219,5). В структуре общей смертности первые места занимают ЗНО легких (15,8 %), желудка (10,7 %), РМЖ (9,9 %); среди женского населения – РМЖ (20,8 %), рак желудка (10,2 %), рак ободочной кишки (10,1 %).

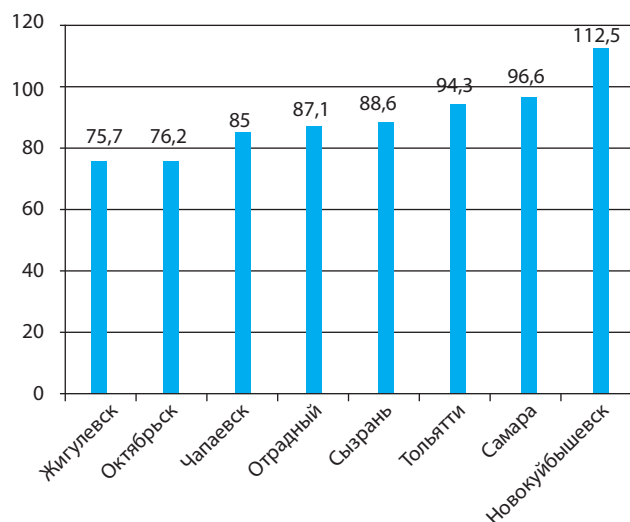


Рис. 2. Заболеваемость РМЖ в городах Самарской области по состоянию на 31.12.2012 (на 100 тыс. населения)

Как и по всей Самарской области, в Сызрани отмечается рост числа больных ЗНО – с 688 человек в 2008 г. до 730 и 719 человек в 2011 и 2012 гг. соответственно. Заболеваемость на 100 тыс. населения возросла с 382,5 в 2008 г. до 475,3 в 2012 г. В структуре общей заболеваемости РМЖ занимает 2-е место (11,3–13,5 %).

Анализ структуры заболеваемости женского населения показал, что в 2008–2009 гг. лидировал РМЖ (21,6–23 %); с 2010 по 2012 г. 1-е место занимали опухоли кожи (24–24,7 %), а 2-е место – РМЖ (16,4–22,3 %) (рис. 1).

Среди территориальных образований Самарской области в 2010 г. городской округ Сызрань занимал центральное положение с заболеваемостью РМЖ, составляющей 88,6 на 100 тыс. населения с динамическим показателем 13,16 % [5] (рис. 2). Возраст заболевших женщин составил от 28 до 84 лет (в среднем – 61 год).

Количество умерших от ЗНО больных в городском округе Сызрань также увеличилось: с 415 человек в 2008 г. до 453 человек в 2012 г., что составило 230,7 случая на 100 тыс. населения в 2008 г. и 253,4 случая на 100 тыс. в 2012 г. В структуре общей смертности с 2009 г. РМЖ занимает 2-е место (8,1–16,7 %).

В структуре смертности женщин городского округа Сызрань от ЗНО последние 5 лет лидирует РМЖ. Но с 2008 по 2012 г. смертность от РМЖ снизилась с 21,7–26,7 % в 2008–2010 гг. до 17,3 % в 2012 г. (рис. 3).

Анализ структуры впервые заболевших РМЖ в городском округе Сызрань по стадиям показал, что с 2008 по 2012 г. увеличилась доля больных с I стадией заболевания. Если в 2008 г. больных с I стадией выявлено не было, то в 2009–2010 гг. такие больные составили 4–4,6 %, а в 2011–2012 г. – 11–12 %.

Несмотря на увеличение числа больных с I стадией, по-прежнему высока доля пациентов с III и IV стадиями заболевания, которая за последние годы остается в пределах 36,2–37,6 %. В целом по Самар-

ской области доля больных с III и IV стадиями составляет 29–31 % [6].

Анализ причин запущенности РМЖ по Самарской области показал, что в 73,5 % случаев это несвоевременное обращение пациентки, в 11,1 % – дефект обследования лечебной сети, в 8,9 % – скрытое течение заболевания, в 6,5 % случаев причина неизвестна.

Опрос методом анкетирования 53 женщин с запущенными стадиями РМЖ в городском округе Сызрань свидетельствует о недостаточном уровне информированности о заболевании. Так, 32 % респонденток не были информированы о РМЖ, 29 % читали о заболевании в популярных журналах и газетах, 25 % слышали от подруг и близких родственников и только 14 % получили информацию от медицинского работника. Самообследование молочных желез проводили 21 %, а регулярно проходили маммографию 25 % женщин.

Таким образом, часть женского населения городского округа Сызрань недостаточно информирована о РМЖ, нерегулярно проходит профилактическую маммографию и не состоит на диспансерном учете у онколога и участкового акушера-гинеколога по поводу доброкачественных заболеваний молочных желез.

Для улучшения медицинской помощи женщинам с заболеваниями молочных желез Самарским областным клиническим онкологическим диспансером разработаны схемы маршрутизации для пациенток, обратившихся в поликлинику первичного звена. Данные схемы включают ежегодный онкологический осмотр в женском смотровом кабинете, профилактическую маммографию для пациенток старше 40 лет, диспан-

серное наблюдение за женщинами с доброкачественными заболеваниями молочных желез у участкового акушера-гинеколога, маммолога или онколога, направление больных в областной онкологический диспансер при узловых, непальпируемых образованиях молочных желез и подозрении на рак. Для улучшения эпидемиологической ситуации по РМЖ в городе запланировано переоснащение лечебных учреждений первичного звена маммографической техникой.

Выводы

1. С 2008 по 2012 г. в городском округе Сызрань отмечается рост заболеваемости РМЖ с 87 до 106 человек на 100 тыс. женского населения. Удельный вес РМЖ в структуре онкологических заболеваний у женщин вырос с 21,6 до 22,3 %.

2. Смертность от РМЖ имеет тенденцию к снижению с 49,8 случая в 2008 г. до 37,4 в 2012 г. на 100 тыс. женского населения. В структуре смертности от ЗНО у женщин численность умерших от РМЖ снизилась с 26,7 до 17,3 %.

3. Одной из причин снижения смертности от РМЖ является увеличение доли больных с I стадией заболевания, чему способствует проведение регулярной ежегодной профилактической маммографии и своевременное направление женщин с заболеваниями молочной железы на дообследование в областной онкологический диспансер.

4. Расширение информационно-профилактической пропаганды среди населения города поможет понять женщинам преимущество раннего выявления и своевременного лечения РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель М.А. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010;21(2 Прил 1):52–117.
2. Basham V.M., Lipscombe J.M., Word J.M. et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002;4(1):R2.
3. Комарова Л.Е. Маммографический скрининг женщин 40–49 лет (обзор литературы). Онкогинекология 2013;4: 56–63.
4. Tab r L., Vitak B., Chen T.H. et al et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260(3): 658–63.
5. Козлов С.В., Ткачев М.В. Заболеваемость раком молочной железы в городах Самарской области по состоянию на 2010 г. Новые технологии в онкологии. Сборник материалов ежегодной научно-практической конференции. Самара, 2011. С. 109.
6. Марушева О.В., Мартынова Е.В., Можая И.А. Результаты хирургического лечения непальпируемых образований молочных желез в онкологическом отделении краткосрочного пребывания. Новые технологии в онкологии. Сборник материалов ежегодной научно-практической конференции. Самара, 2012. С. 160.

Роль качественной эластографии в ультразвуковой диагностике мелких доброкачественных доплерографически аваскулярных образований молочной железы при гипотиреозе

А.Б. Абдураимов^{1, 2}, К.А. Лесько²

¹Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

²отделение лучевой диагностики Университетской клинической больницы № 2 Клинического центра ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Контакты: Константин Александрович Лесько k_lesko@mail.ru

В статье рассматривается роль качественной эластографии в ультразвуковой диагностике мелких доброкачественных доплерографически аваскулярных образований у пациенток с гипотиреозом. В 2010–2013 гг. в исследовании участвовали 319 женщин в возрасте от 20 до 85 лет, которым выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) с качественной эластографией и маммография.

Использование УЗИ с качественной эластографией молочной железы целесообразно для диагностики мелких доплерографически аваскулярных образований размером более 5 мм как у пациенток с гипотиреозом, так и у женщин без гипотиреоза. УЗИ с качественной эластографией у пациенток без гипотиреоза более эффективно, чем у больных с гипотиреозом.

Ключевые слова: молочная железа, ультразвуковое исследование, эластография, киста, фиброаденома

Role of qualitative elastography in ultrasound diagnosis of small benign Doppler nonvascular breast lesions in patients with hypothyroidism

A.B. Abduraimov^{1, 2}, K.A. Lesko²

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

²Department of Radiodiagnosis, University Clinical Hospital Two, Clinical Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

The article describes a role of qualitative elastography in ultrasound diagnosis small benign Doppler nonvascular lesions in patients with hypothyroidism. In 2010–2013 the study included 319 women aged 20 to 85 years who underwent breast ultrasound (US) with qualitative elastography and mammography.

Breast US with qualitative elastography usage is advisable combination for small dopplerographic avascular mass larger than 5 mm, both in patients with and without hypothyroidism. Breast US with qualitative elastography is more effective in patients without hypothyroidism than in patients with hypothyroidism.

Key words: breast, ultrasound, elastography, cyst, fibroadenoma

Введение

Значительное влияние на женское здоровье оказывают различные заболевания молочной железы. Наряду с раком молочной железы (РМЖ), в течение десятилетий лидирующим по показателям онкологической заболеваемости и смертности женщин [1], важную роль играют разнообразные доброкачественные патологии молочной железы.

Доброкачественные патологии молочной железы относятся к наиболее часто встречающимся заболеваниям женской половой системы, представляющим основную причину обращения женщин за маммологической помощью [2–5].

Причины роста числа женщин, имеющих патологию молочной железы, многочисленны и связаны с наличием факторов риска [6]. Одним из них является гипотиреоз — клинический синдром, обусловленный стойким снижением уровня тиреоидных гормонов [7].

Некоторые авторы отмечают связь между гипотиреозом и развитием доброкачественных образований молочной железы [8, 9]. Противоположные данные приводят E. Giustarini et al., согласно их результатам связи между снижением функции щитовидной железы и развитием доброкачественной патологии молочной железы не определяется [10].

Важную роль в диагностике доброкачественной патологии молочной железы играет ультразвуковое исследование (УЗИ). Однако остается нерешенным вопрос о своевременной дифференциальной диагностике мелких доброкачественных опухолевидных образований молочной железы. Наиболее часто встречающиеся из них — это кисты с густым содержимым и фиброаденомы размером менее 10 мм. Последние часто доплерографически аваскулярны, что затрудняет их дифференциальную диагностику. Это особенно важно из-за существенных различий в прогнозе и тактике лечения. Важность неинвазивной диагностики мелких доброкачественных образований молочной железы также обусловлена серьезными трудностями выполнения инвазивных методик [2, 5].

В качестве методики, способной улучшить дифференциальную диагностику мелких кист с густым содержимым и мелких фиброаденом, рассматривается УЗИ молочной железы с качественной эластографией [11–16].

Методика качественной эластографии основана на существовании различий в механических свойствах разнообразных компонентов тканей и возможности отобразить их после механического воздействия [14, 16–18].

В связи с этим **целью исследования** является определение роли УЗИ молочной железы с качественной эластографией в диагностике мелких доброкачественных доплерографически аваскулярных образований у пациенток с гипотиреозом.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели обследованы 319 женщин в возрасте от 20 до 85 лет. Исследование проходило в 2010–2013 гг. Критерием отбора в группу были солитарные мелкие гипоехогенные доплерографически аваскулярные структуры, выявленные в ходе предшествующего УЗИ молочной железы без диагностически значимых признаков злокачественности, требующие проведения дифференциальной диагно-

Таблица 1. Схема классификации эластографических изображений

Тип эластограммы	Схема эластограммы	Сонограмма	Эластограмма	Заключение
Тип 1				Доброкачественное образование
Тип 2				Доброкачественное образование
Тип 3				Вероятно доброкачественное образование

Окончание таблицы

Тип эластограммы	Схема эластограммы	Сонограмма	Эластограмма	Заключение
Тип 4				Вероятно злокачественное образование
Тип 5				Злокачественное образование
Тип 6				Простая киста

стики между мелкими доброкачественными образованиями молочной железы. Всем пациенткам были проведены УЗИ молочных желез и маммография.

В качестве диагностического критерия наличия гипотиреоза принимали повышение концентрации тиреотропного гормона гипофиза в плазме крови более 4 мЕд/мл, согласно общепринятым подходам к диагностике данного заболевания [19]. В исследовании участвовала 161 (50,5 %) пациентка с гипотиреозом и 158 (49,5 %) женщин без гипотиреоза.

Пациенткам выполнено УЗИ молочной железы с качественной эластографией. Энергетическое доплеровское картирование проводилось для установления факта отсутствия васкуляризации. Исследования проводились на ультразвуковом сканере Assiivix A30 с использованием мультисигментного линейного

датчика. Все наблюдения морфологически верифицированы.

Для интерпретации эластографической УЗИ-картины использовалась модифицированная нами 5-балльная шкала с дополнительным типом эластограммы, соответствующим простой кисте, на базе шкалы A. Itoh и данных S. Wojcinski и I.A. Gheonea [11, 14, 20].

Представленная модификация заключается в полностью схематическом изображении эластографической картины, что позволяет избежать ориентировки на цветовое отображение эластографических характеристик тканей, используемой в других классификациях. Кроме того, схематическая классификация позволяет стандартизировать подход к интерпретации эластографической картины (табл. 1).

Таблица 2. Показатели чувствительности и специфичности УЗИ молочной железы и УЗИ молочной железы с качественной эластографией в диагностике мелких доплерографически аваскулярных образований молочной железы в зависимости от гипотиреоза

Наличие гипотиреоза	Результаты обследования		Фиброаденомы		Кисты с густым содержимым	
			5–10 мм	≤ 4 мм	5–10 мм	≤ 4 мм
Гипотиреоз есть	УЗИ	Чувствительность, %	88,4	86,2	88,1	85,7
		Специфичность, %	69,3	62,2	69,1	59,4
	УЗИ + эластография	Чувствительность, %	88,4	86,2	88,1	85,7
		Специфичность, %	89,5	68,9	90,5	66,1
Гипотиреоза нет	УЗИ	Чувствительность, %	98,5	92,6	98,7	93,9
		Специфичность, %	79,1	70,9	77,3	69,2
	УЗИ + эластография	Чувствительность, %	98,5	92,6	98,7	93,9
		Специфичность, %	97,8	78,3	98,4	79,3

Результаты и обсуждение

Наблюдения мелких аваскулярных образований подразделялись на 2 группы: размерами 5–10 мм и ≤ 4 мм. У 319 пациенток диагностировано 395 наблюдений мелких фиброаденом и кист с густым содержимым.

Фиброаденомы и кисты с густым содержимым размером 5–10 мм определялись более чем в 2 раза чаще: 136 (34,5 %) пациенток с гипотиреозом и 142 (35,9 %) больные без гипотиреоза, чем фиброаденомы и кисты с густым содержимым размером ≤ 4 мм: 57 (14,4 %) пациенток с гипотиреозом и 60 (15,2 %) пациенток без гипотиреоза. Кисты с густым содержимым определялись чаще мелких фиброаденом – 202 (51,1 %) и 193 (48,9 %) наблюдения соответственно.

В настоящем исследовании впервые изучен характер влияния гипотиреоза на частоту встречаемости мелких доброкачественных доплерографически аваскулярных образований. Статистически значимой связи между гипотиреозом и развитием мелких доплерографически аваскулярных образований не определяется. Отношение шансов выявления образований размером 5–10 мм у пациенток с гипотиреозом составило 1 при 95 % доверительном интервале 0,6–1,6 ($p = 0,9$; $p > 0,05$). Отношение шансов выявления образований размером ≤ 4 мм у пациенток с гипотиреозом составило 0,9 при 95 % доверительном интервале 0,6–1,5 ($p = 0,9$; $p > 0,05$).

Мелкие доплерографически аваскулярные образования молочной железы у пациенток с гипотиреозом, как правило, определялись на фоне разных видов диффузной мастопатии – 109 (27,5 %) наблюдений; у пациенток без гипотиреоза на фоне вариантов нормального строения – 73 (18,5 %) наблюдения. Наиболее редкой

фоновой патологией для мелких аваскулярных образований молочной железы у пациенток с гипотиреозом был РМЖ – 4 (1 %) наблюдения; у пациенток без гипотиреоза – склерозирующий аденоз – 1 (0,2 %) наблюдение.

Оценена диагностическая эффективность УЗИ и комбинации УЗИ с качественной эластографией в диагностике мелких аваскулярных образований молочной железы в зависимости от гипотиреоза (табл. 2).

Применение УЗИ с качественной эластографией позволило существенно повысить специфичность диагностики фиброаденом и кист с густым содержимым размером 5–10 мм до 89,5 и 90,5 % соответственно у пациенток с гипотиреозом. У пациенток без гипотиреоза использование УЗИ с качественной эластографией позволило увеличить показатель специфичности до 97,8 и 98,4 % соответственно (рис. 1).

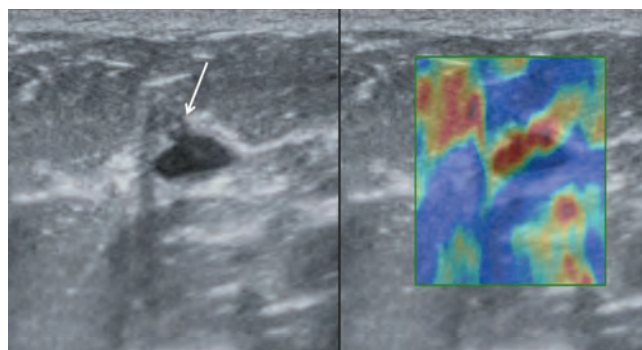


Рис. 1. Пациентка Ю., 32 года. Протоковая киста. УЗИ с качественной эластографией. Определяется образование овальной формы с ровными четкими контурами, неоднородной анэхогенной структуры, размером 10 × 4 мм с подходящими к нему протоками (стрелка). При качественной эластографии определяется характерный для простых кист тип эластограммы

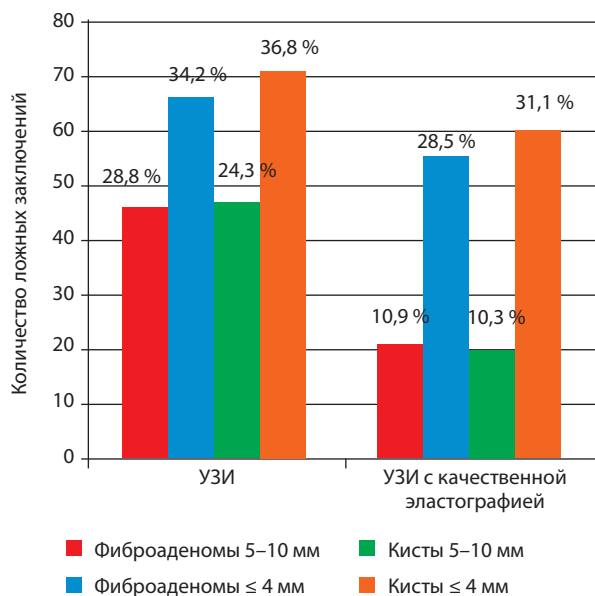


Рис. 2. Влияние УЗИ с качественной эластографией и УЗИ без качественной эластографии в диагностике мелких доплерографически аваскулярных образований молочной железы у пациенток с гипотиреозом

Специфичность диагностики фиброаденом и кист с густым содержимым размером ≤ 4 мм также увеличилась, но не столь существенно — до 68,9 и 66,1 % соответственно у пациенток с гипотиреозом и до 78,3 и 79,3 % соответственно у пациенток без гипотиреоза. Чувствительность УЗИ-диагностики мелких аваскулярных образований при добавлении качественной эластографии не менялась.

Таким образом, показатель специфичности УЗИ при диагностике фиброаденом и кист размером < 10 мм ниже, чем показатель чувствительности, но при использовании УЗИ и качественной эластографии приближался к нему. Это позволяет говорить о созвучности полученных результатов с данными ряда иностранных авторов [12, 16, 21, 22]. Однако в указанных исследованиях показатель специфичности резко отличался от показателя чувствительности.

В работах I.A. Gheonea и A. Thomas показатель специфичности эластографии превышал показатель чувствительности. Подобные различия с нашими данными, очевидно, связаны с тем, что в указанных работах обсуждаются вопросы эффективности изолированного применения эластографии [12, 14].

Влияние использования УЗИ с качественной эластографией по сравнению с применением только УЗИ на количество ложных наблюдений представлено в виде диаграммы на рис. 2 и 3.

Из представленных данных следует, что при использовании УЗИ с качественной эластографией по сравнению с УЗИ без качественной эластографии у пациенток с гипотиреозом и без гипотиреоза количество ложных заключений при образованиях разме-

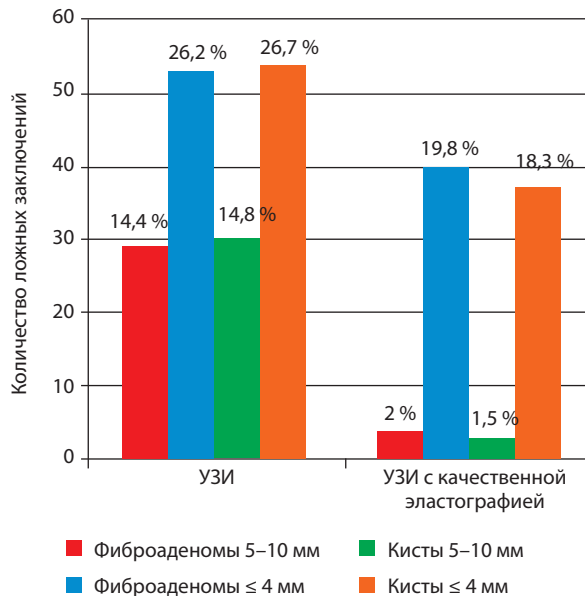


Рис. 3. Влияние УЗИ с качественной эластографией и УЗИ без качественной эластографии в диагностике мелких доплерографически аваскулярных образований молочной железы у пациенток без гипотиреоза

ром 5–10 мм снизилось, а в случае образований размером ≤ 4 мм значительно не изменилось. Для пациенток с гипотиреозом характерны более низкие показатели эффективности дифференциальной диагностики мелких доброкачественных доплерографически аваскулярных образований.

У пациенток с гипотиреозом ведущей причиной ложных результатов при диагностике образований размером 5–10 мм с помощью УЗИ были различные варианты диффузной мастопатии — 51 (54,8 %) наблюдение. Применение УЗИ с качественной эластографией позволило снизить количество ложных заключений, обусловленных диффузной мастопатией, до 30 (32,2 %) наблюдений. У пациенток без гипотиреоза наиболее частой причиной ложных результатов при диагностике образований размером 5–10 мм с помощью УЗИ также были различные варианты диффузной мастопатии — 24 (40,7 %) наблюдения. Использование УЗИ с качественной эластографией позволило устранить все ложные заключения, обусловленные диффузной мастопатией. Ложные результаты были связаны лишь с затруднением в дифференциальной диагностике между фиброаденомами и кистами в 4 (6,8 %) наблюдениях.

Преобладание вариантов диффузной мастопатии в структуре ложных результатов у пациенток с гипотиреозом связано с описанными ранее особенностями его влияния на развитие диффузной мастопатии [23].

При диагностике фиброаденом и кист размером ≤ 4 мм ложные результаты при использовании УЗИ были вызваны сложностями в дифференциальной диагностике в 55 (40,1 %) наблюдениях и вариантами нормального строения в 43 (31,4 %) случаях. приме-

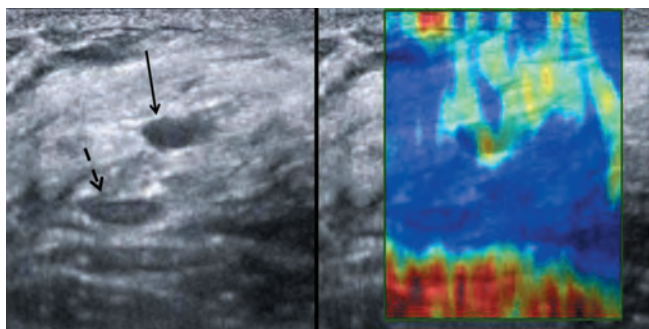


Рис. 4. Пациентка Д., 35 лет. При использовании УЗИ с качественной эластографией определяется образование овальной формы с ровными четкими контурами, неоднородной гипозоногенной структуры, размером 4×2 мм — киста (сплошная стрелка). При качественной эластографии определяется тип 2 эластограммы, что отличает его от нижележащей овальной структуры с типом 1 эластограммы — скопления жировой ткани (пунктирная стрелка)

нение УЗИ с качественной эластографией позволило несущественно снизить количество ложных заключений, вызванных сложностями в дифференциальной диагностике между фиброаденомами и кистами с густым содержимым, а также вариантами нормального строения в 45 (32,8 %) и 38 (27,7 %) наблюдениях соответственно (рис. 4). У пациенток без гипотиреоза среди причин ложных результатов также преобладали сложности в дифференциальной диагностике между фиброаденомами и кистами размером ≤ 4 мм и вариантами нормального строения тканей молочной железы — 52 (48,6 %) и 43 (40,1 %) наблюдения соответственно. Использование УЗИ с качественной эластографией позволило снизить количество ложных заключений до 37 (34,6 %) наблюдений, обусловленных сложностями в дифференциальной диагностике между фиброаденомами и кистами размером ≤ 4 мм, и до 38 (35,5 %) случаев вариантов нормального строения тканей молочной железы.

L. Fu et al. удалось полностью устранить ложно-отрицательные результаты использования УЗИ с качественной эластографией при диагностике образований размером ≤ 10 мм по сравнению с использованием только УЗИ. Это проявилось значительным повышением показателя чувствительности (с 66,7 до 100 %), однако показатель специфичности УЗИ с качественной эластографией снизился (с 95,1 до 73,8 %). В нашем исследовании, напротив, использование УЗИ с качественной эластографией не оказало влияния на значение показателя чувствительности по сравнению с применением только УЗИ, но позволило повысить значение показателя специфичности [24].

Проблемы влияния размеров образования на эффективность диагностики с применением качественной эластографии нашли отражение в ряде работ. Однако единого мнения о влиянии размера образования на эффективность эластографии на данный момент не выработано [11–13, 15, 25].

E. Regini et al. получили более высокие показатели чувствительности и специфичности эластографии при диагностике образований диаметром < 20 мм. Однако в работе не отражены изменения эффективности качественной эластографии при распознавании образований размером < 5 мм, описанные нами [13].

G.M. Giuseppetti et al. продемонстрировали иной подход к группировке образований по размеру в сравнении с нашим. Согласно их данным, оптимальные значения диагностической эффективности наблюдаются при образованиях < 20 мм в диаметре, а для образований диаметром > 20 мм чувствительность и специфичность эластографии снижаются [25].

Особенности качественной эластографии при образованиях диаметром < 10 мм рассмотрены в работе Е.А. Бусько и соавт., в которой описаны более низкие значения чувствительности качественной эластографии при диагностике образований размером 5–10 мм. Особенности диагностики более мелких образований размером ≤ 4 мм, описанные в нашем исследовании, не нашли отражения в исследовании Е.А. Бусько и соавт. [15].

Полученным нами данным противоречат результаты A. Stachs et al. Согласно их данным, размер образования не влияет на эффективность эластографии [16].

Выводы

У пациенток с гипотиреозом чувствительность и специфичность УЗИ молочной железы с качественной эластографией в диагностике фиброаденом и кист с густым содержимым размером 5–10 мм составляют 88,4 и 89,5 % соответственно и 88,1 и 90,5 % соответственно. У пациенток без гипотиреоза чувствительность и специфичность УЗИ молочных желез с качественной эластографией для диагностики фиброаденом и кист с густым содержимым размером 5–10 мм составляют 98,5 и 97,8 % соответственно и 98,7 и 98,4 % соответственно.

У пациенток с гипотиреозом чувствительность и специфичность УЗИ молочной железы с качественной эластографией в диагностике фиброаденом и кист с густым содержимым размером ≤ 4 мм составляют 86,2 и 68,9 % соответственно и 85,7 и 66,1 % соответственно. У пациенток без гипотиреоза чувствительность и специфичность УЗИ молочной железы с качественной эластографией в диагностике фиброаденом и кист с густым содержимым размером ≤ 4 мм составляют 92,6 и 78,3 % соответственно и 93,9 и 79,3 % соответственно.

Использование УЗИ молочной железы с качественной эластографией целесообразно для диагностики мелких доплерографически аваскулярных образований — кист с густым содержимым и фиброаденом — размером от 5 мм как у пациенток с гипотиреозом, так и у пациенток без гипотиреоза.

Диагностика доплерографически аваскулярных образований молочной железы размером ≤ 4 мм затруднена, поскольку качественная эластография не позволяет повысить эффективность УЗИ как у пациенток с гипотиреозом, так и у пациенток без гипотиреоза.

У пациенток с гипотиреозом использование качественной эластографии не позволяет добиться эффективности, сравнимой с таковой у пациенток без гипотиреоза.

Таким образом, для распознавания доплерографически аваскулярных фиброаденом и кист с густым содержимым размером 5–10 мм у пациенток с гипотиреозом необходимо использование УЗИ молочной железы в сочетании с качественной эластографией.

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по поддержке ведущей научной школы «Разработка и внедрение алгоритмов применения высокотехнологичных неинвазивных методов лучевой диагностики в мониторинге женского здоровья и репродукции», НШ-4511.2012.7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные заболевания в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России, 2014. 250 с.
2. Гилязутдинов И.А., Хасанов Ш. Доброкачественные опухоли молочных желез: Руководство для врачей. Казань: Медлитера, 2007. 216 с.
3. Тагиева Т.Т. Доброкачественные узловые образования молочных желез у женщин репродуктивного возраста. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2007;18(4):54–8.
4. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J. et al. WHO classification of tumours of the breast. Lyon: IARC, 2012. 240 p.
5. Сухарева Е.А., Пономарева Л.А. Характеристика заболеваний молочных желез у девушек-подростков, обратившихся в маммологический кабинет поликлиники. Опухоли женской репродуктивной системы 2013;(1–2):40–4.
6. Клиническая маммология (практическое руководство). Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летагина. М.: АБВ-пресс, 2010. С. 54–6.
7. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания щитовидной железы. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Пер. с англ. М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. С. 215–96.
8. Трынченкова Н.Н., Слонимская Е.М., Кравец Е.Б. Влияние тиреоидного статуса на формирование дисгормональных заболеваний молочной железы. Сиб онкол журн 2005;4:21–6.
9. Bhargav P.R., Mishra A., Agarwal G. et al. Prevalence of hypothyroidism in benign breast disorders and effect of thyroxine replacement on the clinical outcome. World J Surg 2009;33(10):2087–93.
10. Giustarini E., Pinchera A., Fierabracci P. et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. Eur J Endocrinol 2006;154(5):645–9.
11. Itoh A., Ueno E., Tohno E. et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. Radiology 2006;239(2):341–50.
12. Thomas A., Fischer T., Frey H. et al. Real-time elastography – an advanced method of ultrasound: first results in 108 patients with breast lesions. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;28(3):335–40.
13. Regini E., Bagnera S., Tota D. et al. Role of sonoelastography in characterising breast nodules. Preliminary experience with 120 lesions. Radiol Med 2010;115(4):551–62.
14. Gheonea I.A., Donoiu L., Camen D. et al. Sonoelastography of breast lesions: a prospective study of 215 cases with histopathological correlation. Rom J Morphol Embryol 2011;52(4):1209–14.
15. Stachs A., Hartmann S., Stubert J. et al. Differentiating between malignant and benign breast masses: factors limiting sonoelastographic strain ratio. Ultraschall Med 2013;34(2):131–6.
16. Бусько Е.А., Семенов Е.А., Семиглазов В.В. Возможности соноэластографии в диагностике опухолей молочных желез размерами до 2 см. Вопр онкол 2012;58(3):359–62.
17. Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Иванова Л.И. УЗИ с эластографией в маммологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2013. 256 с.
18. Cho N., Moon W.K., Park J.S. et al. Non-palpable breast masses: evaluation by US elastography. Korean J Radiol 2008;9(2):111–8.
19. Фадеев В.В. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза. Земский врач 2010;(2):13–6.
20. Wojcinski S., Boehme E., Farrokh A. et al. Ultrasound real-time elastography can predict malignancy in BI-RADS®-US 3 lesions. BMC Cancer 2013;13:159.
21. Zhu Q.L., Jiang Y.X., Liu J.B. et al. Real-time ultrasound elastography: its potential role in assessment of breast lesions. Ultrasound Med Biol 2008;34(8):1232–8.
22. Lee J.H., Kim S.H., Kang B.J. et al. Role and clinical usefulness of elastography in small breast masses. Acad Radiol 2011;18(1):74–80.
23. Терновой С.К., Абдураимов А.Б., Лесько К.А. и др. Эффективность рентгенологического и соноэластографического исследования в диагностике рака молочной железы у женщин с гипотиреозом. Медицинская визуализация 2013;4:15–24.
24. Fu L.N., Wang Y., Wang Y., Huang Y.H. Value of ultrasound elastography in detecting small breast tumors. Chin Med J 2011;124(15):2384–6.
25. Giuseppetti G.M., Martegani A., Di Cioccio B., Baldassarre S. Elastosonography in the diagnosis of the nodular breast lesions: preliminary report. Radiol Med 2005;110(1–2):69–76.

Тактика лучевой диагностики рака молочной железы у женщин с наследственной предрасположенностью

М.С. Карпова, Г.П. Корженкова, Л.Н. Любченко

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва

Контакты: Марина Сергеевна Карпова mskarpova@bk.ru

Сегодня разработана тактика обследования ткани молочных желез у женщин старше 40 лет. Но группа женщин с наследственной предрасположенностью требует отдельного подхода с использованием дополнительных методов обследования и учетом возрастных особенностей ткани молочных желез. Маммография оказалась малоэффективной в группе молодых женщин с отягощенным семейным анамнезом (семейный рак) и носителей мутаций генов BRCA1 и BRCA2. В связи с этим встал вопрос о введении в скрининговую программу женщин высокого риска дополнительных методов, которые бы позволили выявлять рак молочной железы в доклинической стадии.

Ключевые слова: рак молочной железы, магнитно-резонансная томография, маммография, BRCA1, BRCA2

Tactics of radiographic diagnostics of breast cancer in women with inherited predisposition

M.S. Karpova, G.P. Korzhenkova, L.N. Lyubchenko

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

With conventional approaches to mammography tissue examination in women over 40 years of age, mammography has been found to be less effective for a group of younger women with negative family histories (cancer in the family) and BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. A distinct approach to mammography tissue examination in women with a hereditary disposition, involving additional examination methods with due regard for age, is therefore suggested.

Key words: breast cancer, magnetic resonance imaging, mammography, BRCA1, BRCA2

Введение

Диагностика рака молочной железы (РМЖ) на ранней доклинической стадии с минимальными экономическими затратами возможна при выборе правильного алгоритма обследования с учетом возраста пациентов. На сегодняшний день маммография является основным методом диагностики РМЖ для женщин в возрасте старше 40 лет. Отягощенный семейный анамнез, некоторые мутации, особенно BRCA1, BRCA2, p53, приводят к крайне высокому риску развития РМЖ (до 70 %) [1–3]. При этом более половины пациенток из группы высокого риска находятся в возрасте до 40 лет, т. е. не входят в скрининговую программу по РМЖ. Принятая тактика обследования женщин старшего возраста не подходит для пациенток с наследственной предрасположенностью. Эффективность маммографии низкая. Чувствительность маммографии у данной группы женщин, по данным ряда авторов, составила лишь 40–60 % и была ниже по сравнению с результатами обследования общей популяции у женщин в возрасте 50–75 лет [4–8]. Ткань молочных желез у столь молодых женщин в 40–50 % случаев характеризуется высокой степенью рентгенологической плотности, что значительно затрудняет выявление опухолей [9–13]. Ультразвуковое исследование (УЗИ)

в качестве единственного метода обладает низкой чувствительностью в связи с операторо- и технической зависимостью (необходимы аппараты с высокой разрешающей способностью). УЗИ используется активно в качестве дополнительного метода к маммографии. Согласно данным многочисленных исследований, чувствительность магнитно-резонансной томографии (МРТ) достигает 98 % [14–16]. Но из-за низкой специфичности [17] и высокой стоимости исследования МРТ не может быть использована в качестве основного метода. МРТ имеет определенные показания после проведенного исследования с помощью маммографии и УЗИ (или только УЗИ).

Цель исследования — улучшить раннюю диагностику РМЖ у женщин с наследственной предрасположенностью и отягощенным семейным анамнезом за счет выбора оптимального алгоритма обследования.

Материалы и методы

Изучение возможностей маммографии, УЗИ, МРТ в диагностике РМЖ у женщин с отягощенным семейным анамнезом и генетической предрасположенностью проводилось на основании анализа обследований 100 пациенток. В исследование вошли женщины с семейным раком, наличием мутаций в генах

Таблица 1. Распределение пациенток по группам риска

Группы риска		<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA1+2</i>	<i>TP53</i>	Семейный рак	<i>CHEK</i>	Всего
Количество человек	Абс.	53	8	4	6	28	1	100
	%	53	8	4	6	28	1	100

BRCA1, *BRCA2* (а также их сочетанием), *TP53*, *CHEK* (табл. 1).

В исследовании приняли участие первичные пациентки, обратившиеся в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с жалобами, пациентки, прошедшие лечение и наблюдающиеся в РОНЦ им. Н.Н. Блохина по поводу РМЖ, а также здоровые женщины, наблюдающиеся у онкогенетиков по поводу высокого риска развития РМЖ. Возраст обследуемых пациенток составил от 21 до 67 лет. Наибольшее количество пациенток были в возрастном диапазоне от 30 до 45 лет. Средний возраст пациенток составил 39 лет. Группа женщин младше 40 лет составила половину обследованных пациенток (51 %) (рис. 1).

Всем больным на первичном этапе выполнено клиническое обследование молочных желез с последующей маммографией и УЗИ (или только УЗИ) и МРТ с контрастным усилением молочной железы. Сонографическое и МРТ-исследование молочных желез было проведено 100 пациенткам. Маммография была выполнена 69 женщинам. Причины отказа от маммографии: молодой возраст (менее 35 лет) и отсутствие клинических признаков РМЖ – 17 человек; состояние после эндопротезирования молочных желез – 14 человек.

Маммография проводилась на маммографических аппаратах фирмы Siemens Mammomat 3000 с оцифровкой изображения с помощью CR-системы (Computed Radiography System) фирмы Carestream Health и полноформатных цифровых маммографических системах фирмы Siemens Mammomat Inspiration. УЗИ проводилось на аппарате Siemens Acuson S2000 с мультисекторными датчиками с частотами 9,0 и 18,0 МГц с исполь-

зованием В-режима, режима цветового доплеровского картирования. МРТ молочных желез проводилось на аппарате Siemens Magnetom Espree (1,5 Тл). Выполнялось пре- и постконтрастное динамическое МРТ-исследование с использованием контрастного препарата гадовист в объеме 7,5 мл. Для оценки полученных данных МРТ использовался мультифакторный анализ Фишера. На основе совокупности рентгенологических, сонографических и МРТ-признаков выявленные образования были проанализированы и отнесены к одной из 5 групп согласно современной классификации BI-RADS (Breast Imaging And Data System). Все выявленные хотя бы одним методом зоны интереса подвергались биопсии с последующим гистологическим исследованием. Выполнены гистологические исследования 44 образований. Данные маммографии, УЗИ и МРТ сравнивались с морфологической картиной в качестве «золотого стандарта». Цель сопоставления заключалась в оценке чувствительности и специфичности. Распределение выявленных изменений по итогам гистологического исследования представлено на рис. 2.

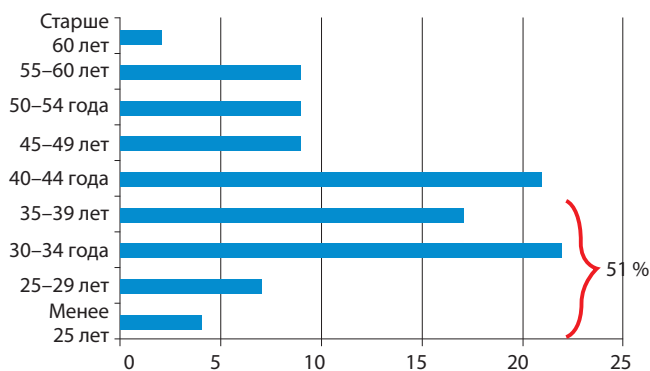


Рис. 1. Распределение пациенток по возрасту



Рис. 2. Распределение выявленных патологических изменений по данным гистологического исследования, n = 44

Таблица 2. Распределение пациенток в зависимости от рентгенологической плотности ткани молочных желез

Рентгенологическая плотность молочных желез	Число пациенток					
	младше 40 лет (n = 31)		40 лет и старше (n = 38)		всего (n = 69)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Менее 25 %	2	6	5	13	7	10
25–50 %	6	21	20	53	26	38
50–75 %	18	58	8	21	26	38
Более 75 %	5	16	5	13	10	14

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании чувствительность рентгенологического метода составила лишь 67 %. При анализе рентгенологической плотности ткани молочных желез характерно преобладание выраженного фиброзно-железистого компонента (более 50 %), особенно в группе женщин до 40 лет (табл. 2), что может объяснить столь низкий показатель данного метода.

При анализе эффективности метода в группах до и после 40 лет было показано, что чувствительность маммографии в возрасте младше 40 лет достоверно ниже (табл. 3). В группе старшего возраста чувствительность также невысокая (83 %).

Это связано с тем, что средний возраст даже в этой группе составляет 48 лет. В группе с истинноположительными результатами рентгенологическая плотность

была выше средней (рис. 3), а средний возраст пациенток составил 40 лет.

По данным анализа маммограмм пациенток с не диагностированным РМЖ было установлено, что основной причиной ложноотрицательных результатов стала высокая рентгенологическая плотность ткани молочных желез у данных пациенток. При этом средний возраст составил 30,6 года.

Таким образом, эффективность рентгенологического исследования особенно низкая в группе женщин доскринингового возраста, что коррелирует с преобладанием фиброзно-железистого компонента в ткани молочных желез в репродуктивном возрасте. Женщины подвергаются воздействию относительно низкой дозы радиации на ткань молочной железы, которая в молодом возрасте и в течение длительного промежутка

Таблица 3. Эффективность методов лучевой диагностики РМЖ у женщин с генетической предрасположенностью и отягощенным семейным анамнезом в зависимости от возраста

Показатели информативности		Маммография (n = 69)		УЗИ (n = 100)		МРТ (n = 100)	
		менее 40 лет (n = 31)	более 40 лет (n = 38)	менее 40 лет (n = 51)	более 40 лет (n = 49)	менее 40 лет (n = 51)	более 40 лет (n = 49)
Наличие РМЖ	ИП	9	10	13	7	18	13
	ИО	14	24	29	35	31	35
	ЛО	7	2	6	6	1	0
	ЛП	1	2	3	1	1	1
Чувствительность, %		56	83	62	54	95	100
		p = 0,015		p = 0,52		p = 0,1	
Специфичность, %		93	92	91	97	97	97
		p = 0,73		p = 0,2		p = 0,1	

Примечание. Здесь и на рис. 3: ИП – истинноположительный, ИО – истинноотрицательный, ЛО – ложноотрицательный, ЛП – ложноположительный.

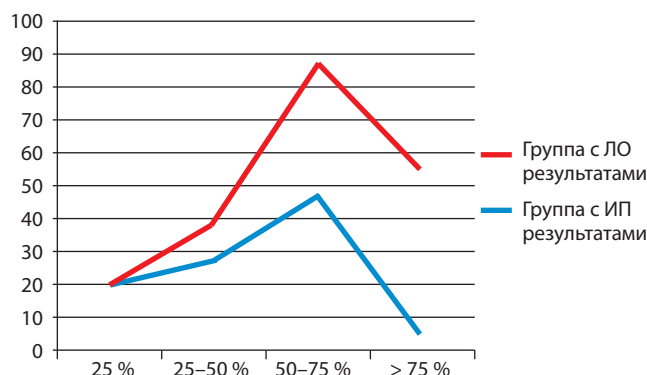


Рис. 3. Частота встречаемости различной рентгенологической плотности ткани молочной железы

ка времени может повысить риск развития РМЖ [18], а наличие дефекта в одном из генов РМЖ может способствовать вредному эффекту радиации [19, 20]. Поэтому затруднительно утверждать о целесообразности использования маммографии у молодых пациенток. Кроме того, маммография не выполняется при наличии имплантатов в ткани молочных желез. В нашем исследовании среди 14 женщин с эндопротезированием молочных желез у 4 диагностирован РМЖ (УЗИ выявило 3 случая, МРТ — 4). В группе этих пациенток особенно необходимо использование дополнительного метода из-за сложности пальпаторного метода и оценки недоступных для визуализации зон из-за наличия имплантата в ткани молочной железы.

Эффективность УЗИ как самостоятельного метода ниже, чем МРТ и маммографии (чувствительность — 63 %, специфичность — 94 %). С помощью УЗИ выявлено 4 случая РМЖ, не диагностированных при маммографии. УЗИ как единственный метод не выявило ни одного случая РМЖ. При УЗИ в нашем исследовании был высокий процент ложноотрицательных результатов (38 %). Однако показатели специфичности УЗИ не уступают МРТ и даже превышают показатели специфичности маммографии. УЗИ не используется как самостоятельный метод, а является дополнительным методом к маммографии и МРТ. Оценка результатов УЗИ у женщин в возрасте до и после 40 лет показала, что фактор преобладания фиброзно-железистого компонента в ткани молочных желез в репродуктивном возрасте не понижает эффективность сонографического исследования. Чувствительность УЗИ ниже у женщин старшего возраста, для которых характерно преобладание жирового компонента в ткани молочных желез. УЗИ используется как доступный, экономичный метод навигации при проведении биопсии и оценки состояния лимфатических узлов.

Чувствительность МРТ достигает, по данным ряда авторов, 98 % [14–16]. Поэтому использование его в исследовании молодых женщин с наследственной

предрасположенностью к РМЖ стало рекомендоваться многими зарубежными авторами в качестве обязательного метода, который не зависит от возраста пациентки [17, 21–25]. В нашем исследовании наиболее высокие показатели информативности отмечаются при использовании МРТ (чувствительность — 97 % и специфичность — 96 %). МРТ позволила не только обнаружить большее количество РМЖ (31 из 32 случаев) при сравнении с маммографией ($p < 0,005$) и УЗИ ($p < 0,001$) (в том числе и внутримаммарного РМЖ), но и диагностировать РМЖ при клинически и рентгенологически скрытых образованиях. Разницы чувствительности МРТ в группах до 40 лет и старше не наблюдается (см. табл. 2). Это свидетельствует в пользу независимости данного метода от фактора преобладания фиброзно-железистого компонента в ткани молочных желез. Метод характеризуется высокими показателями эффективности у женщин любого возраста. МРТ рекомендуется для обследования женщин с эндопротезированием молочных желез. Метод позволяет определить целостность и состояние имплантатов, а также оценить ткань молочной железы, перекрываемую имплантатом и не видимую при других исследованиях. В нашем исследовании МРТ позволила диагностировать и оценить распространенность процесса всех 4 выявленных РМЖ у женщин с эндопротезированием.

Таким образом, данные нашего исследования полностью совпадают с результатами исследований и рекомендациями зарубежных авторов — МРТ является эффективным методом диагностики РМЖ и рекомендуется в качестве обязательного метода в обследовании женщин с наследственной патологией.

Выводы

Наиболее эффективным способом оценки состояния ткани молочных желез и выявления опухоли на ранней стадии у женщин, риск РМЖ которых значительно превышает общепопуляционный, является комплексный подход с обязательным использованием МРТ. Для решения вопроса об использовании рентгенологического метода необходимо принимать во внимание возраст пациенток младше 40 лет. Женщинам до 40 лет рекомендуются УЗИ и МРТ. Рекомендуемый алгоритм обследования пациенток старше 40 лет с генетической предрасположенностью и отягощенным семейным анамнезом должен последовательно включать клинический осмотр маммологом-онкологом, маммографию, УЗИ и МРТ с динамическим контрастированием (рис. 4). Дальнейшая тактика ведения пациенток основывается на результатах интерпретации полученных изображений молочных желез и определения соответствующей категории BI-RADS с дальнейшими клиническими рекомендациями.

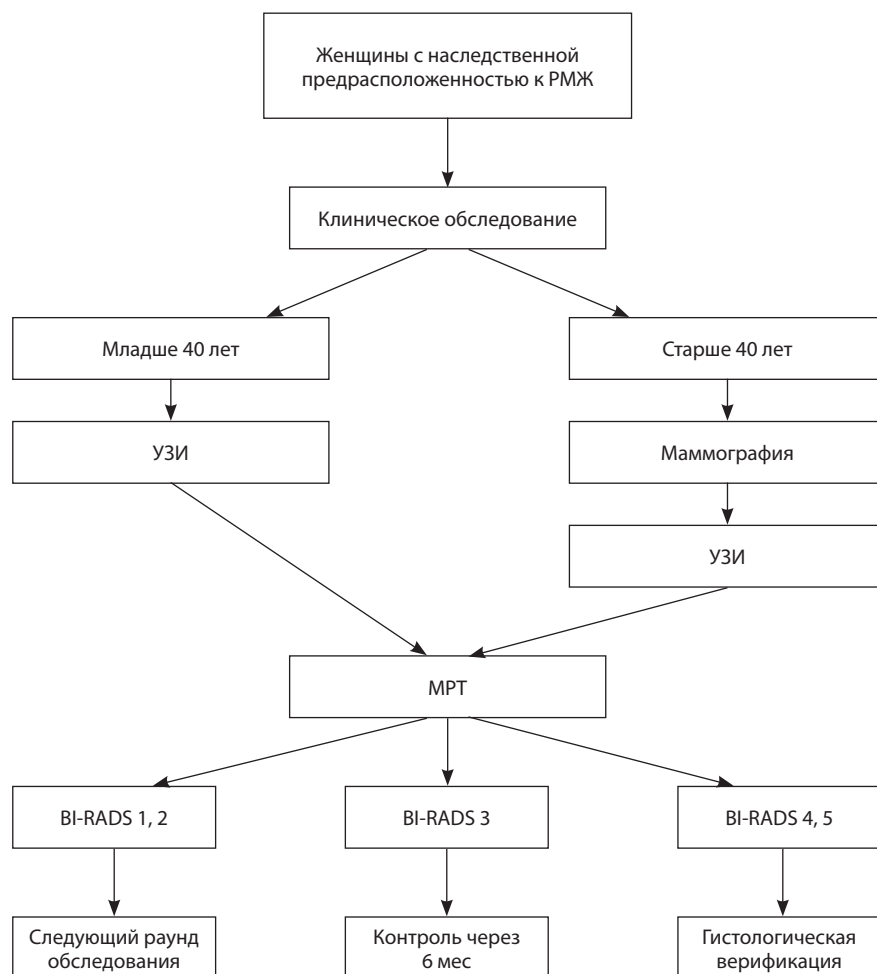


Рис. 4. Алгоритм обследования пациенток с генетической предрасположенностью и отягощенным семейным анамнезом

ЛИТЕРАТУРА

1. Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC). Familial Cancer 2003;2(3–4):18–32.
2. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003;72(5):1117–30.
3. Nathanson K.L., Wooster R., Weber B.L. Breast cancer genetics: what we know and what we need. Nat Med 2001;7(5):552–6.
4. Brekelmans C.T., Seynaeve C., Bartels C.C. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. J Clin Oncol 2001;19(4):924–30.
5. Scheuer L., Kauff N., Robson M. et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. J Clin Oncol 2002;20(5):1260–8.
6. Komenaka I.K., Ditkoff B.A., Joseph K.A. et al. The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. Cancer 2004;100(10):2079–83.
7. Goffin J., Chappuis P.O., Wong N., Foulkes W.D. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2001;93(22):1754–5.
8. Houssami N., Cuzick J., Dixon J.M. The prevention, detection, and management of breast cancer. Med J Aust 2006;84(5):230–4.
9. Stomper P.C., D'Souza D.J., DiNitto P.A., Arredondo M.A. Analysis of parenchymal density on mammograms in 1353 women 25–79 year old. Am J Roentgenol 1996;167(5):1261–5.
10. Lehman C.D., White E., Peacock S. et al. Effect of age and breast density on screening mammograms with false-positive findings. AJR Am J Roentgenol 1999;173(6):1651–5.
11. Kolb T.M., Lichy J., Newhouse J.H. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US-diagnostic yield and tumor characteristics. Radiology 1998;207(1):191–9.
12. Zonderland H.M., Coerkamp E.G., Hermans J. et al. Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. Radiology 1999;213(2):413–22.
13. Rosenberg R.D., Hunt W.C., Williamson M.R. et al. Effect of age, breast density, ethnicity and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: Review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. Radiology 1998;209(2):511–8.
14. Davis P.L., McCarty K.S. Jr. Sensitivity of enhanced MRI for detection of breast cancer: new, multicentric, residual, and recurrent. Eur Radiol 1997;7 Suppl 5:289–98.
15. Orel S.G., Schnall M.D. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. Radiology 2001;220(1):13–30.

16. Heywang-Köbrunner S.H., Viehweg P., Heinig A., Küchler C. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol* 1997;24(2):94–108.
17. Kriege M., Brekelmans C.T., Boetes C. et al.; Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of breast cancer screening with MRI and mammography in women with a familial or genetic predisposition. *N Eng J Med* 2004;351(5): 427–37.
18. Wakeford R. The cancer epidemiology of radiation. *Oncogene* 2004;23(38): 6404–28.
19. Jansen-van der Weide M.C, Greuter M.J., Jansen L. et al. Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2010;20(11): 2547–56.
20. Broeks A., Braaf L.M., Huseinovic A. et al. Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer: a case only study. *Breast Cancer Res* 2007;9(2):106–14.
21. Leach M.O., Boggis C.R., Dixon A.K. et al; MARIBS study group. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005;365(9473):1769–78.
22. Warner E., Plewes D.B., Hill K.A. et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004;292(11): 1317–25.
23. Kuhl C.K., Schrading S., Leutner C.C. et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8469–76.
24. Lehman C.D., Blume J.D., Weatherall P. et al.; International Breast MRI Consortium Working Group. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2005;103(9):1898–905.
25. Sardanelli F., Podo F., D'Agnolo G. et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. *Radiology* 2007;242(3):698–715.

Отдаленные результаты патогенетической терапии кистозной болезни молочных желез

Г.Х. Ханафиев¹, С.А. Берзин², С.М. Демидов²

¹МАУ «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург;

²кафедра онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, Екатеринбург

Контакты: Гелюс Харисович Ханафиев hanafievgh@mail.ru

Проводимое с 2000 г. патогенетическое лечение кистозной болезни молочных желез в целях профилактики цистаденокарциномы привело к положительным результатам. Уже в 2000–2001 гг. доля больных с кистозной болезнью молочных желез, направляемых по онкологическим показаниям на оперативное лечение, составила менее 3 % от общего числа оперированных по поводу различных заболеваний молочных желез.

Ключевые слова: кистозная болезнь молочной железы, цистаденокарцинома, ранняя диагностика, профилактика

Remote results of pathogenetic therapy of cystic breast disease

G.Kh. Khanafiev¹, S.A. Berzin², S.M. Demidov²

¹City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg;

²Department of Oncology and Medical Radiology, Ural State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg

With 2000 year of pathogenetic treatment of fibrocystic breast disease preventing cystadenocarcinoma has led to positive results. In 2000–2001 years the percentage devoted to oncological indications for surgical treatment of patients with fibrocystic disease of the breast, was less than 3 % of the total number of operated on for various diseases of the breast.

Key words: cystic breast disease, cystadenocarcinoma, early diagnosis, prophylaxis

Кистозная болезнь (КБ) является широко распространенной патологией молочных желез, а среди всех форм фиброаденоматозов ее удельный вес по данным различных исследователей составляет от 2 до 30 % [1–3].

Пик заболеваемости КБ приходится на преклимактерический период и предшествует пику заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) на 10 лет, что наряду с обнаружением в оперативно удаленных кистах очагов начального рака требует разработки эффективных и в то же время рациональных способов лечения КБ молочных желез в 7,5 % случаев [4].

В 49 % случаев КБ протекает без экстрамаммарных проявлений дисгормонов, лечение в таких случаях представляет сложную задачу, а терапия КБ, сопровождающейся данными проявлениями, оказывается во многих случаях успешной [2, 5].

Частая первичная множественность кист, рецидивы после их удаления, возможность оперативных травм молочных желез, усугубляющих предраковую ситуацию, требуют разработки эффективных консервативных методов. Имеющиеся в арсенале маммологов в настоящее время методики, как известно, малоэффективны.

На основании полученных результатов исследований содержания гормонов в крови и кистозной жидкости, а также цитологического исследования последней мы попытались разработать рациональную тактику по отношению к больным КБ, протекавшей без экстрамаммарных дисгормональных проявлений [6]. Численность пациенток и состав по возрасту в группах, подвергшихся лечению, и контролю были одинаковыми.

В 1-ю группу вошли больные с солитарными кистами (лечение их заключалось в пункционной эвакуации содержимого кист под контролем ультразвукового исследования (УЗИ)); во 2-ю группу – пациенты с множественными кистами (им проводилась корригирующая гормональная терапия); в 3-ю группу – больные с рецидивирующими кистами (лечение заключалось в интракистозном введении глюкокортикоидов); в 4-ю группу – больные с пристеночными пролифератами в просвете кист (им проводилось оперативное лечение).

Хирургическое лечение проводилось больным с наличием пристеночных пролифератов в просвете кист, а также в случаях выявления дисплазии эпителия по результатам цитологического исследования. Кроме того, показания к операции возникали в случаях, ког-

Динамика случаев операционной встречаемости цистаденокарцином

Период	Рецидивирующие кисты, n (%)	Цистаденопапиллома, n (%)	Цистаденокарцинома, n (%)	Всего, n (%)
2000 г. (1047 операций)	5 (0,48)	11 (1,05)	8 (0,76)	24 (2,29)
2001 г. (1056 операций)	1 (0,09)	19 (1,8)	8 (0,76)	28 (2,65)
2010 г. (1419 операций)	0	40 (2,82)	5 (0,35)	45 (3,17)

да фиброзный процесс при рецидивирующих кистах затруднял дифференциальную диагностику с РМЖ. Операция заключалась в секторном иссечении участка молочной железы с кистозным образованием.

Проводимое с 2000 г. патогенетическое лечение КБ молочных желез в целях профилактики цистаденокарциномы привело к положительным результатам. Уже в 2000–2001 гг. доля больных с КБ молочных желез, направляемых по онкологическим показаниям на оперативное лечение, составила менее 3 %. Остальные 97 % из числа обратившихся по поводу КБ молочных желез получали консервативное лечение под ежегодным УЗИ-, морфологическим и маммографическим контролем.

Проведен сравнительный анализ результатов хирургического лечения КБ молочных желез по материалам операционной активности (операционным журналам) маммологического центра г. Екатеринбурга за 2000–2001 гг. и 2010 г. Среди направительных клинических диагнозов оперированных пациентов были цистаденопапиллома, рецидивирующие кисты, РМЖ, внутрипротоковые папилломы, фиброаденомы, но полученные результаты основаны только на плановом гистологическом заключении (таблица).

Как видно из таблицы, несмотря на увеличение числа случаев гистологически выявленных цистаденопапиллом, доля случаев встречаемости цистаденокарцином уменьшилась почти в 2 раза.

Необходимо сказать, что послеоперационный гистологический диагноз цистаденопапилломы установ-

ливался также и при отсутствии клинической и УЗИ-картины поликистоза, т. е. при наличии папиллом в протоковых кистах диаметром менее 5 мм (разрешающая способность аппарата УЗИ).

Таким образом, можно предположить, что развитие пролиферативных процессов в кистозных образованиях и протоках молочных желез происходит по одному сценарию, а полученные положительные результаты патогенетического лечения КБ можно использовать в качестве примера для разработки вариантов патогенетического лечения секреторной болезни молочных желез.

Выводы

1. Эффективность патогенетического лечения КБ молочных желез подтверждается снижением малигнизации внутрикистозных образований молочных желез (цистаденокарцином).

2. Обоснованный отказ от оперативного лечения кистозных образований молочных желез в связи с положительными результатами патогенетического лечения приносит экономический эффект, так как нет затрат на проведение операций, необходимости пребывания пациентов в стационаре и прекращения трудовой деятельности пациента по листу временной нетрудоспособности.

3. Пример положительных результатов лечения КБ молочных желез можно использовать для разработки эффективного лечения секреторной болезни молочных желез, профилактики протокового РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. Л.: Медицина, 1991.
2. Столл Б.А. Эндокринная система и рак молочной железы. М.: Медицина, 1984. 312 с.
3. Чумаченко П.А. Молочная железа и эндокринный гомеостаз. Воронеж, 1987. С. 72–120.
4. Zonderland H.M., Hermans J., Holscher H.C. Additional value of US-mammography profit and loss. Radiology 1994;4(6):511–6.
5. Ханафиев Г.Х., Берзин С.А., Демидов С.М., Зотова И.Б. Содержание гормонов в кистах молочных желез. Высо-
6. Ханафиев Г.Х., Берзин С.А., Демидов С.М., Бушуева Т.В. Кистозная болезнь молочных желез. Екатеринбург, 2002.

Онкопластическая хирургия молочной железы: основы, классификация, алгоритм выполнения

А.Х. Исмагилов, А.С. Ванесян, А.Р. Хамитов, И.Ф. Камалетдинов

ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань

Контакты: Анна Спартаковна Ванесян anna_vanesyan@yahoo.com

На выбор методики онкопластической операции влияют два фактора: отношение объема резекции к исходному объему молочной железы и локализация опухоли. На основании этих факторов предложена двухуровневая классификация и алгоритм выполнения самых оптимальных онкопластических операций на молочной железе.

Ключевые слова: онкопластическая операция, рак молочной железы, алгоритм онкопластических операций

Plastic surgery for breast cancer: essentials, classification, performance algorithm

A.Kh. Ismagilov, A.S. Vanesyan, A.R. Khamitov, I.F. Kamaletdinov

Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

The choice of plastic surgical techniques for cancer is influenced by two factors: resection volume/baseline breast volume ratio and tumor site. Based on these factors, the authors propose a two-level classification and an algorithm for performing the most optimal plastic operation on the breast for its cancer.

Key words: oncoplastic surgery, breast cancer, algorithm for oncoplastic surgery

Введение

В подавляющем большинстве случаев радикальное хирургическое лечение при раке молочной железы (РМЖ) подразумевает удаление пораженной молочной железы, что особенно в молодом возрасте представляет не только физический недостаток, но и является тяжелой психической травмой, создает трудности социальной адаптации [1–3].

Теория Фишера, открытая в 1981 г., в корне противоречила теории Холстеда, гласив, что РМЖ является системным заболеванием, и таким образом способствовала развитию органосохраняющего лечения данной патологии [4, 5]. В настоящее время органосохраняющие операции (ОСО) во многих онкологических центрах составляют от 20 до 50 % всех радикальных операций [6, 7]. Так как в угоду эстетике нельзя пренебрегать онкологическим радикализмом, примерно у 2/3 пациентов после ОСО наблюдаются деформации молочной железы [8–13].

Таким образом, при выполнении ОСО хирург-онколог всегда находится перед дилеммой: с одной стороны, необходимо соблюдать принципы онкологического радикализма и удалить опухоль в «чистых границах», с другой — удаление большого объема тканей приведет к деформации молочной железы и косметически неприемлемым результатам.

Выходом из создавшейся ситуации может быть освоение и широкое применение онкопластических операций в хирургическом лечении РМЖ.

Онкопластические операции на молочной железе

Онкопластическая хирургия развивалась в целях расширения возможностей органосохраняющего лечения РМЖ, а именно уменьшения количества мастэктомий и сокращения местных рецидивов после радикальных резекций без ухудшения косметических результатов.

На выбор методики онкопластической операции влияют два фактора.

Первый фактор — это отношение объема резекции к исходному объему молочной железы, которое при классической радикальной резекции не должно превышать соотношения 1:8 во избежание выраженной деформации молочной железы. Онкопластические операции позволяют выполнить резекцию больших объемов железистой ткани путем ремоделирования паренхимы молочной железы для равномерного распределения и возмещения объема. Это перераспределение может быть достигнуто с помощью ротационных лоскутов, а также адаптационных мастопексий и масторедукций.

По первому фактору мы разделили методики операций на 2 группы:

1) онкопластические операции первого уровня — хирургические вмешательства для пациенток, которым ОСО изначально показаны; онкопластическая хирургия направлена на улучшение эстетических результатов радикальных резекций;

2) онкопластические операции второго уровня рекомендованы пациенткам, которым ОСО первона-

чально не были показаны; задача онкопластической хирургии — расширить показания к радикальным резекциям.

Вторым важным фактором, влияющим на выбор техники онкопластической операции, является локализация опухоли: на границе верхних квадрантов (в области верхне-внутреннего квадранта), на границе внутренних квадрантов (в области ниже-внутреннего квадранта), на границе нижних квадрантов (в области ниже-наружного квадранта), на границе наружных квадрантов (в области верхне-наружного квадранта) и в центральной зоне.

В плане меньшей травматичности выполнения и простоты достижения оптимального эстетического результата мы выделили следующие онкопластические операции:

• **онкопластические операции первого уровня:**

- 1) центральная сегментэктомия с дермоглангулярной ротацией по Гризотти;
- 2) дермоглангулярные ротации (в том числе ротация с использованием треугольников Burow);
- 3) глангулярные ротации;
- 4) горизонтальная редукционная маммопластика;
- 5) масторедукция по типу инвертированного T;

• **онкопластические операции второго уровня:**

- 1) использование горизонтального (торакоэпигастрального) кожно-жирового лоскута;
- 2) использование вертикального кожно-жирового лоскута;
- 3) использование дермоглангулярного лоскута контралатеральной молочной железы;
- 4) использование торакодорсального лоскута.

Онкопластические операции первого уровня

Онкопластические операции первого уровня подразумевают закрытие дефектов путем мобилизации дермоглангулярной ткани молочной железы. Данные операции подходят для опухолей, локализованных в молочных железах больших или средних объемов. Преимуществами онкопластических операций первого уровня являются сравнительная простота хирургической техники (по сравнению с онкопластическими операциями второго уровня) и подтяжка молочных желез, недостатками — наличие многочисленных видимых рубцов на молочной железе и необходимость симметризации контралатеральной молочной железы.

Центральная сегментэктомия с дермоглангулярной ротацией по Гризотти. Традиционно опухоли, локализованные в центральной зоне, считались противопоказанием для выполнения ОСО в связи с необходимостью удаления сосково-ареолярного комплекса и высокой частотой возникновения деформации центральной зоны — «симптом вулкана». Выходом из создавшейся ситуации, на наш взгляд, является освоение и применение центральной сегментэктомии, описан-

ной доктором Andrea Grisotti в 1994 г. [14]. Данная операция подразумевает иссечение опухоли вместе с сосково-ареолярным комплексом, а образовавшийся дефект закрывается перемещением и ротацией дермоглангулярного лоскута, что позволяет не только закрыть дефицит объема, но и создать новый сосково-ареолярный комплекс.

Предоперационная маркировка и ключевые этапы операции схематически изображены на рис. 1; из отдельного доступа выполняется аксиллярная лимфодиссекция.

Дермоглангулярная ротация в сочетании с треугольниками Burow. Andrea Grisotti область молочной железы, локализованную в верхне-внутреннем квадранте, называет «нечеловеческой территорией», так как широкое иссечение в данной области с последующим натяжением дермоглангулярной ткани для закрытия дефекта нередко приводит к подтяжке сосково-ареолярного комплекса кверху и медиально, а дефицит объема приводит к сокращению кожи и деформации верхне-внутреннего квадранта [14].

Для опухолей, локализованных в области верхне-внутреннего квадранта, мы предлагаем дермоглангулярную ротацию в сочетании с треугольниками Burow, которая решает проблему дефицита объема в данной области, а также не приводит к децентрализации соска. В основе данной онкопластической операции, популя-

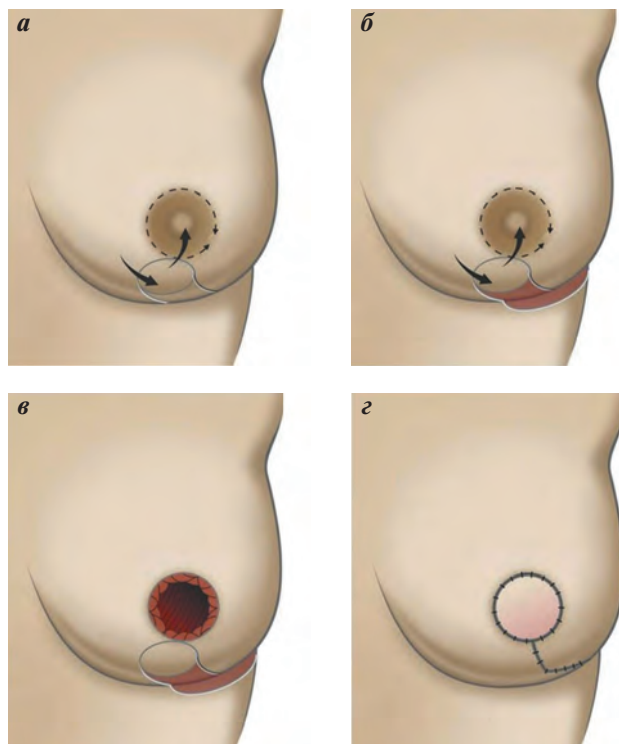


Рис. 1. Схематическое изображение центральной сегментэктомии по Гризотти: предоперационные маркировки (а), дезэпителизация дермоглангулярного лоскута с оставлением кожного диска (б), секторальная резекция центральной зоны (в), ротация дермоглангулярного лоскута, закрытие дефекта, ушивание (г)

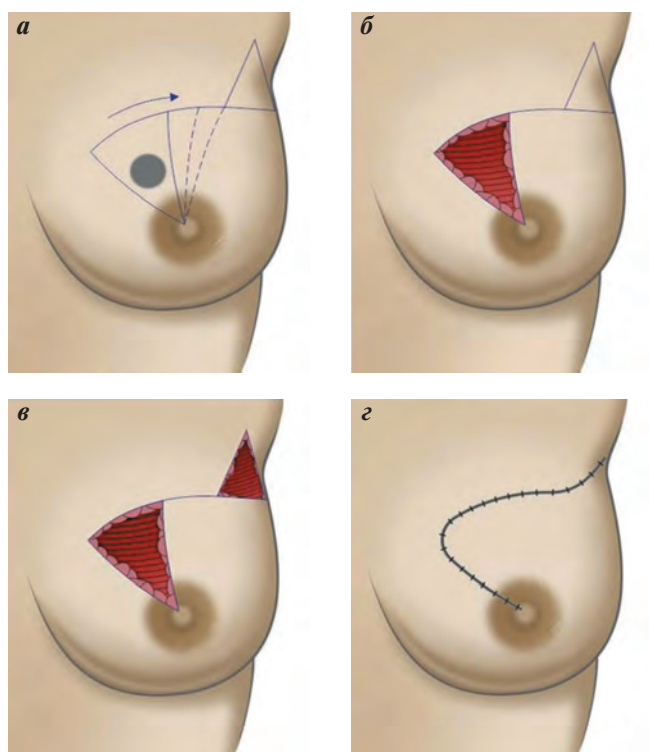


Рис. 2. Схематическое изображение дермоглангулярной ротации в сочетании с треугольниками Вуrow: предоперационные разметки (а), секторальное иссечение опухоли (б), разрез кожи по верхнему краю молочной железы и иссечение треугольника в области аксиллярной впадины (в), окончательный вид (г)

ризированной Werner Audretsch в 1993 г., лежит принцип использования ротационных лоскутов [15]. В 1852 г. французским доктором Camille Bernard и в 1855 г. немецким доктором Karl von Burow независимо друг от друга была представлена техника скользящего лоскута с двумя треугольниками в основании, которые облегчали продвижение лоскута (рис. 2). Сейчас техника известна под названием треугольников Burow–Bernard, однако в англоязычной литературе в основном встречается вариант «техника Burow» [16–18].

Горизонтальная редукционная маммопластика.

Применение ОСО для опухолей, локализованных на границе внутренних квадрантов, нередко приводит к смещению соска в сторону удаленного сектора (децентрализация соска) и деформации молочной железы по типу боковой каплевидности. Для решения данной проблемы мы предлагаем применение горизонтальной редукционной маммопластики, или маммопластики по типу летучей мыши. Данная онкопластическая операция разработана M.J. Silverstein в 2003 г. [19].

Предоперационные разметки и ключевые этапы операции схематически изображены на рис. 3а–г; из того же доступа выполняется лимфодиссекция.

Поскольку плоскость разреза можно смещать как по углу наклона (рис. 3д), так и по плоскости (рис. 3е), данная операция подходит для опухолей,

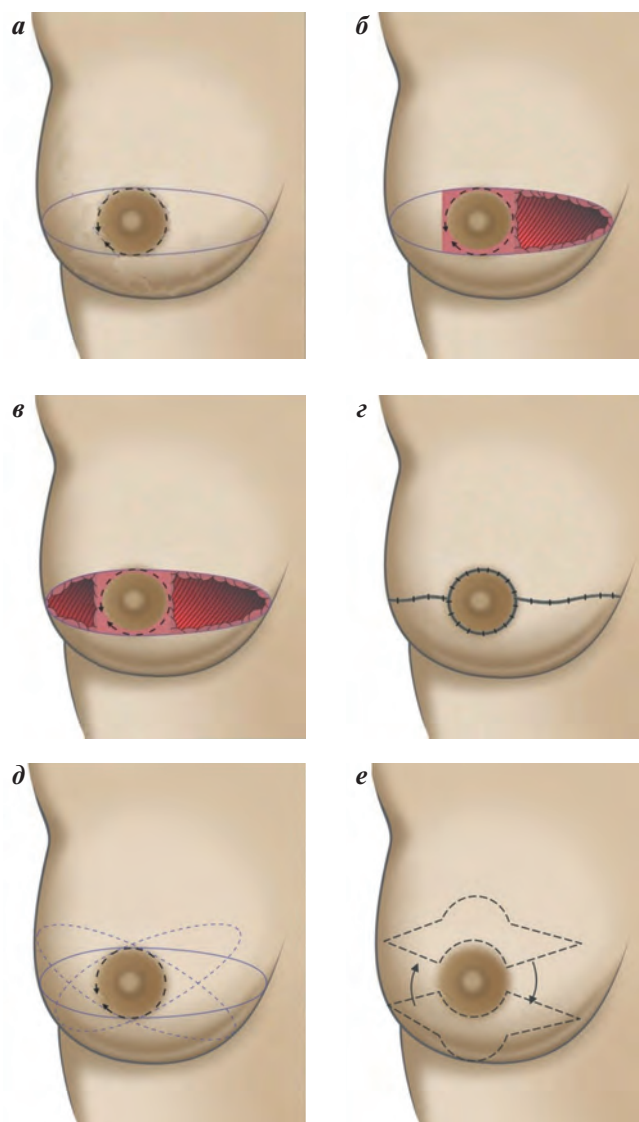


Рис. 3. Схематическое изображение горизонтальной редукционной маммопластики: предоперационная маркировка для опухолей, локализованных на границе внутренних квадрантов (а), резекция опухоли в пределах разметок, дезэпителизация кожи вокруг сосково-ареолярного комплекса (б), резекция симметричного сегмента молочной железы на границе наружных квадрантов (в), окончательный вид (г), смещение разреза по углу наклона (д), смещение разреза по плоскости (е)

локализованных не только на границе внутренних квадрантов, но и на границе верхних (на 12 ч) и нижних (на 6 ч) квадрантов, а также в области верхне-внутреннего квадранта (на 2 ч – для правой молочной железы) и нижне-внутреннего квадранта (на 4 ч – для правой молочной железы).

Масторедукция по типу инвертированного Т.

При локализации опухоли в области нижних квадрантов классические ОСО приводят к деформации молочной железы в виде птичьего клюва. Для решения данной проблемы мы предлагаем редукционную маммопластику с образованием Т-образного рубца. Масторедукция по типу инвертированного Т впервые

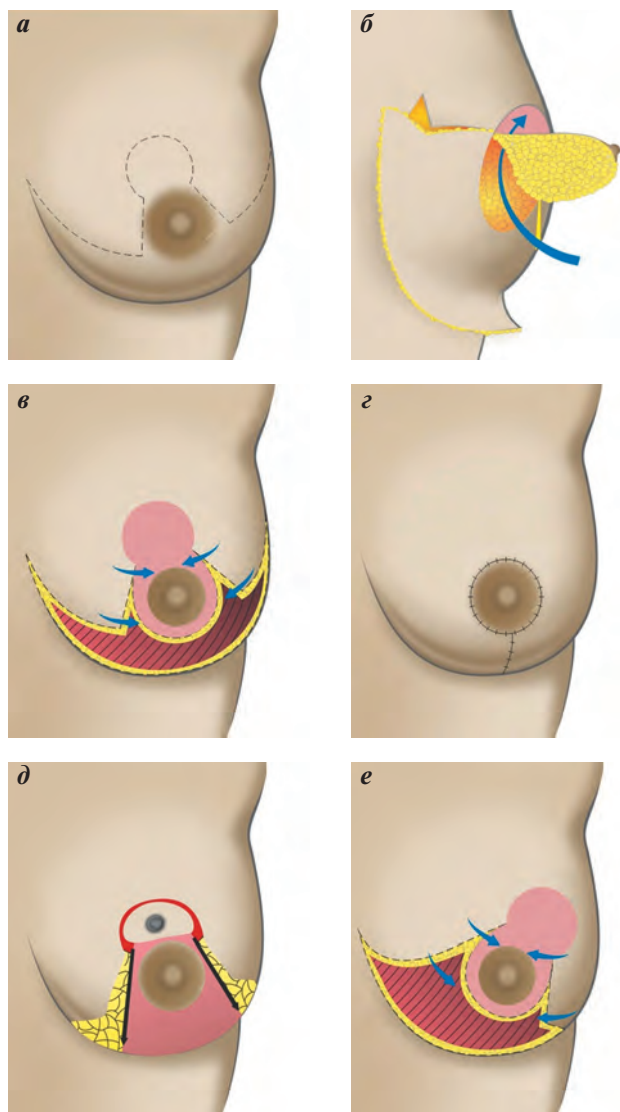


Рис. 4. Масторедукция по типу инвертированного Т: предоперационная маркировка (а), дезэпителизация верхней ножки и мобилизация сосково-ареолярного комплекса (б), удаление сектора молочной железы на границе нижних квадрантов (в), окончательный вид (г), редукционная маммопластика для опухолей, локализованных на границе верхних квадрантов (на 12 ч) (д), редукционная маммопластика для опухолей, локализованных в нижне-внутреннем квадранте (на 7 ч) (е)

была описана Robert Wise в 1956 г. [20], а в качестве онкопластической процедуры была популяризирована Krishna Clough в 1990 г. [21].

Маркировки и этапы операции приведены на рис. 4а–г; лимфодиссекция выполняется из того же доступа.

Так как плоскость разреза может быть смещена как по углу наклона (рис. 4д), так и по плоскости (рис. 4е), данная операция подходит для опухолей, локализованных в проксимальной зоне на границе верхних (на 12 ч) и нижних (на 6 ч) квадрантов, а также для опухолей, локализованных в нижне-внутреннем квадранте (на 7 ч – для левой молочной железы).

Радикальная резекция с рецентрализацией сосково-ареолярного комплекса. Самой благоприятной зоной молочной железы в плане достижения эстетичных результатов является верхне-наружный квадрант молочной железы. В данной области возможно проведение одной из самых простых в техническом выполнении онкопластических операций – радикальной резекции в сочетании с рецентрализацией сосково-ареолярного комплекса.

Операция впервые была описана в ВОНЦ АМН СССР (ныне ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина») Н.Н. Блохиным и соавт. в 1978 г. Показания к выполнению щадящего хирургического вмешательства авторы обуславливают особенностями клинического проявления опухоли. Главную роль играет локализация опухоли в наружных квадрантах молочной железы, отстоящей не менее чем на 3 см от соска. При радикальной резекции частично сохраняется молочная железа и не нарушаются основные принципы классической радикальной мастэктомии в отношении регионарных лимфогенных зон [22].

На первом этапе операции из двух полуовальных разрезов рассекают кожу, подкожную жировую клетчатку, ткань молочной железы, отступив от опухоли не менее чем на 3 см. Дермоглангулярный лоскут удаляется единым блоком с аксиллярными лимфоузлами. Биоптаты из краев раны отправляются на срочное патогистологическое исследование.

Третьим этапом выполняется асимметричная дезэпителизация сосково-ареолярного комплекса, чтобы самое большое количество эпидермиса удалялось с контралатеральной по отношению к разрезу стороны сосково-ареолярного комплекса. Раны послойно ушиваются таким образом, что оставшийся рубец приобретает характерную форму теннисной ракетки.

Онкопластические операции второго уровня

В данную группу нами выделены онкопластические операции, при которых подразумевается замещение объема молочной железы соседними лоскутами (горизонтальные и вертикальные кожно-жировые лоскуты и лоскут контралатеральной молочной железы) или отдаленными лоскутами (торакодорсальный лоскут).

Онкопластические операции второго уровня имеют такие преимущества, как хорошее кровоснабжение, простота мобилизации и возможность скрытия рубцов в косметически приемлемых зонах (инфрамаммарная складка, зона бюстгальтера). Однако и у соседних, и у дистантных лоскутов имеются определенные недостатки, такие как наличие рубцов не только в донорской, но и в реципиентной зоне и более сложная хирургическая техника.

Онкопластическая операция с использованием горизонтального торакоэпигастрального лоскута. Для па-

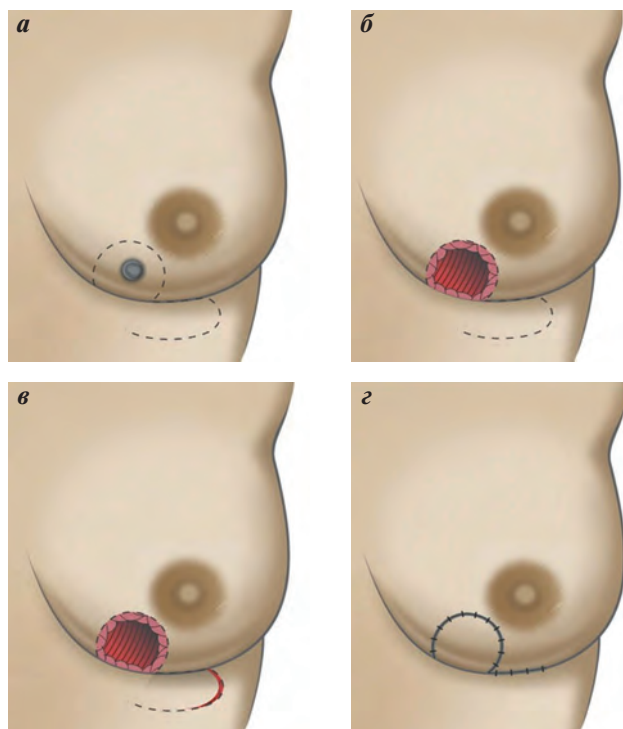


Рис. 5. Онкопластическая операция с применением горизонтального торакоэпигастрального лоскута: предоперационные разметки (а), резекция опухоли в пределах разметок (б), выделение торакоэпигастрального лоскута (в), перемещение торакоэпигастрального лоскута и закрытие дефекта (г)

циентов с малым и средним объемом молочных желез при локализации опухоли в нижних квадрантах (нижне-наружный или нижне-внутренний) невозможно выполнение классических ОСО или онкопластических операций первого уровня в связи с неизбежностью возникновения дефицита объема в области нижних квадрантов и клювовидной деформации. В данном случае мы предлагаем онкопластическую процедуру с перемещенным горизонтальным торакоэпигастральным лоскутом.

Использование поперечного торакоэпигастрального лоскута для реконструкции молочной железы было описано впервые в 1977 г. американским хирургом T.D. Cronin. Данная операция основана на принципе замещения удаленного объема молочной железы соседними тканями [23].

Предоперационная маркировка и основные этапы операции схематически изображены на рис. 5; из отдельного доступа выполняется аксиллярная лимфодиссекция.

Торакоэпигастральный лоскут имеет следующие преимущества: техника выделения и перемещения данного лоскута намного легче по сравнению с реконструкцией торакодорсальным лоскутом, донорское ложе находится в прямом соседстве с реципиентным ложем, а основная часть рубца скрывается под нижним бельем. Недостатками лоскута являются ограни-

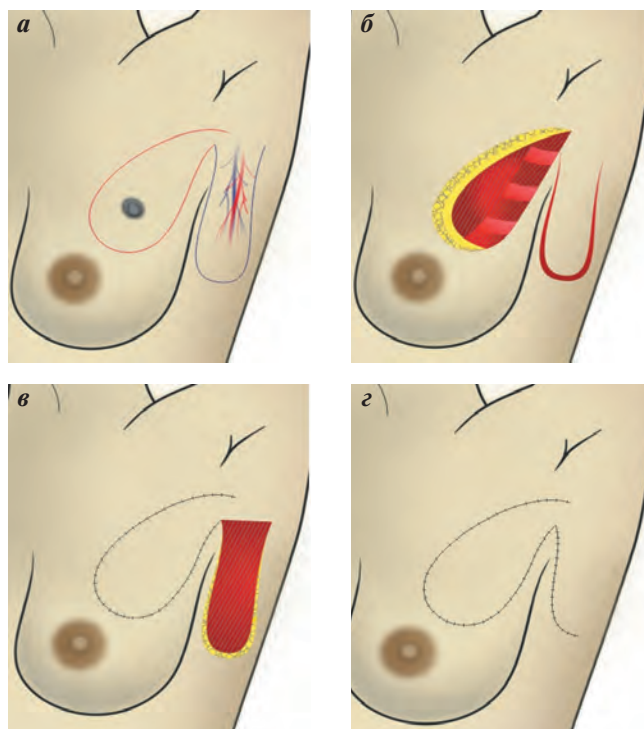


Рис. 6. Онкопластическая операция с применением вертикального кожно-жирового лоскута: предоперационные разметки (а), резекция опухоли (б), выделение вертикального кожно-жирового лоскута (в), перемещение вертикального кожно-жирового лоскута и закрытие дефекта (г)

ченный объем (подходит для закрытия небольших дефектов) и относительно короткая ножка (подходит только для закрытия дефектов в области нижне-внутреннего квадранта; на 5 ч — для правой молочной железы).

Онкопластическая операция с применением вертикального кожно-жирового лоскута. Несмотря на то, что область верхне-наружного квадранта молочной железы считается одной из самых благоприятных зон по частоте достижения благоприятных эстетических результатов, у пациентов с малым объемом молочных желез радикальная резекция может приводить к «медиальной каплевидности» и к значительной децентрализации сосково-ареолярного комплекса, которую невозможно корригировать обычными онкопластическими манипуляциями (деэпителизация и рецентрализация). Нехватку объема в области верхне-наружного квадранта можно заместить вертикальным кожно-жировым лоскутом (рис. 6).

Онкопластическая операция с использованием дермоглангулярного лоскута контралатеральной молочной железы. Адекватное удаление пораженного сектора при локализации опухоли в области верхне-внутреннего квадранта молочных желез малых или средних объемов приведет к выраженной деформации и дефициту объема. Для решения данной задачи мы предлагаем онкопластическую операцию с применением дермоглангулярного

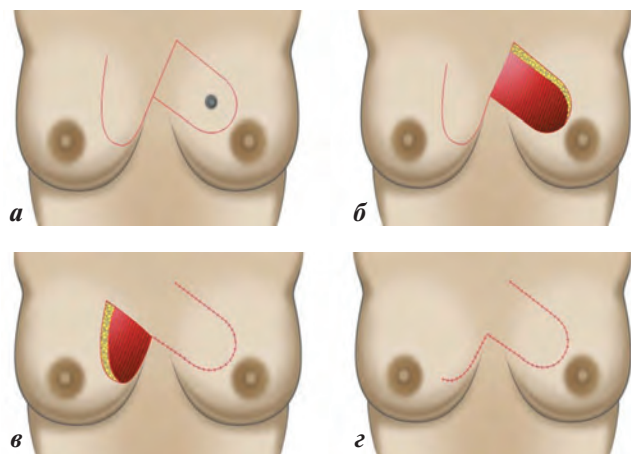


Рис. 7. Онкопластическая операция с использованием дермогланулярного лоскута контралатеральной молочной железы: предоперационная маркировка (а), удаление опухоли в пределах разметок (б), перемещение дермогланулярного лоскута в область дефекта после иссечения опухоли (в), окончательный вид (г)

лоскута контралатеральной молочной железы, разработанную в 1995 г. Б.К. Дружковым и О.Б. Дружковым [24].

Предоперационная маркировка и основные этапы операции схематически изображены на рис. 7а–в; из отдельного доступа выполняется аксиллярная лимфодиссекция.

Преимуществом методики является простота выполнения, существенным недостатком — неадекватность кровоснабжения и выраженное рубцеобразование в зоне декольте.

Мы рекомендуем данную онкопластическую операцию для опухолей, локализованных в области верхне-внутреннего квадранта (на 1 ч — для правой молочной железы).

Онкопластическая операция с использованием торакодорсального лоскута. При опухолях молочных желез малых и средних размеров мы рекомендуем онкопластическую операцию с применением дистантного лоскута — кожно-мышечного лоскута широчайшей мышцы спины. Лоскут впервые был описан итальянским хирургом Iginio Tansini в 1896 г. и «реанимирован» Neveri Olivari в 1976 г. [25, 26].

Торакодорсальный лоскут является универсальным и подходит для закрытия дефектов, локализованных в любой зоне молочной железы. Преимуществами торакодорсального лоскута являются хорошее кровоснабжение и возможность скрытия послеоперационного рубца в зоне бюстгалтера. Недостатками являются деформация контура спины и деформация сжатия (при использовании лоскута для закрытия дефектов нижней полусферы молочной железы), симптом заплатки (разница текстуры кожи донорской и реципиентной зон), необходимость поворота больной во время операции.

Предоперационная маркировка и основные этапы операции схематически изображены на рис. 8.

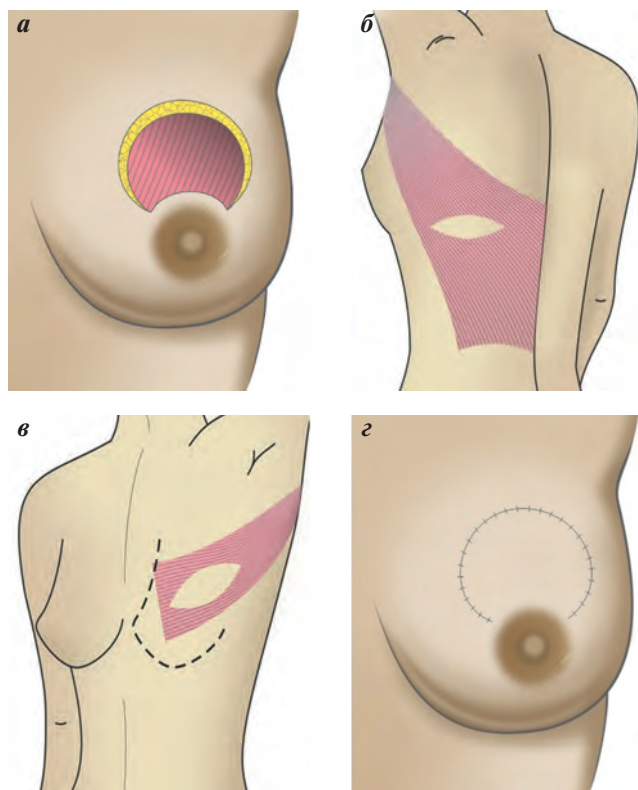


Рис. 8. Онкопластическая операция с применением торакодорсального лоскута: удаление опухоли в пределах разметок (а), разметка кожно-мышечного лоскута на спине (б), перемещение торакодорсального лоскута в область реципиентного ложа (в), окончательный вид (г)

Алгоритм применения онкопластических операций

В зависимости от локализации опухоли и отношения объема резецируемой ткани к объему молочных желез мы разработали алгоритм применения онкопластических операций. Для упрощения данной задачи мы разбили молочную железу по квадрантам и позиции опухоли на циферблате (ориентация для правой молочной железы):

- 1) граница верхних квадрантов — 12 ч;
- 2) верхне-внутренний квадрант — 1–2 ч;
- 3) граница внутренних квадрантов — 3 ч;
- 4) нижне-внутренний квадрант — 4–5 ч;
- 5) граница нижних квадрантов — 6 ч;
- 6) нижне-наружный квадрант — 7–8 ч;
- 7) граница наружных квадрантов — 9 ч;
- 8) верхне-наружный квадрант — 10–11 ч;
- 9) центральная зона.

Каждый сегмент, в свою очередь, был разделен на центральную и дистальную зону по отношению к соску.

Приводим разработанный нами алгоритм применения онкопластических операций первого и второго уровня в зависимости от локализации опухоли в области центральных и медиальных квадрантов (таблица), в котором показано, что некоторые онкопластические операции являются многофункциональными (гори-

Алгоритм применения онкопластических операций

Почасовая локализация	Зона	Онкопластические операции первого уровня	Онкопластические операции второго уровня
1 ч	Проксимальная	Горизонтальная редукционная маммопластика	Торакодорсальный лоскут
	Дистальная	Дермоглангулярная ротация	Торакодорсальный лоскут; лоскут контралатеральной молочной железы
2 ч	Проксимальная	Горизонтальная редукционная маммопластика	Торакодорсальный лоскут
	Дистальная	—	Торакодорсальный лоскут
3 ч	Проксимальная	Горизонтальная редукционная маммопластика	Торакодорсальный лоскут
	Дистальная	—	Торакодорсальный лоскут
4 ч	Проксимальная	Горизонтальная редукционная маммопластика	Торакодорсальный лоскут
	Дистальная	—	Торакодорсальный лоскут
5 ч	Проксимальная	Масторедукция по типу инвертированного Т	Торакодорсальный лоскут
	Дистальная	Масторедукция по типу инвертированного Т	Торакоэпигастральный лоскут; торакодорсальный лоскут
6 ч	Проксимальная	Горизонтальная редукционная маммопластика; масторедукция по типу инвертированного Т	Торакодорсальный лоскут
	Дистальная	Масторедукция по типу инвертированного Т	Торакодорсальный лоскут
7 ч	Проксимальная	Масторедукция по типу инвертированного Т	Торакодорсальный лоскут
	Дистальная	Масторедукция по типу инвертированного Т	Торакодорсальный лоскут; торакоэпигастральный лоскут
8 ч	Проксимальная	Масторедукция по типу инвертированного Т; горизонтальная редукционная маммопластика	Торакодорсальный лоскут
	Дистальная	Масторедукция по типу инвертированного Т	Торакодорсальный лоскут; торакоэпигастральный лоскут
9 ч	Проксимальная	Горизонтальная редукционная маммопластика	Торакодорсальный лоскут
	Дистальная	Радикальная резекция с рецентрализацией сосково-ареолярного комплекса	Торакодорсальный лоскут; вертикальный кожно-жировой лоскут
10 ч	Проксимальная	Горизонтальная редукционная маммопластика	Торакодорсальный лоскут; вертикальный кожно-жировой лоскут
	Дистальная	Радикальная резекция с рецентрализацией сосково-ареолярного комплекса	Торакодорсальный лоскут; вертикальный кожно-жировой лоскут

горизонтальная редукционная маммопластика, масторедукция по типу инвертированного Т) и даже универсальными (торакодорсальный лоскут) и могут с одинаковым успехом применяться при различных

локализациях опухоли в области центральных и медиальных квадрантов. В то же время при некоторых локализациях опухоли, как, например, проксимальная зона на границе верхних квадрантов, в арсенале хирур-

Окончание таблицы

Почасовая локализация	Зона	Онкопластические операции первого уровня	Онкопластические операции второго уровня
11 ч	Проксимальная	Радикальная резекция с рецентрализацией сосково-ареолярного комплекса; горизонтальная редукционная маммопластика	Торакодорсальный лоскут
	Дистальная	Дермоглангулярная ротация	Торакодорсальный лоскут
12 ч	Проксимальная	Горизонтальная редукционная маммопластика; масторедукция по типу инвертированного Т	Торакодорсальный лоскут
	Дистальная	Дермоглангулярная ротация	Дермоглангулярная ротация
Центральная зона		Центральная сегментэктомия по Гризотти; масторедукция по типу инвертированного Т	Торакодорсальный лоскут

га имеется несколько онкопластических операций, из которых он может выбрать наиболее оптимальную для данной пациентки. Наряду с этим, у некоторых онкопластических операций, как у центральной сегментэктомии по Гризотти, имеются очень узкие показания, и они могут применяться лишь при определенной локализации опухоли (центральная зона).

Разработанная нами двухуровневая классификация онкопластических операций разделяет все извест-

ные онкопластические операции на две категории, базирующиеся на двух основных принципах: закрытие дефекта путем дермоглангулярной мобилизации собственных тканей молочной железы или путем перемещения соседних или дистантных лоскутов. Выбор операции на предоперационном этапе зависит от соотношения объема резецируемой ткани и объема молочных желез, а также от уровня владения хирургическими навыками оперирующим онкологом.

ЛИТЕРАТУРА

- Dowden R.V., Yetman R.J. Mastectomy with immediate breast reconstruction: issues and answers. *Cleve Clin J Med* 1992;59(5): 499–503.
- Нечушкин М.Д., Петровский А.Б. Рак молочной железы: факторы прогноза. *Врач* 2003;(10):9–11.
- Franceschini G., Magno S., Fabbri C. et al. Conservative and radical oncoplastic approaches in the surgical treatment of breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008;12(6):387–96
- Halsted W.S. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907;46(1):1–19.
- Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233–41.
- Пак Д.Д., Усов Ф.Н. Результаты хирургического лечения больных с карциномой *in situ* молочной железы. *Сиб онкол журн* 2007;4(24):105–8.
- Asgiersson K.S., Rasheed T., McCulley S.J., Macmillan R.D. Oncological and cosmetic outcomes of oncoplastic breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(8):817–23.
- Rezai M., Nestle-Krämling C. Onkoplastische Operationstechniken bei der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms. *Gynäkologe* 1999;32:83–90.
- Audretsch W. Conservative treatment for breast cancer. Complications requiring for breast cancer. In: *Materials of IOPBS 3rd International Oncoplastic Breast Surgery Symposium*. W. Audretsch, Ch. Kolotas, M. Rezai et al. (eds.). Tokyo, 2010;1:391–2.
- Hoffmann J., Wallwiener D. Classifying breast cancer surgery: a novel, complexity-based system for oncological, oncoplastic and reconstructive procedures, and proof of principle by analysis of 1225 operations in 1166 patients. *BMC Cancer* 2009;9:108.
- Bostwick J.3rd, Paletta C., Hartampf C.R. Conservative treatment for breast cancer. Complications requiring reconstructive surgery. *Ann Surg* 1986;203(5):481–9.
- Audretsch W. Oncoplastic Surgery in Breast Conserving Therapy and Flap supported Operability. *Materials of the Sta Fe Symposium on Breast Surgery in 90th*. Sta Fe, 1993.
- Clough K.B., Lewis J.S., Couturaud B. et al. Oncoplastic techniques allow extensive resection for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg* 2003;237(1): 26–34.
- Grisotti A. Immediate reconstruction after partial mastectomy. *Operative Techniques Plast Reconstr Surg* 1994;1:1–12.
- Audretsch W., Kolotas Ch., Rezai M. et al. Tumor-specific immediate reconstruction (TSIR) in breast cancer patients. *Perspect Plast Surg* 1998;11:71–106.
- Audretsch W. Presentation: The oncoplastic approach to planning surgical treatment. 8th Nottingham International Breast Cancer Conference, Workshop 5, cosmesis after breast conserving surgery, Nottingham. UK, 2003.
- Boggio P., Gattoni M., Zanetta R., Leigheb G. Burow's triangle advancement flaps for excision of two closely approximated skin lesions. *Dermatol Surg* 1999;25(8):622–5.

18. Burow C.A. Verlorenegeganener Teile des Gesichts. Berscheisung einer neuen transplantations methode zum wedersatz. Nauck: Berlin, 1855.
19. Silverstein M.J. An argument against routine use of radiotherapy for ductal carcinoma in situ. *Oncology (Williston Park)* 2003;17(11):1511–33.
20. Wise R.J. A preliminary report on a method of planning the mammaplasty. *Plast Reconstr Surg* 1956;17(5): 357–75.
21. Clough K.B., Kaufman G.J., Nos C. et al. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1375–91.
22. Трапезников Н.П., Летягин В.П., Алиев Д.А. Лечение опухолей молочной железы. М.: Медицина, 1989. 176 с.
23. Cronin T.D., Upton J., McDonough J.M. Reconstruction of the breast after mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 1977;59(1): 1–14.
24. Дружков Б.К., Дружков О.Б., Малыгин Н.В. Оптимизация органосохраняющего лечения рака молочной железы. Тезисы доклада VIII Республиканской научно-практической конференции по актуальным вопросам диагностики и лечения злокачественных новообразований. Казань, 1995. С. 172–4.
25. Olivari N. The latissimus flap. *Br J Plast Surg* 1976;29(2):126–8.
26. Tansini I. Nuovo processo per l'amputazione della mammaella per cancer. *Reforma Medica* 1896;12:3.

Иммунологические особенности сецернирующих молочных желез

Г.Х. Ханафиев¹, С.А. Берзин²

¹МАУ «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург;

²кафедра онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия»
Минздрава России, Екатеринбург

Контакты: Гелюс Харисович Ханафиев hanafievgh@mail.ru

Из 122 (100 %) женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез в 42,6 % случаев в анамнезе отмечался мастит, в 25,4 % — послеродовой лактостаз. Исследование иммунного статуса у этих женщин показало, что для сецернирующих молочных желез более характерна дифференцировка по признакам пролиферации и аутоиммунизации (снижение уровня иммуноглобулинов классов М и G, субпопуляций Т-хелперов (CD4) и Т-супрессоров (CD8), иммунодефицит по Т-клеточному и фагоцитарному звеньям), хронического воспалительного процесса (высокое содержание иммуноглобулинов класса А, увеличение субпопуляции CD8, клеток с маркером апоптоза (CD95)). Повышение иммуноглобулинов класса G вне панели свидетельствует о развитии иммунного ответа на бактериологический или вирусный антиген. Умеренная недостаточность фагоцитарного звена, повышение содержания интерлейкинов, уменьшение субпопуляции Т-лимфоцитов (CD3), снижение соотношения CD4/CD8 свидетельствует о воспалительном процессе.

Ключевые слова: сецернирующая молочная железа, иммунный ответ на бактериологический антиген, лактостаз, галактофорит, пролиферация

Immunological features of secernating breasts

G.Kh. Khanafiev¹, S.A. Berzin²

¹City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg;

²Department of Oncology and Medical Radiology, Ural State Medical Academy,
Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg

From 122 (100 %) of women with aseptic discharge from breast milk glands in 42.6 % of the cases in history was celebrated mastitis, in 25.4 % — postpartum lactostasis. Study of the immune status of these women have found that for secernire of mammary glands is more characteristic of differentiation on the grounds of proliferation and autoimmunization (reduction of immunoglobulin classes M and G, decrease subset of T-helper (CD4) and T-suppressor (CD8) cells, immune deficiency according to the T-cell and phagocytare links), as well as on the grounds of chronic inflammatory process (a high content of Ig class A, increase subset of CD8 cells with marker of apoptosis (CD95)). Increasing of immunoglobulin class G-outside of the panel evidences of the development of the immune answer to the bacteriological or viral antigen. Moderate deficiency of phagocyte, increase of interleukin decrease subpopulations CD3, the reduction ratio of CD4/CD8 testifies to inflammatory process.

Key words: secernire the mammary gland, the immune response to the bacteriological antigen, lactostasis, galactoforit, proliferation

Введение

Около 30 % всех белков женского молока составляют белки, которые не являются питательными. Они выполняют совсем другие функции — формируют защитные механизмы. Прежде всего, к таким белкам относится лактоферрин, который связывает железо. Существуют специальные противoinфекционные белки — это секреторный иммуноглобулин и лизоцим. К белковым молекулам следует отнести и другие иммуноглобулины — антитела многих распространенных инфекций. Если в организм матери попадает инфекция, в грудном молоке вскоре появляются специальные антитела [1].

За последние 15 лет получены данные о том, что опухоли молочной железы развиваются на фоне

выраженных нарушений иммунной системы, возникающих уже при предопухолевых заболеваниях. Иммуносупрессия усугубляется лечебным воздействием (операцией, облучением, химиотерапией, гормонотерапией). Данные о благоприятном течении заболевания при сохраненном иммунитете диктуют необходимость дальнейшего изучения иммунной системы и разработки на этой основе более эффективных схем комплексной профилактики осложнений.

Общеизвестным является тот факт, что хирургическое вмешательство, как и любая агрессия (анестезия, кровопотеря и т.д.), приводит к подавлению основных механизмов клеточного и гуморального звена иммунитета, фагоцитоза, что способствует развитию послеоперационных осложнений. Исследование параметров

иммунной системы не всегда может выявить эти изменения. Поэтому при наличии в организме хронического инфекционно-воспалительного процесса можно назначать больному иммуномодулирующие препараты даже в том случае, если иммунодиагностическое исследование не выявило существенных отклонений [2].

Есть сообщения о возможном рассмотрении мастопатии как аутоиммунного процесса с выраженными изменениями реактивного характера со стороны макрофагов, тучных клеток, лимфоцитов и гистиоцитов [3] — синдром Шелли—Херли (Shelley—Hurley). Грудные железы гипертрофированы, отмечается генерализованная экзантема. В крови обнаружены антитела к тканям грудной железы, увеличено содержание гамма-глобулинов.

Многочисленные работы по определению биологических маркеров и иммунного статуса направлены в основном на раннюю диагностику рака молочной железы [4]. Но уже получены данные об изменениях в иммунном и интерфероновом статусах у больных с мастопатией. Выявлено, что при фиброзно-кистозной болезни молочной железы снижены показатели субпопуляций Т-клеточного звена иммунитета, наблюдаются высокие титры интерферона (ИФН) в сыворотке крови на фоне снижения альфа- и гамма-ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов, что может свидетельствовать о нарушениях иммунного ответа при данном заболевании [5].

Значение нарушений иммунитета (особенно на уровне местного иммунитета) у больных с патологией молочной железы изучено недостаточно.

Для определения механизма патологического аутоиммунного ответа ткани молочной железы мы исследовали некоторые факторы, влияющие на развитие перидуктальной лимфоидной инфильтрации и интрадуктальной пролиферации.

Наша целевая направленность на профилактические мероприятия рака молочной железы диктует необходимость дальнейшего изучения иммунной системы у пациентов с патологическими выделениями из сосков молочных желез. Полученные данные можно использовать для определения тактики ведения и этиопатогенетического лечения этой категории больных.

Как известно, предпосылками для развития аутоиммунных реакций в молочной железе являются:

- бактериальные инвазии, которые выявляются среди всего контингента пациентов с патологическими выделениями;
- перенесенные в прошлом асептические лактационные и нелактационные маститы;
- лактостаз;
- травма молочной железы;
- дисгормональные состояния.

Используя данные разработанной нами анкеты, мы получили ожидаемый результат: из 122 (100 %) пациенток с серозными выделениями из сосков молочных желез в 42,6 % случаев в анамнезе отмечался мастит, в 25,4 % — послеродовый лактостаз.

В контрольную группу были включены также 122 (100 %) женщины, перенесшие в анамнезе аналогичные варианты повреждений, но не имеющие признаков выделений из сосков молочных желез. Количественная выборка в контрольной группе взята парно, по количеству женщин с симптомом сецернции при соответствующих вариантах повреждения.

Как видно из табл. 1, наибольшая встречаемость лактационного мастита и лактостаза была среди сецернирующих женщин репродуктивного возраста. В своей группе она составила 23,8 %. Для женщин старшего возраста чаще были указания в анамнезе на лактостаз и нелактационный мастит — 26,2 %. Серозные выде-

Таблица 1. Варианты повреждения протоков у различных категорий женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез ($n = 122$)

Причины повреждения протоков	Нерожавшие женщины 35–55 лет, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 35–45 лет, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 46–60 лет, n (%)	Женщины, перенесшие аборт в течение года до начала исследования, n (%)	Контрольная группа, n (%)
Лактационный мастит	0	15 (12,3)	5 (4,1)	1 (0,8)	21 (17,2)
Нелактационный мастит	5 (4,1)	6 (4,9)	17 (13,9)	3 (2,5)	31 (25,4)
Лактостаз	0	14 (11,5)	15 (12,3)	2 (1,6)	31 (25,4)
Стимуляция лактации	0	8 (6,6)	4 (3,3)	3 (2,5)	15 (12,3)
Травма	7 (5,7)	9 (7,4)	2 (1,6)	6 (4,9)	24 (19,7)
Всего	12 (9,8)	52 (42,7)	43 (35,2)	15 (12,3)	122 (100)

Таблица 2. Показатели гуморального и клеточного иммунитета в разных группах больных

Показатели иммунитета	Секретирующие молочные железы	Кистозная болезнь молочных желез	Диффузная форма мастопатии	Референсные значения
CD3	59 ± 8	62 ± 9	57 ± 9	61–85
CD4	30 ± 6	31 ± 4	32 ± 3	35–55
CD8	15 ± 6	30 ± 8	17 ± 4	19–35
В-лимфоциты (CD19)	16 ± 4	12 ± 5	8 ± 9	7–17
CD4/CD8	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,8–2,2
Иммуноглобулины класса А, г/л	1,8 ± 1	1,7 ± 0,5	1,7 ± 2	0,85–5,00
Иммуноглобулины класса М, г/л	0,7 ± 0,5	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,3	0,7–3,7
Иммуноглобулины класса G, г/л	9,2 ± 1,5	9,0 ± 1,6	8,9 ± 2,5	9,0–20,0
Альфа-ИФН, Ед/мл	68 ± 34	65 ± 25	60 ± 21	64–256
Гамма-ИФН, Ед/мл	16 ± 28	17 ± 35	15 ± 35	16–64
Интерлейкин-4, пкг/мл	201 ± 89	180 ± 36	195 ± 45	201,7 ± 96,74
Интерлейкин-6, пкг/мл	4,1 ± 1,5	3,6 ± 1,1	3,9 ± 1,2	≤ 5,9
NK-лимфоциты (CD16)	15 ± 6	11 ± 9	14 ± 5	9–21

ления из сосков у пациенток, перенесших аборт в течение года до начала исследования, были связаны со всеми видами возможного повреждения в практически одинаковых количествах и составили от 0,8 до 4,9 %. Нерожавшие женщины имели повреждения, не связанные с выработкой молока, поэтому у них в анамнезе были травмы и нелактационный мастит – 4,1 и 5,7 % соответственно.

В связи с вышеизложенным нами предпринято исследование иммунного статуса у группы из 50 женщин, из них иммунологическая программа исследования проводилась у 17 пациенток с диффузной формой мастопатии, у 18 – с секретирующими молочными железами и у 15 – с кистозной болезнью молочных желез.

Данная методика проводилась с использованием моноклональных антител и проточного цитофлуориметра фирмы Becton Dickinson (США). Определение концентрации иммуноглобулинов классов А, G и М проводили методом радикальной иммунодиффузии по Манчини. Значимость функционирования системы ИФН определяли, исследуя основные показатели статуса ИФН в пробах периферической крови. Согласно поставленной методике, выделяются следующие критерии определения состояния показателей иммунного статуса в зависимости от патологического процесса:

1) воспалительный процесс характеризуется следующими панелями: высокое содержание иммуноглобулинов класса А, увеличение субпопуляции Т-супрес-

соров (CD8), естественных киллерных клеток (NK-клеток), клеток с маркером апоптоза (CD95), повышенная концентрация лизоцима, циркулирующие иммунные комплексы, иммуноглобулины класса G, которые свидетельствуют о развитии иммунного ответа на бактериологический или вирусный антиген. Умеренная недостаточность фагоцитарного звена, повышение содержания интерлейкинов свидетельствуют о воспалительном процессе. Общее снижение показателей иммуноглобулинов, соотношения Т-хелперов (CD)/CD8, супрессия Т-клеточного звена (уменьшение субпопуляции Т-лимфоцитов (CD3));

2) для пролиферативного процесса характерны следующие показатели: снижение иммуноглобулинов классов G и М, субпопуляций CD4 и CD8, иммунодефицит по Т-клеточному и фагоцитарному звеньям.

По результатам иммунологического исследования пациентки были разделены на 3 группы (табл. 2).

В ходе исследования оказалось, что некоторые иммунологические показатели пролиферативного процесса схожи с показателями аутоиммунного процесса.

С учетом вышеизложенного в основу исследования были взяты следующие критерии: CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, иммуноглобулины классов А, G и М, альфа-ИФН и гамма-ИФН, интерлейкин-4, интерлейкин-6.

Как видно из табл. 2, диффузная форма мастопатии характеризовалась снижением относительного уровня CD3 и CD4, повышением уровня CD19, концентрации иммуноглобулинов классов А, G и М и увеличением количества CD16.

Для кистозной болезни молочных желез было характерно снижение относительного уровня вышеупомянутой субпопуляции лимфоцитов (CD3, CD4), но в менее выраженной степени по сравнению с диффузной формой заболевания, повышение уровня CD19, иммуноглобулинов классов А, G и М.

Уровень альфа-ИФН при мастопатии был ниже нормы. Наблюдалось также снижение продукции гамма-ИФН в других группах сравнения. При сравнении групп между собой отмечалась некоторая тенденция к повышению уровня продукции альфа-ИФН при секреторной и кистозной болезни.

Обсуждение

При синдроме сецернции и диффузной форме мастопатии отмечается изменение показателей иммунитета, выражающееся в относительном снижении содержания CD3 и CD4, при этом формы заболевания не характеризуются большим угнетением Т-клеточного звена иммунитета. Для мастопатии и сецернирующих молочных желез характерно повышение количества NK-клеток, что свидетельствует о противоопухолевой резистентности организма у данной категории больных. При мастопатии наблюдается тенденция к повышению уровня иммуноглобулинов классов А, G и М по сравнению с контрольной группой здоровых женщин. Для сецернирующих молочных желез более характерна дифференцировка по признакам пролиферации и аутоиммунизации (снижение уровня иммуноглобулинов классов G и М, субпопуляции CD4 и CD8, иммунодефицит по Т-клеточному и фагоцитарному звеньям), хронического воспалительного процесса (высокое содержание иммуноглобулинов класса А, увеличение субпопуляции CD8, клеток с CD95). Повышение уровня иммуноглобулинов класса G вне панели свидетельствует о развитии иммунного ответа на бактериологический или вирусный антиген. Умеренная недостаточность фагоцитарного звена, повышение содержания интерлейкинов, уменьшение субпопуляции CD3, снижение соотношения CD4/CD8 свидетельствуют о воспалительном процессе.

При фиброзно-кистозной мастопатии отмечается дисбаланс интерфероновой системы, проявляющийся повышением уровня сывороточного ИФН и угнетением альфа- и гамма-ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов, что свидетельствует о ИФН-дефицитном состоянии у данных больных.

Иммунный конфликт развивается при взаимодействии аллергена с иммунной системой организма, так как все аллергические вещества являются чужеродными для организма, в который они попадают. К каждому конкретному аллергену вырабатываются свои специфические антитела, к которым организм приобретает повышенную чувствительность (становится сенситивизированным). Повторный контакт с аллергеном при-

водит к связыванию специфических антител со своими аллергенами. Эта реакция направлена на то, чтобы защитить организм от внедрения чужеродных белков. Но результат этой защиты нередко является катастрофичным: комплекс, образованный аллергеном и соответствующим ему антителом, вызывает реакцию повреждения и разрушения особых клеток (их называют тучными, или мастоцитами), из которых и выбрасываются различные воспалительные медиаторы, запускающие все патологические механизмы. Но в процессе взаимодействия аллергена с иммунной системой образуются антитела, как защищающие организм, так и наносящие ему вред. Основными являются иммуноглобулины классов Е и G. Иммуноглобулины класса G называются блокирующими, так как, связывая аллергены, они защищают организм от их патологического действия. Существует несколько разновидностей (подклассов) иммуноглобулинов класса G, однако детально и достоверно роль каждого из них в патогенезе изучена недостаточно. Иммуноглобулины класса Е носят название реагинов. Именно они, связываясь с соответствующими аллергенами (антигенами) и образуя комплекс антиген—антитело, вызывают повреждение тучных клеток и выброс медиаторов аллергического воспаления. Процесс образования антител является достаточно сложным. Он определяется согласованным взаимодействием целого ряда специализированных клеток: лимфоцитов различных типов, макрофагов и т.д., локализующихся в различных органах и тканях. Существует и неиммунологический путь высвобождения воспалительных медиаторов, без участия иммунологических механизмов и образования антител [6].

Выводы

1. У пациенток с серозными выделениями из сосков молочной железы в 42,6 % случаев в анамнезе отмечался мастит, в 25,4 % — послеродовый лактозаст.
2. Антигены и антитела, специфичные к тканям молочной железы, не выявлены, а полученные данные не отражают истинную картину иммунного конфликта, происходящего в строме молочной железы.
3. Изменения в иммунном и интерфероновом статусах у больных с мастопатией не отличаются от таковых при сецернции молочной железы.
4. Выявлено снижение показателей субпопуляций Т-клеточного звена иммунитета, наблюдаются высокие титры ИФН в сыворотке крови на фоне снижения альфа- и гамма-ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов, что может свидетельствовать о нарушениях иммунного ответа при синдроме сецернирующих молочных желез.
5. Назначение иммуностимулирующей и иммунокорректирующей терапии может ухудшить состояние молочных желез в силу усиления иммунного конфликта в тканях последних.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей. Его значение и поддержка. СПб.: Фолиант, 1998. 272 с.
2. Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей. М., 2001. С. 6–13.
3. Стариков В.И. Фиброзно-кистозная мастопатия. Междунар мед журн 2002;(1–2): 144–8.
4. Давыдов М.И., Летягин В.П. Клиническая маммология. Практическое руководство. М., 2010. С. 57–67.
5. Наумкина Н.Г. Новые подходы к диагностике и лечению фиброзно-кистозной болезни молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
6. Солопов В.Н. Астма. Истинная причина болезни. М.: Крон-Пресс, 2006.

Высокая частота мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *BLM* у больных раком яичников в российской популяции

Е.И. Батенева^{1,2}, М.Г. Филиппова¹, А.С. Тюляндина¹, А.А. Мещеряков¹, К.И. Жордания¹, А.Н. Грицай¹,
В.В. Кадочникова², Д.Д. Абрамов², А.А. Рагимов³, Д.Ю. Трофимов², Л.Н. Любченко¹

¹ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва;

²ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва;

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

Контакты: Елена Ильинична Батенева elena.bateneva@gmail.com

Введение. Ранняя диагностика рака яичников (РЯ) представляет собой важную проблему современной онкогинекологии в связи со значительной частотой выявления опухолей на поздних стадиях. Интенсивный скрининг показан пациенткам из группы высокого риска, в которую входят носители мутаций в генах предрасположенности к РЯ.

Материалы и методы. Исследованы неотобранная группа больных РЯ ($n = 202$) и контрольные группы: здоровые женщины-доноры первичной кроводачи ($n = 591$) и смешанная по полу группа доноров ($n = 1197$, из них 591 женщина и 606 мужчин). В исследовании приняли участие больные РЯ и здоровые женщины и мужчины, идентифицирующие себя как русские и постоянно проживающие на территории РФ. Сбор материала (цельной периферической крови) был проведен на базе клинических подразделений ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» и в отделении трансфузиологии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» в 2012–2013 гг. У всех участников было получено информированное согласие на проведение исследования. Экстракцию ДНК проводили с помощью набора реагентов Проба-ГС-Генетика. Генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с анализом кривых плавления с использованием набора ОнкоГенетика (мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*) и оригинальных олигонуклеотидов (мутации в генах *CHEK2*, *NBN*, *BLM*). Генотипированы 13 популяционно-специфических мутаций: 7 в гене *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAG, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA), 1 в гене *BRCA2* (6174delT), 3 в гене *CHEK2* (1100delC, IVS2+IG>A, 470T>C), 1 в гене *NBN* (657delACAAA), 1 в гене *BLM* (1642C>T). Полимеразную цепную реакцию проводили с использованием детектирующего амплификатора ДТрайм.

Результаты и обсуждение. Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* были обнаружены у 46 (22,8 %) больных РЯ, преобладала (58,7 %) мутация 5382insC в гене *BRCA1*. У 32,6 % пациенток РЯ был диагностирован в возрасте 51 года и старше. Частота средненетрантных мутаций (1100delC и IVS2+IG>A в гене *CHEK2*, 657del5 в гене *NBN*, 1642C>T в гене *BLM*) составила 0,5–1,0 % в группе больных РЯ и 0–0,3 % в контрольной группе здоровых женщин. У большинства этих пациенток (5/6) РЯ был диагностирован в возрасте до 50 лет. Мутация 470T>C в гене *CHEK2* чаще встречалась в контрольной группе (6,6 %), чем в группе больных РЯ (5,0 %). Впервые в РФ показана высокая частота мутации IVS2+IG>A в гене *CHEK2* в неотобранной группе больных РЯ: отношение шансов составило 11,9 (95 % доверительный интервал 9,5–14,3; $p = 0,056$). Сделан предварительный вывод о ее важной роли в развитии РЯ в российской популяции, наши результаты должны быть верифицированы в последующих исследованиях. Для мутаций 1100delC, IVS2+IG>A и 470T>C в гене *CHEK2*, 657del5 в гене *NBN*, 1642C>T в гене *BLM* различия частоты в группе больных РЯ с контрольной группой не были достоверны, что, предположительно, связано с низкой популяционной встречаемостью этих генетических маркеров; а в случае с мутацией 470T>C в гене *CHEK2* — с ее невысокой пенетрантностью. Учитывая доказанную в многочисленных исследованиях клиническую значимость всех изученных средненетрантных мутаций и подтвержденную нами их распространенность в российской популяции, их включение в диагностическую панель для выявления наследственной предрасположенности к РЯ является обоснованным. Ассоциированные риски выше для редких мутаций, приводящих к образованию укороченных нефункциональных белков: 1100delC и IVS2+IG>A в гене *CHEK2*, 657del5 в гене *NBN* и 1642C>T в гене *BLM*. Пенетрантность мутации 470T>C в гене *CHEK2* ниже, необходимо принимать во внимание этот факт при проведении медико-генетического консультирования.

Заключение. Суммарная частота мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *BLM* у больных РЯ составила 30,7 %, что обуславливает целесообразность проведения молекулярно-генетического скрининга в этой категории больных.

Ключевые слова: рак яичников, наследственная предрасположенность, мутация, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *BLM*, полимеразная цепная реакция, молекулярно-генетическая диагностика, эффект основателя, российская популяция

High rate of mutations in the *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, and *BLM* genes in Russian ovarian cancer patients

Ye.I. Bateneva^{1,2}, M.G. Filippova¹, A.S. Tyulyandina¹, A.A. Meshcheryakov¹, K.I. Zhordania¹, A.N. Gritsai¹,
V.V. Kadochnikova², D.D. Abramov², A.A. Ragimov³, D. Yu. Trofimov², L.N. Lyubchenko¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow;

²"DNA-Technology Research-and-Production", LLC, Moscow;

³Acad. B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow

Background. The early diagnosis of ovarian cancer (OC) is an important problem in modern gynecological oncology due to significant detection rates for late-stage tumors. Intensive screening of patients from high-risk groups that include OC predisposition gene mutation carriers is indicated.

Subjects and methods. An unselected group of 202 patients with OC and two control groups of blood donors: 591 healthy females; 1197 persons (including 591 females, 606 males) were examined. Patients and healthy individuals who identified themselves as ethnic Russians and residents of the Russian Federation participated in the study. Whole peripheral blood samples were collected at the Clinical Subdivisions of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center and at the Department of Transfusiology of the Acad. B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery in 2012–2013. Informed consent was obtained from all the participants. DNA was extracted using a Prep-GS-Genetics reagent kit. Real-time polymerase chain reaction genotyping assay was carried out by melting-curve analysis employing an BRCA SNP genotyping kit (BRCA1 and BRCA2 gene mutations) and original oligonucleotides (CHEK2, NBN, and BLM gene mutations). Thirteen population-specific mutations, including 7 (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAA, 3875delGTCT, 300T>G, and 2080delA) in the BRCA1 gene, 1 (6174delT) in the BRCA2 gene, 3 (1100delC, IVS2+IG>A, and 470T>C) in the CHEK2 gene, 1 (657delACAAA) in the NBN gene, and 1 (1642C>T) in the BLM gene, were genotyped. Polymerase chain reaction was performed using a DTprime real-time detection thermal cycler.

Results and discussion. BRCA1 and BRCA2 gene mutations were detected in 46 (22.8 %) patients with OC; the prevailing mutation in the BRCA1 gene was 5382insC (58.7 %). OC was diagnosed in 32.6 % of the patients aged 51 years or older. The rate of moderate-penetrance mutations (1100delC and IVS2+IG>A in the CHEK2 gene, 657del5 in the NBN gene, and 1642C>T in the BLM gene) was 0.5–1.0 % in the group of OC patients and 0–0.3 % in the control group of healthy women. The majority of these patients (5/6) were diagnosed with OC at age less than 50 years. The CHEK2 mutation, 470T>C, was more frequently encountered in the control group (6.6 %) than in the OC patient group (5.0 %). High rate of the CHEK2 mutation, IVS2+IG>A, was first shown for OC patients in the Russian Federation, the odds ratio was 11.9 (95 % confidence interval, 9.5–14.3; $p = 0.056$). It was preliminarily concluded that it played an important role in the development of OC in the Russian population; our findings should be verified in further investigations. The difference in the rate of mutations, such as 1100delC, IVS2+IG>A and 470T>C in the CHEK2 gene, 657del5 in the NBN gene, 1642C>T in the BLM gene, were insignificant in the patient and control groups, which may be related to the low population rate of these genetic markers and, in case of the CHEK2 mutation, 470T>C, may be linked to its low penetrance. By taking into account the fact that numerous studies have proven the clinical significance of all examined moderate-penetrance mutations whose prevalence in the Russian population has been confirmed by the authors of this paper, the inclusion of the mutations in a diagnostic panel to detect hereditary predisposition to OC is substantiated. The associated risks are higher for the rare mutations leading to the formation of truncated nonfunctional proteins, which are 1100delC and IVS2+IG>A in the CHEK2 gene, 657del5 in the NBN gene, and 1642C>T in the BLM gene. The penetrance of the CHEK2 mutation, 470T>C, is lower, which should be kept in mind during medical genetic counselling.

Conclusion. The total rate of mutations in the BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, and BLM genes in patients with OC was 30.7 %, which determines the expediency of molecular genetic screening in this category of patients.

Key words: ovarian cancer, hereditary predisposition, mutation, BRCA1, BRCA2, CHEK, NBN, BLM, polymerase chain reaction, molecular genetic diagnosis, founder effect, Russian population

Введение

В 2012 г. в РФ зарегистрировано 12935 новых больных раком яичников (РЯ), высока смертность: в 2012 г. от РЯ умерло 7789 женщин. При этом в возрастной группе 40–49 лет РЯ занимает 3-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований (9 %) [1]. Причинами высокой смертности от РЯ являются бессимптомное клиническое течение и несовершенство существующих методов диагностики: большинство опухолей (62,7 %) выявляются на III–IV стадиях [2]. Таким образом, ранняя диагностика РЯ представляет собой важную проблему современной онкогинекологии. Применяющиеся сегодня методы диагностики (определение маркера СА-125, ультразвуковая компьютерная томография органов малого таза) не обеспечивают значительного снижения частоты выявления опухолей на поздних стадиях [3]. Интенсивный скрининг показан пациенткам из группы высокого риска, в которую входят носители мутаций в генах предрасположенности к РЯ. Традиционные методы ранней диагностики не снижают смертность от РЯ среди носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. В мировой практике применяется двусторонняя сальпингоооариэктомия, снижающая риск развития РЯ, рака фаллопиевых труб, первичного перитонеального рака и рака молочной

железы (ПМЖ). Она особенно показана носительницам мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* по окончании репродуктивного периода (оптимальный возраст — 35–40 лет) [4, 5]. В РФ законодательная база проведения таких операций на сегодняшний день, к сожалению, отсутствует.

Генетическая предрасположенность является существенным фактором риска развития РЯ, наследственные формы данного заболевания характеризуются генотипической и фенотипической гетерогенностью. В 10–17 % случаев РЯ наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой (неполной) пенетрантностью и более ранним (по сравнению со спорадическими формами) возрастом манифестации [6–8]. Основная доля (90–95 %) наследственных форм РЯ обусловлена мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* (аутосомно-доминантный синдром наследственного ПМЖ и РЯ) [7]. Средние кумулятивные риски в отношении развития РЯ для носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* к возрасту 70 лет составляют 39–40 % [9] и 11–18 % [10] соответственно. Небольшой в процентном соотношении, но важный вклад в наследственную предрасположенность к РЯ вносят редкие аутосомно-доминантные синдромы (в первую очередь синдром Линча), они должны непременно быть учтены при проведении диф-

ференциальной диагностики [6, 7]. Гетерозиготные мутации в гене *CHEK2* (синдром Ли–Фраумени-2) повышают риск развития РМЖ, рака предстательной железы, ободочной и прямой кишки в 1,4–4,0 раза [11]. РМЖ и РЯ также могут быть ассоциированы с редкими аутосомно-рецессивными синдромами, обусловленными гомозиготными мутациями в генах, вовлеченных (как и *BRCA1/2*) в репарацию ДНК: *NBN*, *BLM*, *ATM*, *PALB2*, *BRIP1*, *RAD50*. Причем частота злокачественных новообразований повышена не только у больных, но и у носителей гетерозиготных мутаций в этих генах, их относят к группе среднепенетрантных маркеров предрасположенности к РМЖ и РЯ, отношение шансов (OR) находится в интервале 2,0–4,0 [12].

Генетическая гетерогенность РЯ с превалированием мутаций в генах *BRCA1/2* наглядно продемонстрирована с помощью секвенирования нового поколения (массивного параллельного секвенирования) [13, 14]. Так, в работе T. Walsh et al. (выполнено массивное параллельное секвенирование 21 гена у 360 больных РЯ, перитонеальным раком, раком фаллопиевых труб) герминальные мутации в генах-онкосупрессорах, связанные с потерей функции белка, были обнаружены у 24 % пациенток (18 % – в генах *BRCA1* и *BRCA2* и 6 % – в других генах, вовлеченных в репарацию ДНК). Более 30 % носителей не отмечали семейной истории РМЖ или РЯ, более 35 % относились к возрастной группе 60 лет и старше: был сделан вывод о целесообразности масштабного генетического тестирования больных из этой категории независимо от семейного анамнеза и возраста манифестации [13].

В настоящее время секвенирование – достаточно дорогой метод для внедрения в рутинную клиническую практику. В популяционной генетике описан эффект основателя (founder effect) – преобладание нескольких мутаций, специфичных для определенной этнической группы или географического региона. Этот эффект находит отражение в спектре мутаций в генах наследственной предрасположенности к РМЖ и РЯ (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *BLM* и др.) во многих популяциях, в том числе и в российской [11, 15–18]. Существование эффекта основателя позволяет выявить большинство носителей мутаций в РМЖ/РЯ-ассоциированных генах с использованием ограниченной диагностической панели популяционно-специфических молекулярно-генетических маркеров.

В задачи нашего исследования входило определение частоты мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN* и *BLM* в неотобранной группе больных РЯ, оценка ассоциированных рисков и целесообразности генетического скрининга с уточнением состава диагностической панели в этой группе. Для анализа были отобраны распространенные в российской и этнически близких к ней популяциях мутации с доказанной клинической значимостью [11, 15–21].

Материалы и методы

Исследованы неотобранная группа больных РЯ ($n = 202$) и контрольная группа здоровых женщин-доноров первичной кроводачи ($n = 591$). Дополнительно в некоторых случаях была обследована смешанная по полу группа доноров первичной кроводачи: 1197 человек, из них 591 женщина и 606 мужчин. При формировании группы больных критерием включения в исследование служил подтвержденный гистологически диагноз РЯ. В исследовании приняли участие больные РЯ, здоровые женщины и мужчины, идентифицирующие себя как русские и постоянно проживающие на территории РФ.

Сбор материала (цельной периферической крови) был проведен на базе клинических подразделений ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (больные РЯ) и в отделении трансфузиологии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (доноры первичной кроводачи) в 2012–2013 гг. Перед взятием материала у всех участников было получено информированное согласие на проведение исследования.

Экстракцию ДНК из 100 мкл цельной периферической крови проводили с помощью набора реагентов Проба-ГС-Генетика согласно инструкции производителя.

Генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с анализом кривых плавления с использованием набора Онко-Генетика (мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*) и оригинальных олигонуклеотидов (мутации в генах *CHEK2*, *NBN*, *BLM*). Работа тест-систем основана на модифицированном методе «примыкающих проб» (kissing probes) [22]. Генотипированы 13 мутаций: 7 в гене *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA), 1 в гене *BRCA2* (6174delT), 3 в гене *CHEK2* (1100delC, IVS2+1G>A, 470T>C), 1 в гене *NBN* (657delACAAA), 1 в гене *BLM* (1642C>T). Полимеразную цепную реакцию проводили с использованием детектирующего амплификатора ДТпрайм.

Для сравнения частоты аллелей в группе больных РЯ и контрольных группах применяли анализ таблиц сопряженности с использованием двустороннего точного критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

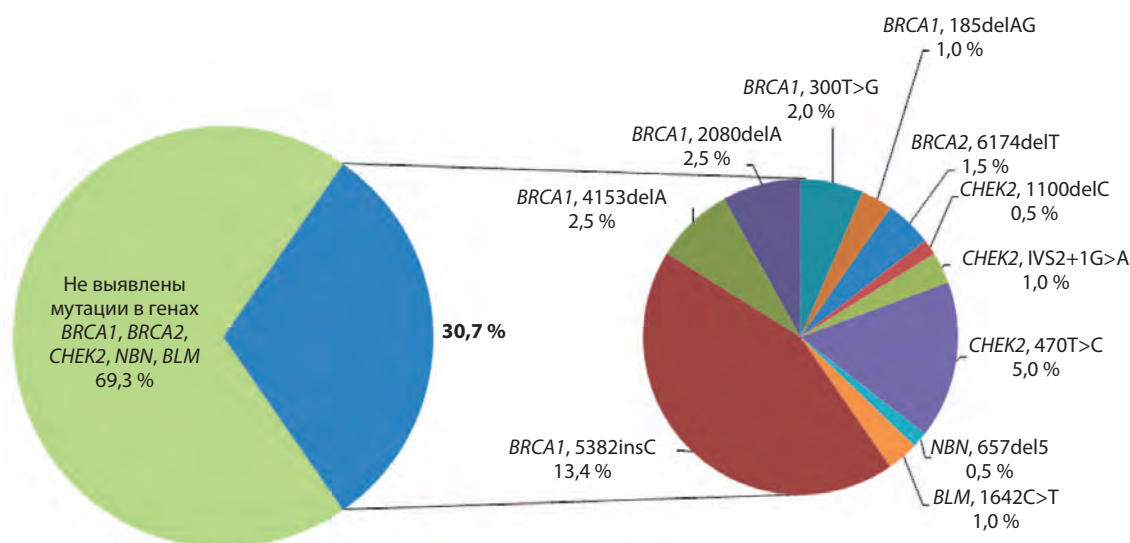
В ходе исследования получены комплексные данные о частотах мутаций в генах *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA), *BRCA2* (6174delT), *CHEK2* (1100delC, IVS2+1G>A, 470T>C), *NBN* (657del5), *BLM* (1642C>T) в неотобранной группе больных РЯ и группе здоровых женщин в российской популяции (табл. 1, рисунок).

Определены наиболее значимые молекулярно-генетические маркеры в нашем исследовании: 5382insC

Таблица 1. Частота мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *BLM* в неотобранной группе больных РЯ и контрольной группе

Ген	Наименование (номенклатура VIC)	Больные РЯ (n = 202)		Контрольная группа (n = 591)	
		Число носителей	Частота в выборке (%)	Число носителей	Частота в выборке (%)
<i>BRCA1</i>	5382insC	27	13,4*	1	0,2
<i>BRCA1</i>	4153delA	5	2,5*	0	0
<i>BRCA1</i>	300T>G	4	2,0*	0	0
<i>BRCA1</i>	2080delA	5	2,5*	0	0
<i>BRCA1</i>	185delAG	2	1,0	0	0
<i>BRCA1</i>	3819delGTAAA	0	0	0	0
<i>BRCA1</i>	3875delGTCT	0	0	0	0
<i>BRCA2</i>	6174delT	3	1,5*	0	0
Всего		46	22,8	1	0,2
<i>CHEK2</i>	1100delC	1	0,5	0	0
<i>CHEK2</i>	IVS2+1G>A	2	1,0	0	0
<i>NBN</i>	657del5	1	0,5	2	0,3
<i>BLM</i>	1642C>T	2	1,0	2	0,3
Всего		6	3,0	4	0,7
<i>CHEK2</i>	470T>C	10	5,0	39	6,6
Всего		62	30,7	44	7,4

Примечание. * — различия с контрольной группой достоверны ($p < 0,05$).



Спектр мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *BLM* в неотобранной группе больных РЯ

(*BRCA1*); 4153delA (*BRCA1*); 2080delA (*BRCA1*); 300T>G (*BRCA1*); 185delAG (*BRCA1*); 6174delT (*BRCA2*); IVS2+1G>A (*CHEK2*).

Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* были обнаружены у 46 (22,8 %) больных РЯ. В спектре обнаруженных

мутаций преобладала мутация 5382insC (*BRCA1*), ее доля составила 58,7 %. Другие мутации, включенные в диагностическую панель и детектированные у больных РЯ, также выявлены ранее в российских исследованиях [6, 21, 23–25].

Таблица 2. Распределение больных РЯ — носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* по возрасту манифестации заболевания

Возрастная группа	Больные РЯ, л (%)
До 40 лет включительно	9 (19,6)
41–50 лет	22 (47,8)
51 год и старше	15 (32,6)
Всего	46 (100)

Высокая частота мутаций (22,8 %) в генах *BRCA1* и *BRCA2* в неотобранной группе больных РЯ в сочетании с особенностями распределения больных РЯ по возрасту (у 32,6 % пациенток диагноз был поставлен в возрасте 51 года и старше, табл. 2) не дает оснований ограничивать генетическое тестирование какими-либо возрастными рамками.

Наши данные подтверждают целесообразность проведения генетического скрининга в целях обнаружения повторяющихся мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* всем больным РЯ [8, 13, 25].

Частота редких мутаций (1100delC и IVS2+1G>A в гене *CHEK2*, 657del5 в гене *NBN*, 1642C>T в гене *BLM*), относящихся к группе среднепенетрантных маркеров предрасположенности, составила 0,5–1,0 % в группе больных РЯ (суммарная — 3 %) и 0–0,3 % в контрольной группе здоровых женщин. Более распространенная мутация 470T>C в гене *CHEK2* чаще встречалась в контрольной группе (6,6 %), чем в группе больных РЯ (5,0 %) (см. табл. 1, рисунок). У большинства пациенток (5/6) РЯ был диагностирован в возрасте до 50 лет. Выявление характерных клиничко-морфологических признаков опухолей, ассоциированных с мутациями в генах *CHEK2*, *NBN* и *BLM*, представляет значительную сложность в связи с их низкой популяционной встречаемостью.

Впервые в РФ показана высокая частота мутации IVS2+1G>A в гене *CHEK2* в неотобранной группе больных РЯ. Как и мутация 1100delC, она приводит к образованию нефункционального белка и описана для популяций Польши, Белоруссии, Германии, OR 2,7–4,0 в отношении развития РМЖ [11]. В контрольной группе здоровых женщин не было обнаружено ни одного носителя мутаций 1100delC и IVS2+1G>A в гене *CHEK2*. При обследовании смешанной по полу группы доноров первичной кроводачи были идентифицированы 2 носителя мутации 1100delC и 1 носитель мутации IVS2+1G>A в гене *CHEK2*. Таким образом, популяционная частота оценена как 0,17 и 0,08 % соответственно. В сравнении с этой группой рассчитаны риски развития РЯ для мутаций 1100delC и IVS2+1G>A в гене *CHEK2* (табл. 3).

Таблица 3. Риски развития РЯ, ассоциированные с мутациями в генах *CHEK2*, *NBN*, *BLM*

Ген	Мутация	OR
<i>CHEK2</i>	1100delC	3,0 ($p = 0,374$)
<i>CHEK2</i>	IVS2+1G>A	11,9 ($p = 0,056$)
<i>CHEK2</i>	470T>C	0,7 ($p = 0,499$)
<i>NBN</i>	657del5	1,5 ($p = 1$)
<i>BLM</i>	1642C>T	2,9 ($p = 0,638$)

Для мутаций 1100delC, IVS2+1G>A и 470T>C в гене *CHEK2*, 657del5 в гене *NBN*, 1642C>T в гене *BLM* различия частоты в группе больных РЯ с контрольной группой не были достоверны, что, предположительно, связано с низкой популяционной встречаемостью этих генетических маркеров; а в случае мутации 470T>C в гене *CHEK2* — с ее невысокой пенетрантностью (мутация снижает функциональную активность белка *CHEK2*, для РМЖ OR 1,58 [20]). Ассоциации всех мутаций, включенных в нашу диагностическую панель, с развитием РМЖ подтверждены в исследованиях, проведенных в российской и этнически близких к ней популяциях; OR 1,4–4,0 [11, 16–18].

В табл. 3 суммирована информация о рисках развития РЯ, ассоциированных с носительством мутаций в генах *CHEK2*, *NBN*, *BLM*.

В нашем исследовании показаны парадоксально высокие риски для мутации IVS2+1G>A в гене *CHEK2*, что позволяет сделать предварительный вывод о ее важной роли в развитии РЯ в российской популяции; наши результаты должны быть верифицированы в последующих исследованиях, так как они не достигли статистической значимости ($p = 0,056$). Оценки рисков, определенные нами для остальных изученных мутаций (OR 1,5–3,0), статистически недостоверны, что, вероятно, связано с относительно небольшим размером исследованной группы больных РЯ, однако позволяют предположить, что эти мутации играют определенную роль в развитии РЯ в российской популяции. Вероятно, риски развития РЯ сопоставимы с рисками развития РМЖ и находятся в интервале 2,0–4,0 для редких мутаций, несколько ниже — для мутации 470T>C в гене *CHEK2* [11, 16–20]. Эта информация может быть использована для оценки риска развития РЯ при проведении медико-генетического консультирования.

Учитывая доказанную в многочисленных исследованиях клиническую значимость всех изученных среднепенетрантных мутаций и подтвержденную нами их распространенность в российской популяции, их включение в диагностическую панель для выявления наследственной предрасположенности к РЯ явля-

ется обоснованным. Ассоциированные риски выше для редких мутаций, приводящих к образованию укороченных нефункциональных белков: 1100delC и IVS2+1G>A в гене *CHEK2*, 657del5 в гене *NBN* и 1642C>T в гене *BLM*. Пенетрантность мутации 470T>C в гене *CHEK2* ниже, необходимо принимать во внимание этот факт при проведении медико-генетического консультирования.

Заключение

Суммарная частота 13 популяционно-специфических мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *BLM* в неотобранной группе больных РЯ составила 30,7 %.

Молекулярно-генетическая диагностика в целях выявления высокопенетрантных мутаций в генах

BRCA1 и *BRCA2*, ассоциированных с риском развития РМЖ и РЯ, внедрена в клиническую практику ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Учитывая популяционные особенности распределения мутаций в генах *CHEK2*, *NBN*, *BLM*, целесообразным является дополнение диагностической панели для первичного генетического скрининга больных РЯ на сегодняшнем этапе развития молекулярно-генетических технологий. В будущем, когда стоимость и время проведения секвенирования будут снижены до приемлемого уровня, полный анализ структуры всех генов, вовлеченных в репарацию ДНК и другие РМЖ/РЯ-ассоциированные пути, станет доступным и экономически оправданным для всех больных РЯ [13, 14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 250 с.
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).
3. Partridge E., Kreimer A.R., Greenlee R.T. et al.; PLCO Project Team. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2009;113(4):775–82.
4. Domchek S.M., Friebe T.M., Singer C.F. et al. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304(9):967–75.
5. Long K.C., Kauff N.D. Hereditary ovarian cancer: recent molecular insights and their impact on screening strategies. *Curr Opin Oncol* 2011;23(5):526–30.
6. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
7. Lalwani N., Prasad S.R., Vikram R. et al. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. *Radiographics* 2011;31(3):625–46.
8. Zhang S., Royer R., Li S. et al. Frequencies of *BRCA1* and *BRCA2* mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121(2):353–7.
9. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1329–33.
10. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117–30.
11. Cybulski C. Selected aspects of inherited susceptibility to prostate cancer and tumours of different site of origin. *Hered Cancer Clin Pract* 2007;5(3):164–79.
12. Apostolou P., Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int* 2013;2013:747318.
13. Walsh T., Casadei S., Lee M.K. et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(44):18032–7.
14. Cast ra L., Krieger S., Rousselin A. et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet* 2014;22(11):1305–13.
15. Ferla R., Cal V., Cascio S. et al. Founder mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes. *Ann Oncol* 2007;18 Suppl 6:vi93–8.
16. Prokofyeva D., Bogdanova N., Dubrowskaja N. et al. Nonsense mutation p.Q548X in *BLM*, the gene mutated in Bloom's syndrome, is associated with breast cancer in Slavic populations. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(2):533–9.
17. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Preobrazhenskaya E.V. et al. High prevalence and breast cancer predisposing role of the *BLM* c.1642 C > T (Q548X) mutation in Russia. *Int J Cancer* 2012;130(12):2867–73.
18. Steffen J., Nowakowska D., Niwińska A. et al. Germline mutations 657del5 of the *NBS1* gene contribute significantly to the incidence of breast cancer in Central Poland. *Int J Cancer* 2006;115(2):472–5.
19. Weischer M., Bojesen S.E., Ellervik C. et al. *CHEK2**1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol* 2008;26(4):542–8.
20. Han F.F., Guo C.L., Liu L.H. The effect of *CHEK2* variant I157T on cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis. *DNA Cell Biol* 2013;32(6):329–35.
21. Батенева Е.И., Мещеряков А.А., Любченко Л.Н. и др. Частота одиннадцати мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* в неотобранной выборке больных раком молочной железы россиянок. *Уральск мед журн* 2011;3(81):69–73.
22. Кофиади И.А., Ребриков Д.В. Методы детекции однонуклеотидных полиморфизмов: аллель-специфичная ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидной пробой. *Генетика* 2006;42(1):22–32.
23. Часовникова О.Б., Митрофанов Д.В., Демченко Д.О. и др. *BRCA1* и *BRCA2* мутации у больных раком молочной железы в сибирском регионе. *Сиб онкол журн* 2010;(5):32–5.
24. Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K. et al. Non-founder *BRCA1* mutations in Russian breast cancer patients. *Cancer Lett* 2010;298:258–63.
25. Suspitsin E.N., Sherina N.Y., Ponomareva D.N. et al. High frequency of *BRCA1*, but not *CHEK2* or *NBS1* (*NBN*), founder mutations in Russian ovarian cancer patients *Hered Cancer Clin Pract* 2009;25(7):5.

Ультразвуковая диагностика метастазов в подвздошных лимфатических узлах при раке шейки матки

Е.В. Барина, М.А. Чекалова, Е.К. Дворова
ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва

Контакты: Екатерина Владимировна Барина barinova.ekaterina.73@mail.ru

Группой амбулаторной ультразвуковой диагностики научно-консультативного отделения ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» изучены результаты обследования 93 пациенток с верифицированным диагнозом рак шейки матки (РШМ). Для уточнения распространенности опухолевого процесса комплексное ультразвуковое обследование было выполнено всем пациенткам с верифицированным РШМ при первичном обращении. Полученные нами данные были статистически обработаны. По нашим данным, ультразвуковая томография является высокоинформативным методом диагностики метастазов в забрюшинных лимфатических узлах (ЛУ), позволяет определить форму, размеры, структуру, локализацию и количество метастатически измененных ЛУ. В 24,7 % наблюдений при РШМ выявлены подвздошные ЛУ с реактивными изменениями. В 4,3 % наблюдений при наличии микрометастазов РШМ ультразвуковых признаков метастатического поражения подвздошных ЛУ не выявлено. Достоверно доказано, что с увеличением размеров опухоли возрастает количество метастатически измененных регионарных ЛУ. Определены пороговые значения параметров опухоли шейки матки, при которых с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью можно предположить наличие или отсутствие метастазов в подвздошных ЛУ. Достоверно доказано, что риск метастатического поражения ЛУ в 4,1 раза выше при одновременном превышении двух и более пороговых значений параметров опухоли шейки матки.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, рак шейки матки, подвздошные лимфатические узлы, метастазы, предоперационная диагностика, распространенность опухолевого процесса

Ultrasound diagnosis of iliac lymph node metastases in cancer of the cervix uteri

Ye. V. Barinova, M. A. Chekalova, Ye. K. Dvorova
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

The Outpatient Ultrasound Diagnosis Group, Research Consulting Department, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, studied the results of an examination in 93 patients with the verified diagnosis of cancer of the cervix uteri (CCU). To specify the extent of a tumor process, a comprehensive ultrasound examination was made in all the patients with verified CCU during their first visit. Our findings were statistically processed. According to our findings, ultrasound computed tomography is a highly informative method to diagnose retroperitoneal lymph node (LN) metastases, which defines the shape, sizes, structure, location, and number of metastatic LNs. Iliac LNs with reactive changes were detected in 24.7 % of CCU cases. No ultrasound signs of iliac LN metastatic involvement were found in 4.3 % of cases in the presence of CCU micrometastases. The number of metastatic regional LNs was validly proven to increase with larger tumor sizes. The threshold values of cervical tumors were determined, which may presume the presence or absence of iliac LN metastases to have a rather high sensitivity and specificity. The risk of LN metastatic involvement was validly proven to be 4.1-fold higher with greater two or more threshold values of a cervical tumor.

Key words: ultrasound diagnosis, cancer of the cervix uteri, iliac lymph nodes, metastases, preoperative diagnosis, extent of a tumor process

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. В России РШМ занимает 5-е место (5,1–5,3 %) в структуре заболеваемости женщин злокачественными опухолями и 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями гениталий [1]. Отмечается прирост заболеваемости РШМ в России (с 11,6–12,4 % на 10 тыс. женского населения в 1989 г. до 14,3–15,3 % на 10 тыс. в 2010 г.). Более 6,2 тыс. больных ежегодно умирают от РШМ в России (4,6 % среди всех злокачественных опухолей у женщин). Средний возраст умерших составляет 58 лет [2]. У женщин в возрасте от 15 до 40 лет РШМ занимает 1-е место (18,6 %) в структуре заболе-

ваемости и смертности среди всех злокачественных новообразований [3].

В настоящее время разработаны методы скрининга РШМ, но несмотря на это в 39,5 % случаев заболевание выявляется в III–IV стадиях. В 20,8 % случаев больные погибают в течение первого года жизни с момента выявления РШМ, что свидетельствует о несвоевременной диагностике и неэффективном лечении. По данным Международной федерации акушеров-гинекологов, не менее 25 % молодых женщин умирают от прогрессирования заболевания в первый же год после установления диагноза РШМ [1, 4, 5].

Около половины заболевших РШМ погибают от прогрессирования заболевания. По данным Я.В. Бо-

мана (2002), у больных РШМ с рецидивами и метастазами прогноз течения заболевания крайне неблагоприятный [6]. Всего 10–15 % таких больных доживают до 1 года после факта установления метастазирования или рецидивирования опухоли. Лечение больных с отдаленными метастазами малоэффективно [7].

РШМ метастазирует как лимфогенно, так и гематогенно. При инвазивном росте РШМ наиболее часто встречается лимфогенное метастазирование, которое можно разделить на несколько последовательных этапов. На первом этапе поражаются параметральные, парацервикальные, наружные, внутренние подвздошные и запирательные лимфатические узлы (ЛУ), на втором этапе – общие подвздошные и крестцовые, на третьем – поясничные, на четвертом – ЛУ средостения и шеи, при поражении ЛУ таза встречаются ретроградные метастазы в паховых ЛУ [1–3].

Ведущим механизмом, который запускает процесс лимфогенного метастазирования при РШМ, является глубина инвазии опухоли. При глубине инвазии до 1 мм лимфогенные метастазы не встречаются. При IA1 стадии (глубина инвазии до 3 мм) частота метастазирования в регионарные ЛУ составляет 0–0,5 %, при IA2 стадии (глубина инвазии 3–5 мм) – 2,8–4,8 %; при увеличении местного распространения опухоли возрастает частота появления опухолевых эмболов в лимфатических сосудах, в связи с чем повышается риск лимфогенных метастазов. Так, при IB стадии метастазы в подвздошных ЛУ встречаются в 13,6–15,9 %, при IIA стадии – в 17,8–24,5 %, при IIIB стадии – в 25,8–31,5 %, при III стадии – в 38,0–44,8 %, при IV стадии – в 55,0–65 %. Безусловно, частота лимфогенного метастазирования зависит от размера первичной опухоли. При размере опухоли до 1 см лимфогенные метастазы встречаются у 18 %, 2–3 см – у 22,1 %, 4–5 см – у 35,5 %, более 6 см – у 50 % больных РШМ [1].

Выживаемость больных РШМ с метастазами находится в зависимости от стадии и глубины инвазии опухоли. Так, 5-летняя выживаемость при I стадии составляет 86 %, при II – 48 %, при III – 22 %, при IV стадии имеется только 2-летняя выживаемость, которая достигает 11 % ($p < 0,05$). При глубине инвазии опухоли до 1 см со II стадией РШМ 5-летняя выживаемость составляет 65,5 %, а при глубине инвазии 1 см и более – 41,2 %, с III стадией 26,2 и 22,4 % соответственно [8].

Таким образом, определение метастазов в регионарных ЛУ является одной из основных задач первичной диагностики РШМ, что является прогностически важным фактором в течение заболевания и при выборе дальнейшей тактики лечения. Одним из основных методов диагностики метастазов РШМ в регионарных ЛУ является ультразвуковая томография (УЗТ). В настоящее время существуют немногочисленные публикации, которые выделяют семиотические признаки,

а также достаточно полно характеризуют показатели информативности опухолевого, а также неопухолевого поражения подвздошных ЛУ при РШМ.

Материалы и методы

Группой амбулаторной ультразвуковой диагностики научно-консультативного отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина изучены результаты обследования 93 пациенток с верифицированным диагнозом РШМ. Средний возраст больных составил $49 \pm 1,5$ года, причем большая часть женщин (89 (95,7 %)) находилась в репродуктивном периоде.

Наиболее характерными клиническими симптомами РШМ являются контактные кровянистые выделения, а также обильные водянистые бели из половых путей, на них предъявляли жалобы подавляющее большинство женщин (95 (94,0 %)).

Достаточно часто (52 (51,5 %) случая) эти симптомы сочетались с такими жалобами, как боли внизу живота и в поясничной области, слабость. Встречались и другие жалобы: нарушение мочеиспускания, метеоризм (8 (7,9 %) случаев).

По стадиям больные РШМ распределились следующим образом: в 5 (5,4 %) наблюдениях диагностирована IA стадия, в 16 (17,2 %) – IB1 стадия, в 16 (17,2 %) – IB2 стадия, в 10 (10,8 %) – IIB стадия. У большинства больных (35 (37,6 %)) была диагностирована IIIB стадия, IVA стадию определяли у 3 (3,2 %), IVB – у 8 (8,6 %) пациенток.

Обследованные нами пациентки получили различные варианты лечения в зависимости от стадии заболевания. Только хирургическое лечение проведено 31 (33,3 %) больной.

Сочетанную лучевую терапию и полихимиотерапию получали 13 (14 %) пациенток, лучевую терапию – 34 (36,6 %), из них 21 – сочетанную лучевую терапию и 13 – дистанционную лучевую терапию.

В 15 (16,1 %) наблюдениях лечение было комплексным (полихимиотерапия, расширенная экстирпация матки с придатками и сочетанная лучевая терапия).

По нашим данным, преобладающий гистологический вариант РШМ – плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки – 85 (91,4 %) случаев. Из них плоскоклеточный ороговевающий рак диагностирован у 52 (61,2 %) больных, плоскоклеточный неороговевающий рак – у 32 (37,6 %), плоскоклеточный светлоклеточный рак – у 1 (1,2 %) пациентки. Реже выявлялась аденокарцинома – у 8 (8,6 %) больных, из них у 4 (50 %) – эндоцервикального типа, у 2 (25 %) – эндометриоидная, у 1 (12,5 %) – светлоклеточная метастатическая аденокарцинома, 1 (12,5 %) – слизистая аденокарцинома эндоцервикального типа.

Чаще всего встречался низкодифференцированный плоскоклеточный рак – 59 (63,4 %) случаев, умеренно дифференцированный плоскоклеточный рак

зафиксирован у 16 (17,2 %) пациенток, умеренно и низкодифференцированный плоскоклеточный рак — у 10 (10,6 %) больных. В значительно меньшем числе наблюдений встречалась умеренно дифференцированная аденокарцинома эндоцервикального типа — 4 (4,3 %) пациентки, высокодифференцированная аденокарцинома — 2 (2,2 %) и аденокарцинома различной степени дифференцировки — 2 (2,2 %).

Для уточнения распространенности опухолевого процесса комплексное ультразвуковое обследование было выполнено всем пациенткам с верифицированным РШМ при первичном обращении. Комплексное ультразвуковое обследование включало серошкальную эхографию внутренних гениталий, цветное доплеровское картирование и энергетическую доплерографию, а также исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Диагностика осуществлялась с использованием трансабдоминального (конвексный датчик 3,5–4,0 МГц) и трансвагинального (датчик 6,5–8,0 МГц) доступов на ультразвуковых аппаратах экспертного класса Toshiba Aplio, Aloka, Logiq 9.

Полученные нами данные были статистически обработаны. Применялись методы описательной статистики, непараметрические тесты (распределение объема опухоли достоверно отличалось от распределения Гаусса, в связи с чем в качестве центральной характеристики была использована только медиана, в качестве меры разброса — квартили). Ширина, толщина, протяженность опухоли были проанализированы параметрическими критериями, в качестве центральной характеристики применялось среднее (М), в качестве меры разброса — стандартное отклонение (σ), для выявления различий — дисперсионный анализ. Для определения пороговых значений применялись 2 метода: определение референсного интервала в группах и построение ROC-кривых.

Результаты

Из 93 больных у 42 (45,2 %) диагностированы метастазы в регионарных ЛУ. В 38 (40,9 %) наблюдениях метастатическое поражение подвздошных ЛУ установлено при ультразвуковом исследовании. Морфологическое подтверждение диагноза получено в 14 (15,1 %) наблюдениях. В 24 (25,8 %) случаях наличие метастазов в подвздошных ЛУ подтверждено другими методами исследования (магнитно-резонансной томографией (МРТ), рентгеновской компьютерной томографией (РКТ)). В 4 (4,3 %) наблюдениях (ложноотрицательные результаты) при ретроспективном анализе причин данных ошибочных заключений установлено, что у этих больных при гистологическом исследовании операционного материала в 1 или 2 ЛУ были выявлены микрометастазы, которые не визуализировались при дооперационной УЗТ. Таким образом,

Таблица 1. Сопоставление данных ультразвукового исследования с результатами гистологического исследования, МРТ, РКТ при диагностике метастазов РШМ в подвздошных ЛУ

Результаты	Количество больных, n (%)
Истинноположительные	38 (40,9)
Истинноотрицательные	40 (43,0)
Ложноположительные	11 (11,8)
Ложноотрицательные	4 (4,3)
Всего	93 (100)

в 38 (40,9 %) наблюдениях получены истинноположительные результаты (табл. 1).

У 51 (54,8 %) больной при ультразвуковом исследовании метастазы в подвздошных ЛУ не выявлены. Из них в 28 (30,1 %) случаях ЛУ не визуализировались и не определялись другими методами диагностики, у 12 (12,9 %) пациенток диагностирована гиперплазия ЛУ, таким образом, у 40 (43 %) больных получены истинноотрицательные результаты.

Сомнительные результаты (ложноположительные) выявлены в 11 (11,8 %) случаях. Эту группу составили те пациентки, у которых кзади от наружных подвздошных сосудов визуализировались плоские ЛУ с максимальными размерами до 1,5 × 0,8 см. При этом по данным ультразвукового исследования было сложно дать однозначное заключение о наличии или отсутствии метастазов, однако при патоморфологическом исследовании диагностировали гиперплазию ЛУ. Ошибочные заключения в данном случае объясняются тем, что неизменные забрюшинные ЛУ при эхографии, как правило, не визуализируются. Поэтому визуализация даже неизменной экоструктуры ЛУ в забрюшинном пространстве у больных РШМ всегда вызывает подозрение на метастатическое поражение.

Показатели информативности ультразвукового метода составили: чувствительность — 90,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 7,7–97,3), специфичность — 95,2 % (95 % ДИ 63,2–89,7), точность — 83,9 % (95 % ДИ 74,8–90,7). Прогностичность положительного результата составила 77,6 % (95 % ДИ 63,4–88,2), отрицательного результата — 90,9 % (95 % ДИ 76,3–97,2).

Нами изучены семиотические признаки, характеризующие изменения в подвздошных ЛУ при РШМ. При этом проанализированы следующие параметры: форма, размеры, структура, локализация ЛУ.

Размеры выявленных нами ЛУ были от 0,4 × 0,3 × 0,5 см до больших конгломератов 6,7 × 4,7 × 7,1 см.

Неизменные поверхностные ЛУ, доступные ультразвуковой визуализации, имеют плоскую форму, ровные, четкие контуры, характеризуются типичной

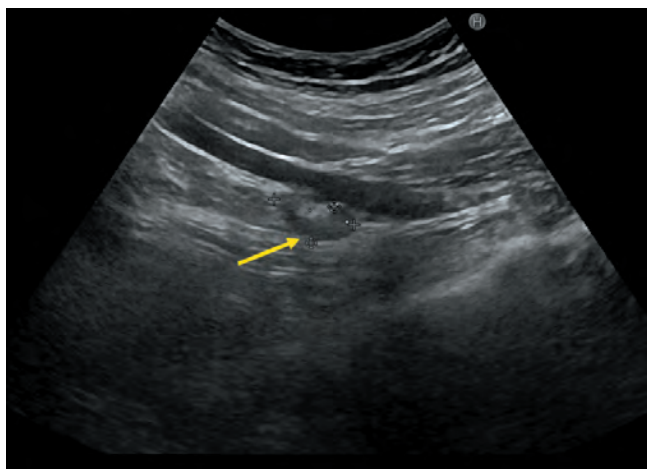


Рис. 1. УЗТ больной С. с диагнозом РШМ, выполненная в продольной плоскости трансабдоминальным доступом. Стрелкой выделен гиперплазированный ЛУ, расположенный кзади от наружных подвздошных сосудов

дифференциацией слоев: выделяются ворота ЛУ, корковый и мозговой слой, контуры капсулы ЛУ ровные и четкие; соотношение поперечного и продольного размеров составляет 1:2. Аналогичная ультразвуковая картина характерна и для гиперплазии ЛУ. По нашим данным, подобные изменения выявлены у 23 (24,7 %) больных. Иными словами, при РШМ возможна визуализация подвздошных ЛУ с реактивными изменениями (рис. 1).

При метастатическом поражении ЛУ приобретают округлую или овальную форму, визуализируются как отдельные или сливающиеся в конгломераты неправильной формы.

Во всех 38 (100 %) случаях метастатически измененные ЛУ были гипэхогенной структуры (рис. 2). В 7 (18,4 %) наблюдениях выявлены опухолевые ЛУ небольших размеров (диаметр от 0,5 до 1,0 см), для которых характерны округлая форма и отражения понижен-

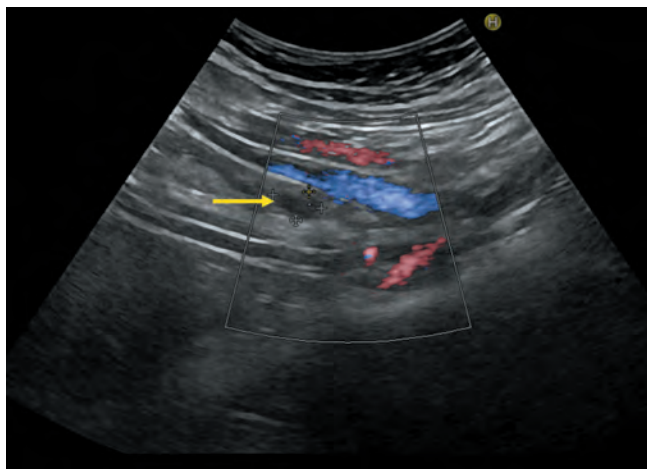


Рис. 2. УЗТ больной А. с диагнозом РШМ, выполненная в продольной плоскости трансабдоминальным доступом. Стрелкой выделен метастатически измененный ЛУ

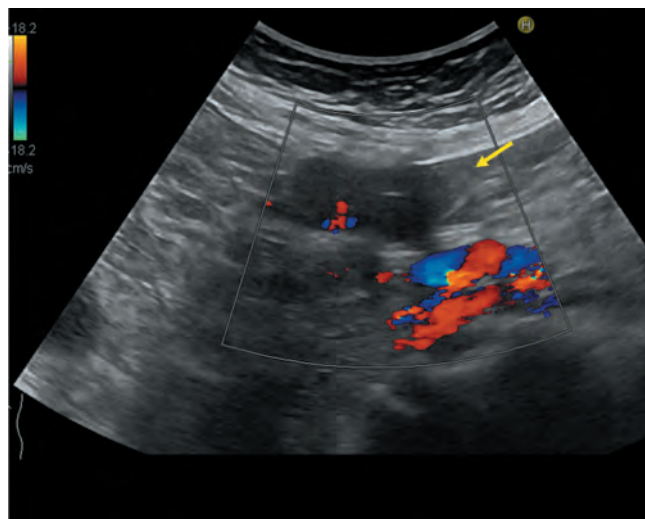


Рис. 3. УЗТ больной Х. с диагнозом РШМ, выполненная в продольной плоскости трансабдоминальным доступом. Стрелкой выделен конгломерат метастатически измененных подвздошных ЛУ

ной интенсивности. В 16 (42,1 %) случаях размеры ЛУ составили от $1,1 \times 0,9$ см до $3,8 \times 2,7$ см, преобладали округлая или овальная форма и отражения пониженной интенсивности. У 19 (50,0 %) больных выявлены размеры ЛУ более $3,9 \times 2,8$ см, ЛУ сливаются в пакеты и конгломераты, которым присущи неправильная форма и неоднородность эхоструктуры (рис. 3).

Наиболее часто встречались патологически измененные ЛУ кзади от наружных подвздошных сосудов – 19 (50,0 %) случаев (рис. 4), у 6 (15,8 %) больных – кпереди и рядом с общими подвздошными сосудами (рис. 5), у 4 (10,5 %) – по ходу как наружных, так и внутренних подвздошных сосудов, у 2 (5,3 %) – по ходу внутренних подвздошных сосудов.

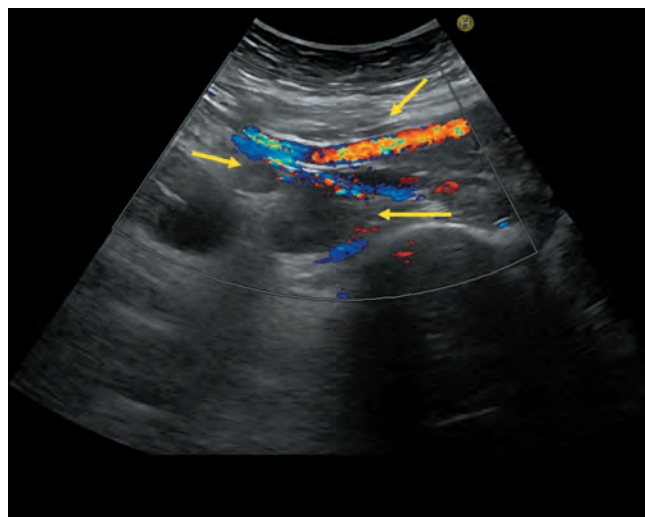


Рис. 4. УЗТ больной Ф. с диагнозом РШМ, выполненная в продольной плоскости трансабдоминальным доступом. Стрелкой выделены метастатически измененные ЛУ, расположенные кзади от наружных подвздошных сосудов



Рис. 5. УЗТ больной М. с диагнозом РШМ, выполненная в продольной плоскости трансабдоминальным доступом. Стрелкой выделены метастатически измененные ЛУ, расположенные кпереди от бифуркации общих подвздошных сосудов

Нами проанализирована зависимость частоты выявления метастазов в забрюшинных ЛУ от ширины, протяженности, толщины и объема опухоли шейки

матки, а также определены средние размеры параметров опухоли в группах с наличием и отсутствием метастазов (табл. 2–5).

Таким образом, достоверно доказано, что при ширине опухоли менее 2 см метастазы в подвздошных ЛУ не выявлялись. При ширине опухоли менее 4,0 см преобладали больные с отсутствием метастазов, частота составила 27,5 %, в то время как при ширине опухоли шейки матки более 7 см частота выявления больных без метастазов в подвздошных ЛУ была от 0 до 3,9 %.

По нашим данным, выявлены высокосignимые различия размеров опухоли (ширины, протяженности, толщины и объема) между группой больных с наличием метастазов и группой пациентов с отсутствием метастазов в подвздошных ЛУ ($p < 0,0001$) (см. табл. 2–5). Достоверно доказано, что с увеличением размеров опухоли, определенных ультразвуковым методом, возрастает вероятность определения метастазов в забрюшинных ЛУ (рис. 6–10).

Нами определены пороговые значения размеров опухоли шейки матки, при которых возможно с наибольшей долей вероятности судить о наличии

Таблица 2. Сравнительная оценка ширины опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

Наличие метастазов в ЛУ	Статистические показатели				
	количество больных	$M \pm \sigma$	медиана, квартили (см)	пределы (см)	p
Есть метастазы	42	$5,3 \pm 1,7$	5,5 (4,1–6,4)	2,2–9,5	< 0,0001
Нет метастазов	51	$3,4 \pm 1,6$	3,6 (2,7–4,9)	1,0–7,7	

Таблица 3. Сравнительная оценка протяженности опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

Наличие метастазов в ЛУ	Статистические показатели				
	количество больных	$M \pm \sigma$	медиана, квартили (см)	пределы (см)	p
Есть метастазы	42	$5,4 \pm 1,5$	5,3 (4,4–6,5)	2,1–8,8	< 0,0001
Нет метастазов	51	$3,4 \pm 1,6$	3,6 (2,7–4,8)	0,6–6,9	

Таблица 4. Сравнительная оценка толщины опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

Наличие метастазов в ЛУ	Статистические показатели				
	количество больных	$M \pm \sigma$	медиана, квартили (см)	пределы (см)	p
Есть метастазы	42	$4,0 \pm 1,7$	4,0 (0,9–7,0)	0,9–7,0	< 0,0001
Нет метастазов	51	$2,7 \pm 1,4$	2,5 (0,5–6,1)	0,5–6,1	

Таблица 5. Сравнительная оценка объема опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

Наличие метастазов в ЛУ	Объем опухоли шейки матки (см ³), статистические показатели				
	количество больных	М ± σ	медиана, квантили	пределы	p
Есть метастазы	42	70,0 ± 56,8	59,1 (29,0–5,6)	2,1–250,8	< 0,0001
Нет метастазов	51	34,8 ± 41,6	16,4 (6,6–41,5)	0,3–161,4	

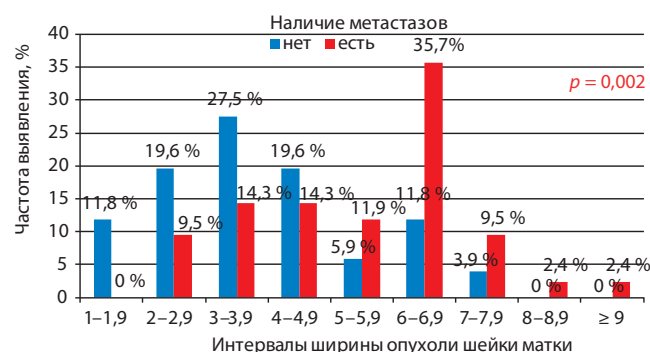


Рис. 6. Сравнительная оценка ширины опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

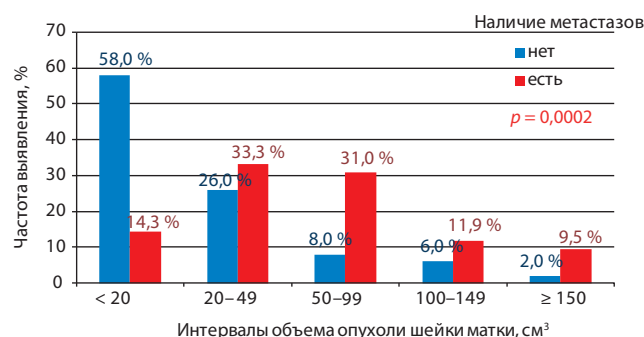


Рис. 9. Сравнительная оценка объема опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

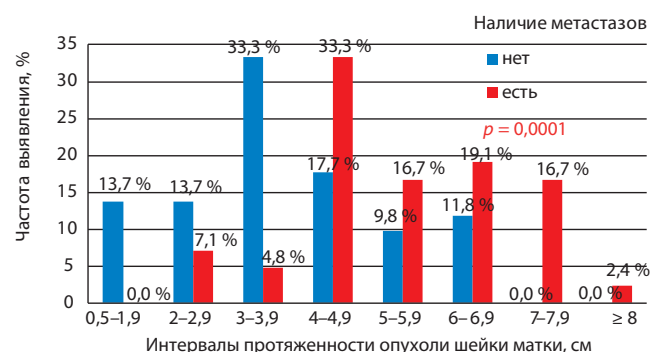


Рис. 7. Сравнительная оценка протяженности опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

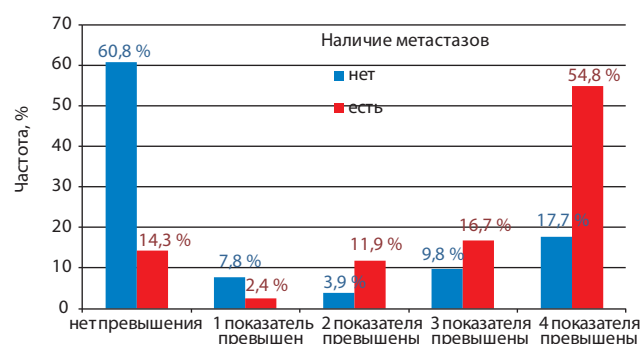


Рис. 10. Сравнительная оценка параметров опухоли шейки матки (ширина, протяженность, толщина, объем) в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

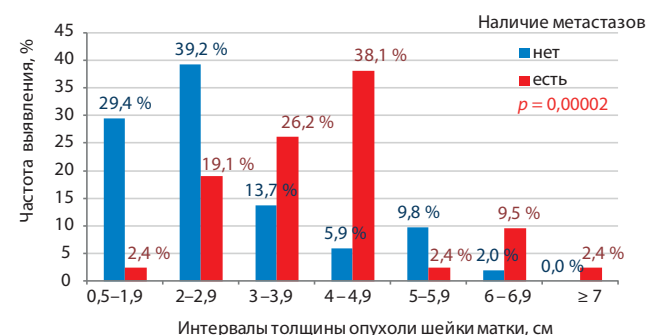


Рис. 8. Сравнительная оценка толщины опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

или отсутствии метастазов. Как было сказано выше, применяли 2 метода статистического анализа для решения этого вопроса. По рассчитанным верхним

границам 95 % ДИ размеров опухоли шейки матки в группе больных без метастазов с высокой вероятностью (95 %) можно предположить наличие метастазов РШМ в подвздошных ЛУ, если протяженность > 6,5 см, а объем > 111,0 см³. В результате оценки информативности пороговых значений протяженности и объема, полученных первым способом, удалось определить, что в 21,4 % (чувствительность) будут визуализироваться метастазы в ЛУ, причем вероятность отсутствия метастазов при этих условиях будет крайне мала (специфичность 96,1 %) (рис. 11–14).

В связи с низкой чувствительностью этих пороговых значений для диагностики метастазов РШМ в подвздошных ЛУ применяли также метод построения ROC-кривых.

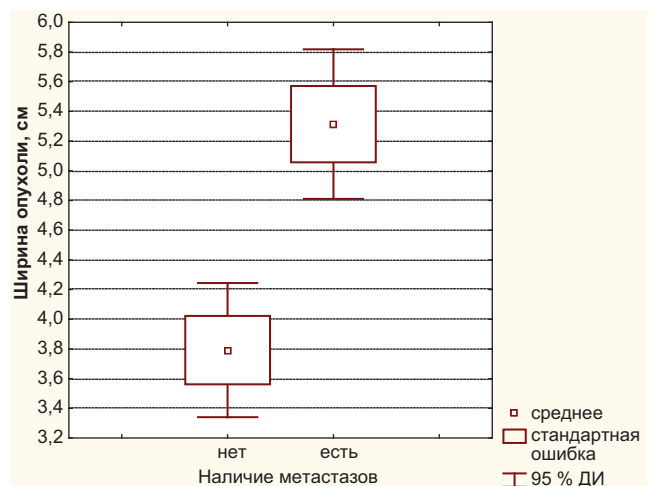


Рис. 11. Сравнительная оценка ширины опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

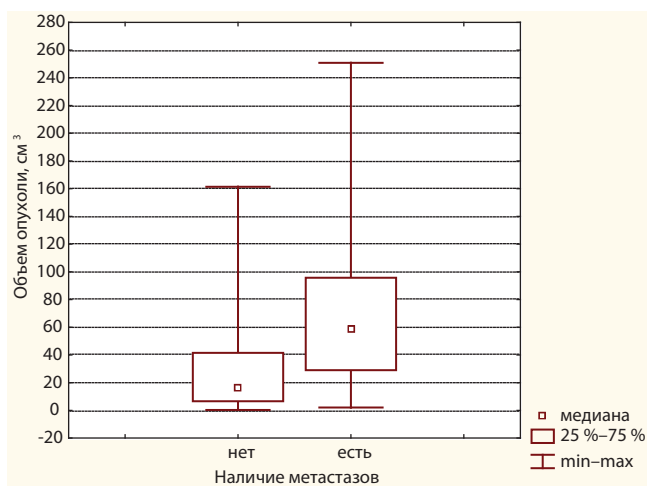


Рис. 14. Сравнительная оценка объема опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

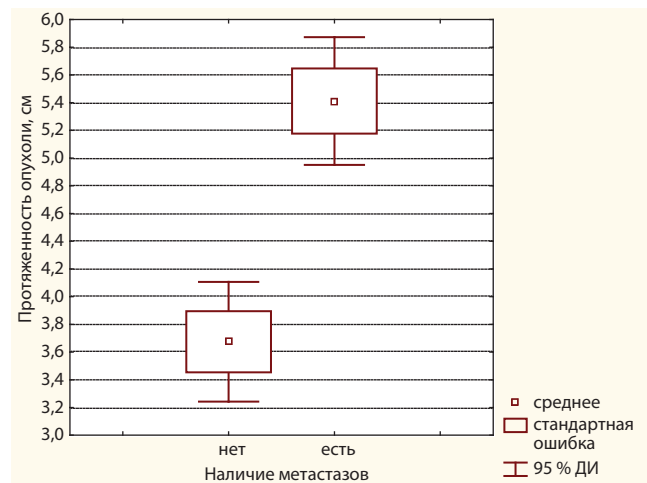


Рис. 12. Сравнительная оценка протяженности опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

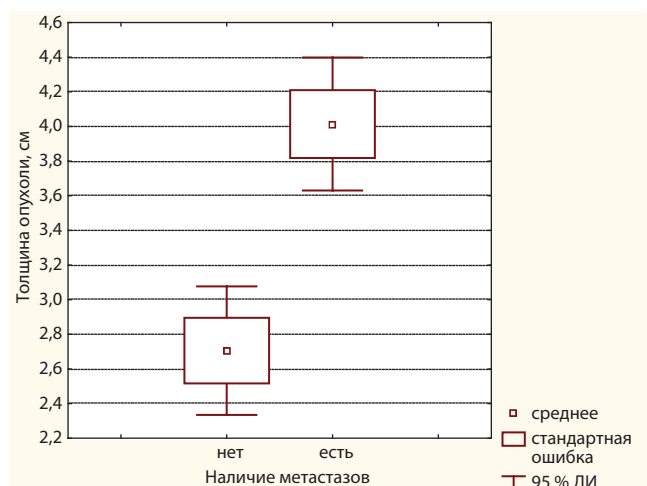


Рис. 13. Сравнительная оценка толщины опухоли шейки матки в группах больных при наличии и отсутствии метастазов в подвздошных ЛУ

Таблица 6. Пороговые значения параметров опухоли

Показатель	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Ширина	> 4,2 см	71,4 %	66,7 %
Протяженность	> 4,4 см	71,4 %	72,6 %
Толщина	> 3,0 см	74,5 %	78,6 %
Объем	> 25 см ³	83,3 %	66 %

Нами определены пороговые значения ультразвуковых размеров опухоли шейки матки, при которых возрастает вероятность метастазов в подвздошных ЛУ (табл. 6). Отметим, что одновременно все ультразвуковые параметры опухоли менее пороговых значений выявлены только в 6 (14,3 %) из 42 наблюдений с наличием метастазов в ЛУ и в 31 (60,8 %) из 51 наблюдения без метастазов. Частота одновременного превышения пороговых значений всех 4 показателей составила 23 (54,8 %) случая в группе с метастазами и 9 (17,7 %) наблюдений в группе без метастазов, однако у этих больных нельзя полностью исключить наличие микрометастазов. Частота одновременного превышения 2 или 3 пороговых значений составила 7 (13,7 %) из 51 случая в группе без метастазов против 12 (28,6 %) из 42 случаев в группе с метастазами. Напротив, частота отсутствия превышения всех 4 маркеров либо только 1 параметра составляла в группах без метастазов и с таковыми 35 (68,6 %) из 51 наблюдения и 7 (16,7 %) из 42 наблюдений соответственно ($p = 0,0005$). Таким образом, риск метастатического поражения ЛУ достоверно выше в 4,1 раза при одновременном превышении 2 и более пороговых значений параметров опухоли.

По нижней границе 95 % ДИ размеров опухоли в группе больных РШМ с метастазами в ЛУ определе-

Таблица 7. Зависимость между шириной опухоли и количеством метастазов в подвздошных ЛУ

Количество метастазов	Количество больных	Статистические показатели ширины опухоли (см)			
		$M \pm \sigma$	медиана, квантили	пределы	p
0	51	$3,7 \pm 1,6$	3,6 (2,7–4,9)	1,0–7,7	0–5 < 0,01; 1–5 < 0,05
1	5	$3,4 \pm 1,2$	3,0 (2,8–3,0)	2,8–5,6	
2	2	$3,9 \pm 0,3$	3,9 (3,7–4,1)	3,7–4,1	
3	8	$4,7 \pm 1,1$	5,1 (4,3–5,5)	2,5–5,7	
4	9	$5,9 \pm 1,3$	6,3 (5,1–6,6)	3,6–7,6	
≥ 5	18	$5,8 \pm 1,8$	6,2 (4,5–6,7)	2,2–9,5	
Всего	93	$4,5 \pm 1,8$	4,3 (3,2–5,8)	2,2–9,5	

Таблица 8. Зависимость между протяженностью опухоли и количеством метастазов в подвздошных ЛУ

Количество метастазов	Количество больных	Статистические показатели протяженности опухоли (см)			
		$M \pm \sigma$	медиана, квантили	пределы	p
0	51	$3,7 \pm 1,6$	3,6 (2,7–4,8)	0,6–6,9	0–5 < 0,003; 0–3 = 0,04
1	5	$4,4 \pm 1,5$	4,4 (4,3–4,5)	2,6–6,4	
2	2	$4,7 \pm 0,1$	4,7 (4,6–4,8)	4,6–4,8	
3	8	$4,9 \pm 0,9$	5,1 (4,9–5,4)	2,9–5,6	
4	9	$5,3 \pm 1,5$	6,3 (4,1–7,3)	3,8–7,8	
≥ 5	18	$5,6 \pm 1,8$	6,1 (3,2–5,6)	2,1–8,8	
Всего	93	$4,5 \pm 1,8$	4,4 (3,2–5,6)	0,6–8,8	

ны пороговые значения параметров первичной опухоли, позволяющие с высокой вероятностью (специфичность 95 %) исключить наличие метастазов: ширина < 2,8 см, протяженность < 2,9 см, толщина < 2,4 см, объем < 6,5 см³. Количество больных РШМ без метастазов с шириной опухоли < 2,8 см составило 31,4 %, с протяженностью < 2,9 см – 27,5 %, с толщиной < 2,4 см – 41,2 % и с объемом < 6,5 см³ – 24 %. Таким образом, при выявлении пациенток с минимальным риском метастазов в ЛУ по размерам опухоли, оцениваемым по ультразвуковому исследованию, наиболее ценным параметром оказывается толщина опухоли (21 из 51 наблюдения), тогда как другие размеры привносят дополнительно от 1 до 5 наблюдений, и поэтому эти условия позволяют надежно отделить каждую вторую (26 (50,9 %) из 51) пациентку без метастазов.

Одной из поставленных перед нами задач являлось выявление зависимости между размерами опухоли шейки матки (ширина, протяженность, толщина и объем опухоли) и количеством определяемых патологически измененных ЛУ. Больные были распределены на 6 групп: 0-я группа – 51 (54,8 %) пациентка – метастазы не определялись, 1-я группа – 5 (5,4 %) – выявлен 1 ЛУ,

2-я группа – 2 (2,2 %) – определялось 2 ЛУ, 3-я группа – 8 (8,6 %) – визуализировалось 3 ЛУ, 4-я группа – 9 (9,6 %) – 4 ЛУ и 5-я группа – 18 (19,4 %) – более 5 ЛУ и конгломераты ЛУ.

Регрессионный анализ показал, что из рассмотренных параметров опухоли количество метастазов наибольшим образом отражает именно протяженность опухоли ($\beta = 0,5$; $p < 0,05$).

Средние значения размеров опухоли в группе больных РШМ с отсутствием метастазов по сравнению с пациентками с 5 и более метастазами увеличились в 1,5 раза: протяженность опухоли – с 3,7 до 5,6 см; ширина – с 3,8 до 5,8 см; толщина – с 2,7 до 4,2 см. (табл. 7–9, рис. 15–17). Объем опухоли в этих группах увеличивался по медиане в 4,3 раза – с 14,9 до 63,5 см³ соответственно (см. табл. 9, рис. 18). Таким образом, показано, что с увеличением размеров опухоли шейки матки достоверно возрастает количество метастатически измененных ЛУ ($p = 0,005$).

Корреляционная зависимость между размерами опухоли и количеством метастазов в подвздошных ЛУ была достоверной: для ширины опухоли – $r = 0,5$; $p < 0,05$; для протяженности опухоли – $r = 0,5$; $p < 0,05$;

Таблица 9. Зависимость между толщиной опухоли и количеством метастазов в подздошных ЛУ

Количество метастазов	Количество больных	Статистические показатели толщины опухоли (см)			
		$M \pm \sigma$	медиана, кватили	пределы	p
0	51	$2,7 \pm 1,4$	2,5 (1,7–3,0)	0,5–6,1	0–5 < 0,001
1	5	$3,2 \pm 1,2$	2,8 (2,5–4,0)	2,0–4,9	
2	2	$4,0 \pm 0,8$	4,0 (3,2–4,7)	3,2–4,7	
3	8	$3,6 \pm 0,8$	3,9 (2,9–4,2)	2,5–4,6	
4	9	$4,4 \pm 1,3$	4,3 (3,6–4,7)	2,7–7,0	
≥ 5	18	$4,2 \pm 1,4$	4,3 (3,2–4,9)	0,9–6,5	
Всего	93	$3,3 \pm 1,5$	3,0 (2,4–4,3)	0,5–7,0	

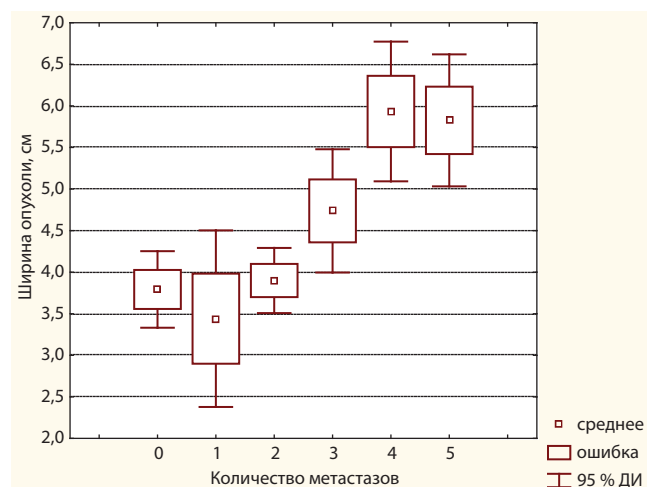


Рис. 15. Зависимость между шириной опухоли и количеством метастазов в подздошных ЛУ

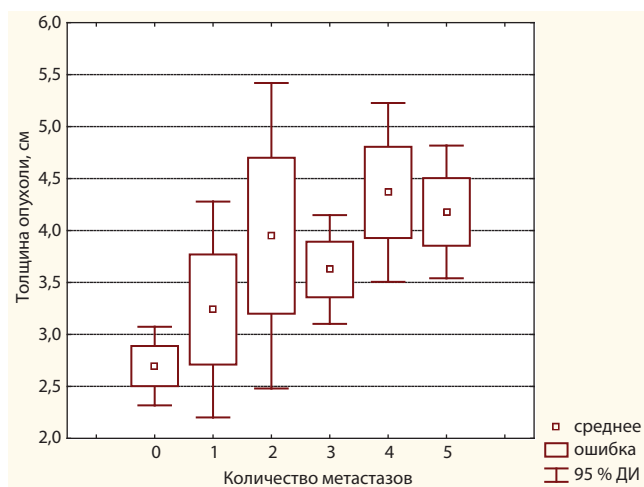


Рис. 17. Зависимость между толщиной опухоли и количеством метастазов в подздошных ЛУ

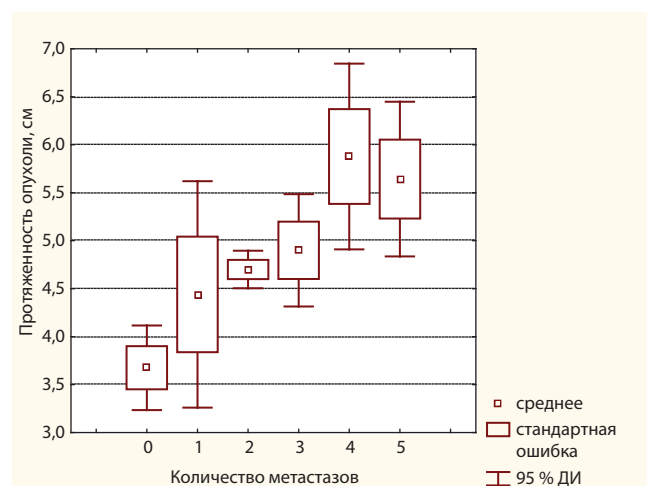


Рис. 16. Зависимость между протяженностью опухоли и количеством метастазов в подздошных ЛУ

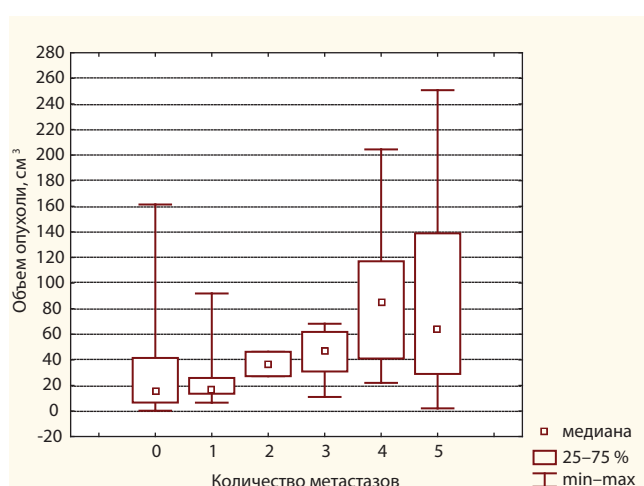


Рис. 18. Зависимость между объемом опухоли и количеством метастазов в подздошных ЛУ

Таблица 10. Зависимость между объемом опухоли и количеством метастазов в подвздошных ЛУ

Количество метастазов	Количество больных	Статистические показатели объема опухоли (см ³)		
		медиана, квартили	пределы	p
0	51	14,9 (6,6–41,5)	0,3–161	0–5 < 0,002
1	5	17,3 (13,5–25,8)	6,5–91,9	
2	2	36,8 (27,2–46,3)	27,2–46,3	
3	8	46,9 (30,8–61,8)	11,0–68,2	
4	9	85,3 (41–117)	22,0–205	
≥ 5	18	63,5 (29–139)	2,1–251	
Всего	93	30,9 (12–85,3)	0,3–251	

для толщины опухоли — $r = 0,46$; $p < 0,05$; и наименьшей для объема опухоли — $r = 0,41$; $p < 0,05$.

Обсуждение

По данным различных авторов, 5-летняя выживаемость больных РШМ IB1 стадии без метастазов в регионарных ЛУ при хирургическом, лучевом и комбинированном лечении одинакова и составляет от 85 до 95 %. Определяющим фактором прогноза у операбельных больных РШМ IB–IIA стадий является метастатическое поражение регионарных ЛУ. Пятилетняя выживаемость снижается на 50 % при поражении ЛУ таза и не превышает 25 % при метастазах в поясничные ЛУ. При двусторонних множественных метастазах риск регионарного рецидива РШМ в 2 раза выше, чем у больных с 1–3 метастазами, локализованными в ЛУ таза с одной стороны [1, 9–11]. Размер опухоли, как и метастазы в ЛУ, является важным прогностическим фактором для оперированных больных РШМ IB–IIВ стадий. По данным Y. Matsuura et al. [12], 5-летняя выживаемость при объеме опухоли не более 3,0 см³ составила 96 %, при объеме опухоли более 3,0 см³ — 63 %, а большой размер опухоли (> 4,0 см) коррелирует с более частыми метастазами в ЛУ и значительным снижением выживаемости. Таким образом, учитывая вышеизложенное, очевидна необходимость своевременного выявления метастазов в забрюшинных ЛУ для правильного планирования лечения РШМ.

По нашим данным, ультразвуковое исследование обладает высокой диагностической информативностью: чувствительность — 90,4 % (95 % ДИ 7,7–97,3), специфичность — 95,2 % (95 % ДИ 63,2–89,7), точность — 83,9 % (95 % ДИ 74,8–90,7). Прогностичность положительного результата составила 77,6 % (95 % ДИ 63,4–88,2), отрицательного результата — 90,9 % (95 % ДИ 76,3–97,2).

УЗТ позволяет определить локализацию, размеры, количество патологически измененных забрюшинных

ЛУ, что важно для планирования лечения. По нашим данным, наименьший размер метастатически измененных ЛУ составил 0,5 см в диаметре, при этом характеризовался округлой формой, отражениями пониженной интенсивности (подтверждено результатами морфологического исследования). Некоторые авторы [13] считают, что увеличение диаметра ЛУ, определяемого при ультразвуковом исследовании, более 1,0 см является основным критерием, который предполагает наличие метастазов. В нашем исследовании у 12 (23,5 %) больных выявлены ЛУ диаметром до 1,5 см с признаками гиперплазии (подтверждено гистологически). В связи с этим возможно предположить, что размеры выявленных подвздошных ЛУ не являются четким критерием метастазирования. Необходимо также обращать внимание на их форму и структуру.

По литературным данным, такие диагностические тесты, как МРТ, РКТ, позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография, являются эффективными при определении метастазов в забрюшинных ЛУ при РШМ. Так, чувствительность и специфичность МРТ для выявления метастазов в ЛУ таза при РШМ, по данным H.J. Choi et al. [14], составляют в среднем 52 и 87 % соответственно, по данным W. Park et al. [15] — 49 и 93 % соответственно. Причем одним из основных критериев метастатического поражения тазовых ЛУ является увеличение размеров > 1,0 см по короткой оси [13, 14]. A.G. Rockall et al. [16] используют дополнительный критерий для округлых ЛУ диаметром > 0,8 см. С.А. Хоружик и соавт. [17] показывают относительно низкую чувствительность метода без использования контрастных веществ — 44,4 %, по их данным, средний размер метастатически измененных ЛУ таза составляет 2,2 см, а неизмененных ЛУ — 0,8 см. При диаметре < 1,0 см разница в размерах ЛУ с обеих сторон не является надежным критерием. Достаточно низкая чувствительность объясняется тем, что используемый критерий

размера не является специфичным; нередко встречаются микрометастазы, при которых размер ЛУ остается нормальным, кроме того, увеличение ЛУ может носить реактивный характер. Использование контрастных веществ, избирательно накапливающихся в нормальных, но не в метастатически измененных ЛУ, позволяет улучшить показатели диагностической информативности до 100 и 94 % [16].

Выводы

1. По нашим данным, УЗТ является высокоинформативным методом диагностики в определении метастазов в забрюшинных ЛУ: чувствительность составляет 90,4 % (95 % ДИ 7,7–97,3), специфичность – 95,2 % (95 % ДИ 63,2–89,7), точность – 83,9 % (95 % ДИ 74,8–90,7). Прогностичность положительного результата составила 77,6 % (95 % ДИ 63,4–88,2), отрицательного результата – 90,9 % (95 % ДИ 76,3–97,2).

2. В 24,7 % наблюдений при РШМ выявлены подвздошные ЛУ с реактивными изменениями.

3. В 4,3 % наблюдений при наличии микрометастазов РШМ ультразвуковых признаков метастатического поражения подвздошных ЛУ не выявлено.

4. Достоверно доказано, что с увеличением размеров опухоли возрастает количество метастатически измененных регионарных ЛУ. Корреляционная зависимость между размерами опухоли и количеством метастазов в подвздошных ЛУ была достоверной.

5. Определены пороговые значения параметров опухоли шейки матки, при которых с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью можно предположить наличие метастазов в подвздошных ЛУ.

6. Достоверно доказано, что риск метастатического поражения ЛУ в 4,1 раза выше при одновременном превышении 2 и более пороговых значений параметров опухоли шейки матки.

7. Определены пороговые значения параметров первичной опухоли шейки матки, позволяющие с высокой вероятностью исключить наличие метастазов в регионарных ЛУ, причем толщина явилась наиболее значимым из всех размеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекции по онкогинекологии. Под ред. М.И. Давыдова, В.В. Кузнецова, В.М. Нечушкиной. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 199–225.
2. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология 2012;1:18–23.
3. Наука практическому врачу. Лекции по онкогинекологии. Под ред. В.В. Кузнецова, В.А. Хайленко. М.: ООО «ЛЮКС ПРИНТ», 2009. С. 33–6.
4. Важенин А.В., Жаров А.В., Шимоткин И.Г. Актуальные вопросы клинической онкологии. М.: ООО Фирма «СТРОМ», 2010. С. 6–33.
5. Морхов К.Ю., Кузнецов В.В., Лебедев А.И. и др. Современные подходы к лечению рака шейки матки. Онкогинекология 2005;1:16–20.
6. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2002. С. 195–229.
7. Гончарук И.В., Воробьева Л.И., Неспрядько С.В., Пузырная И.Н. Ретроспективный анализ больных с рецидивами и метастазами рака шейки матки. Сборник материалов VII Съезда онкологов России. М., 2009. Т. 2.
8. Калабанова Е.А. Особенности клинического течения и прогноза метастазов рака шейки матки. Дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2011.
9. Inoue T., Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA and IIB. Cancer 1990;65(9):1923–7.
10. Nogushi H., Shiozawa I., Sakai Y. et al. Pelvic lymph node metastasi of uterine cervical cancer. Gynecol Oncol 1987;27(2):150–8.
11. Kodama J., Seki N., Ojima Y. et al. Prognostic factors in node-positive patients with stage IB–IIB cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. J Gynaecol Obstet 2006;93(2):130–5.
12. Matsuura Y., Kawagoe T., Toki N. et al. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix—clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. Int J Gynecol Cancer 2006;16(1):294–7.
13. Дигай Л.К., Шаназаров Н.А. Васильковская О.В., Асабаева Р.И. Сравнительный анализ методов УЗИ и МРТ исследования в первичной диагностике рака шейки матки. Совр пробл науки и обр 2013;1.
14. Choi H.J., Roh J.W., Seo S.S. et al. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study. Cancer 2006;106(4):914–22.
15. Park W., Park Y.J., Huh S.J. et al. The usefulness of MRI and PET imaging for the detection of parametrial involvement and lymph node metastasis in patients with cervical cancer. Jpn J Clin Oncol 2005;35(5):260–4.
16. Rockall A.G., Sohaib S.A., Harisinghani M.G. et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. J Clin Oncol 2005;23(12):2813–21.
17. Хоружик С.А., Косенко И.А., Матылевич О.П. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в стадировании рака шейки матки и оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии. Онкологический журнал 2010;4(1):54–60.

Комплексная терапия и реабилитация пациенток с сочетанной патологией молочных желез и дисплазией шейки матки

И.П. Амиодова¹, Н.П. Лапочкина²

¹ООО «Клиника современной медицины», Иваново;

²ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России

Контакты: Нина Павловна Лапочкина lapochkina_n@mail.ru

Проведена оценка состояния молочных желез у женщин с преинвазивными заболеваниями шейки матки на фоне инфицирования вирусом папилломы человека. Описано состояние молочных желез у больных с преинвазивными заболеваниями шейки матки. Проведение комплексной терапии больным позволяет улучшить состояние молочных желез и шейки матки.

Ключевые слова: заболевания молочных желез, терапия и реабилитация, дисплазия шейки матки

Combination therapy and rehabilitation in patients with breast diseases concurrent with cervical dysplasia

I.P. Aminodova¹, N.P. Lapochkina²

¹Modern Medicine Clinic, Ivanovo;

²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

The breasts have been assessed in women with pre-invasive diseases of the cervix uteri in the presence of human papillomavirus infection. The paper describes a comprehensive approach to treating benign breast diseases and pre-invasive cervical ones with the multitargeted agent Promisan that is able to improve the breasts and cervix uteri.

Key words: breast diseases, therapy and rehabilitation, cervical dysplasia

Введение

Частота доброкачественных заболеваний молочных желез (МЖ) в настоящее время достигает 80 % среди женщин репродуктивного возраста [1, 2], а рак МЖ в течение нескольких десятилетий остается основной причиной смертности в структуре общей онкологической заболеваемости [3, 4]. По данным различных авторов, сочетание патологии МЖ и дисгормональных гинекологических нарушений достигает 80–95 %. Увеличение частоты встречаемости опухолевой и преинвазивной патологии шейки матки, высокая частота сочетанной гинекологической патологии у пациенток с дисплазиями шейки матки обуславливают необходимость комплексного подхода к решению проблемы [5, 6]. В связи с этим необходимо разработать новые подходы для раннего выявления групп риска сочетанной патологии, уточнения факторов, способствующих канцерогенезу в МЖ и шейке матки, провести коррекцию существующей тактики ведения [7–10].

Цель исследования – оценить состояние МЖ у пациенток с фоновыми и преинвазивными заболеваниями шейки матки при различной степени дисплазии.

Материалы и методы

Всего обследованы 218 женщин, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ) типов высокого онкогенного риска. Из них исследуемую группу (1-я группа) составили пациентки с преинвазивными заболеваниями шейки матки ($n = 141$), в том числе с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I степени (CIN I) – 36 женщин, с CIN II – 50, с CIN III – 55; группу сравнения (2-я группа) – 52 пациентки с фоновыми заболеваниями шейки матки (цервицит, лейкоплакия, папилломатоз, ретенционные кисты), контрольную группу – 25 здоровых женщин.

В комплекс диагностических мероприятий помимо стандартных клинико-лабораторных обследований были включены исследование уровня пролактина и ультразвуковое исследование (УЗИ) МЖ, которые проводили в первую фазу менструального цикла. По показаниям выполняли пункционную биопсию МЖ с последующим цитологическим исследованием, секторальную резекцию МЖ с последующим гистологическим исследованием. Также обследованным женщинам были выполнены расширенная кольпоскопия, цитологическое исследование мазков из экзоцервикса, зоны трансформации и цервикального канала, морфологическое исследование биопсийного материала тка-

ней шейки матки, цервикального канала и эндометрия, молекулярно-биологическое тестирование на ВПЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), определение гормонального статуса с помощью иммуноферментного анализа, УЗИ органов малого таза и МЖ.

Результаты

Возраст обследованных пациенток в среднем составил $36,24 \pm 3,62$ года. Заболевания МЖ достоверно чаще встречались у женщин 1-й группы по сравнению со 2-й группой и контролем (87,9; 34,6 и 32 % соответственно; p (1-я группа/контроль) $< 0,01$; p (1-я группа/2-я группа) $< 0,01$), среди которых достоверно чаще диагностировали фиброзно-кистозную мастопатию (28,4; 13,5 и 8 % соответственно; p (1-я группа/контроль) $< 0,05$; p (1-я группа/2-я группа) $< 0,05$), фиброзную мастопатию (17,7; 9,6 и 12 % соответственно; p (2-я группа/контроль) $< 0,05$; p (1-я группа/2-я группа) $< 0,05$) и фибroadеномы молочной железы (24,1; 5 и 4 % соответственно, p (1-я группа/контроль) $< 0,001$; p (1-я группа/2-я группа) $< 0,01$).

У больных с преинвазивной патологией шейки матки отмечалась высокая частота встречаемости заболеваний МЖ (CIN I — 75 %, CIN II — 88 %, CIN III — 96,4 %; p (CIN I/II) $< 0,05$; p (CIN I/III) $< 0,01$) с преобладанием фиброзно-кистозной мастопатии (25; 26 и 32,7 % соответственно; $p < 0,05$) и высокой частотой встречаемости фибroadеном (13,9; 24 и 30,9 %; p (CIN I/II) $< 0,05$), рак МЖ выявлен лишь у 7,3 % больных с тяжелой дисплазией ($p < 0,05$).

Гиперпролактинемия (16,3 % в 1-й группе; 5,8 % во 2-й группе и 0 % в группе контроля; p (2-я группа/контроль) $< 0,001$; p (1-я группа/2-я группа) $< 0,01$) и галакторея (18,4; 7,7 и 8 % соответственно; p (2-я группа/контроль) $< 0,05$; p (1-я группа/2-я группа) $< 0,05$) преобладали у больных с преинвазивными заболеваниями шейки матки. В группе пациенток с преинвазивной патологией шейки матки гиперпролактинемия достоверно чаще имела место при умеренной и тяжелой дисплазии шейки матки (CIN I — 8,3 %, CIN II — 18 %, CIN III — 25,5 %; p (CIN I/II) $< 0,05$; p (CIN I/III) $< 0,01$), тогда как галакторея достоверно чаще встречалась при тяжелой дисплазии шейки матки (5,5; 8,0 и 27,3 % соответственно; p (CIN II/III) $< 0,05$; p (CIN I/III) $< 0,01$).

Всем больным 1-й группы ($n = 141$) была выполнена радиоволновая эксцизия или деструкция патологического очага шейки матки. После радиохирургического лечения вторым этапом 81 пациентке с дисплазией шейки матки была проведена мультитаргетная терапия. Контрольную группу составили 60 женщин, не получавших второго этапа лечения. Оценка эффективности терапии проведена через 6 мес.

Через 6 мес после проведенного лечения шейки матки у больных основной группы и контроля зафиксированы при обследовании следующие результаты: нормативная кольпоскопическая картина (93,8 и 72 % соответственно; $p < 0,05$) и нормальная цитограмма (91,3 и 76 % соответственно; $p < 0,05$), выявлены койлоциты (3,7 и 10 % соответственно; $p < 0,05$), отрицательные результаты ПЦР-теста на ВПЧ (96,3 и 82 % соответственно $p < 0,05$); клиническое улучшение состояния МЖ в виде снижения и купирования симптомов мастодинии, уменьшения нагрубания и болезненности (91,1 и 78 % соответственно; $p < 0,05$), положительная динамика состояния МЖ по данным УЗИ в виде уменьшения кистозного компонента, участков гиперплазированной ткани, снижения плотности железистого и фиброзного компонентов (87,5 и 52 % соответственно; $p < 0,05$).

Повышенные показатели пролактина до лечения выявлены у 16,1 % пациенток. После проведения двухэтапной терапии гиперпролактинемия диагностирована в основной группе у 5,9 %, в группе контроля — у 15,7 % ($p < 0,05$).

Явления галактореи до лечения выявлены у 18,4 % обследованных с преинвазивными заболеваниями шейки матки. После проведения двухэтапного лечения галакторея сохранялась в основной группе у 6,7 % пациенток, в группе контроля — у 17,3 % ($p < 0,05$).

Выводы

Патология МЖ часто сопутствует преинвазивным заболеваниям шейки матки, поэтому при выявлении дисплазии шейки матки требуется дополнительное обследование в следующем объеме: УЗИ МЖ, определение пролактина в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рябинкина Т.С. Отечественная маммология: проблем — много. StatusPraesens 2014;6(17):18–23.
2. Трубинова Л.И., Тихонова Н.Ю. Оптимизация комплексной диагностики заболеваний молочных желез и половых органов. Тезисы VI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: вер-сии и контраверсии», 7–10 сентября 2013 г., Сочи. М.: StatusPraesens, 2013. С. 66–7.
3. Кулаков В.И., Прилепская В.И., Минкина Г.Н., Роговская С.И. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. М., 2007.
4. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2011.
5. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции. Под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс, 2005. 432 с.
6. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. Томск, 2002.

7. Минкина Г.Н. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. 216 с.

8. Заболевания шейки матки: современные методы диагностики и лечения. Под ред.

Н.М. Шаховой, Л.В. Боровковой, Г.О. Гречканова и др. Н. Новгород: НГМА, 2006. 94 с.

9. Рудакова Е.Б., Лазарева О.В., Цыганкова О.Ю. К вопросу об алгоритме врачебных действий при цервикальной

интраэпителиальной неоплазии I степени. Сиб мед журн 2008;23(4):74–6.

10. Шейка матки, влагалище и вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: StatusPraesens, 2014. 832 с.

Адоптивная иммунотерапия интерлейкином-2 и лимфокин-активированными киллерами у больных злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы (обзор литературы)

А.Н. Грицай¹, Д.А. Барановский², М.В. Киселевский¹, И.Л. Гуляева³

¹ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва;

²кафедра онкологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

³кафедра патологической физиологии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России

Контакты: Дмитрий Анатольевич Барановский baranovski.duma@yandex.ru

В обзоре литературы освещены современные подходы к адоптивной иммунотерапии у пациенток со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы. Несмотря на очевидные успехи ученых всего мира в лечении злокачественных новообразований, существующие методы лечения остаются недостаточно эффективными. Поиск новых высокоэффективных и безопасных методов лечения является актуальной проблемой онкологии. Одним из приоритетных направлений в этом является адоптивная иммунотерапия.

Ключевые слова: онкопатология женской репродуктивной системы, стандартизированные показатели заболеваемости, химиотерапия, лучевая терапия, адоптивная иммунотерапия, натуральные киллеры, лимфокин-активированные киллеры, мононуклеарные лейкоциты, опухолевый асцит, рак яичников, рак молочной железы

Adoptive immunotherapy with interleukin-2 and lymphokine-activated killers in patients with malignant neoplasms of the female reproductive system (a review of literature)

A.N. Gritsai¹, D.A. Baranovsky², M.V. Kiselevsky¹, I.L. Gulyaeva³

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow;

²Department of Oncology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;

³Department of Pathological Physiology, E.A. Vagner Perm State Medical University Ministry of Health of Russia

The review highlights current approaches to adoptive immunotherapy in patients with malignant neoplasms of the female reproductive system. In spite of the obvious advances made by scientists of the world in treating malignant neoplasms, the existing treatment options remain insufficiently effective. To search for novel highly effective and safe treatments is an urgent problem of oncology. Adoptive immunotherapy is one of the priorities in this regard.

Key words: oncopathology of the female reproductive system; standardized morbidity rates; chemotherapy; radiotherapy; adoptive immunotherapy; natural killer cells; lymphokine-activated killers; mononuclear leukocytes; tumor ascites; ovarian cancer; breast cancer

Злокачественные новообразования женской репродуктивной системы занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости женского населения. В России за период с 1990 по 2000 г. прирост стандартизованных показателей заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) составил 32,5 %, раком эндометрия — 28 %, раком яичников (РЯ) — 12 % [1]. Злокачественные новообразования органов женской репродуктивной системы в 2008 г. стали причиной смерти 42 808 человек, что составило 14,97 % от общего числа ушедших из жизни от онкологических заболеваний в России [2].

Несмотря на очевидные успехи ученых всего мира в лечении вышеуказанных форм злокачественных но-

вообразований, существующие методы лечения (хирургический, химио- и лучевая терапия) остаются недостаточно эффективными. В свою очередь, поиск новых высокоэффективных и безопасных методов лечения при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы является актуальной проблемой современности. Одним из приоритетных направлений в решении этой задачи является адоптивная иммунотерапия. Еще в 80-е гг. XX в. работы С.А. Розенберга, основанные на активации эффекторов врожденного иммунитета — натуральных киллеров (NK), дали надежду на возможность использования ресурсов иммунной системы для терапии пациентов с неоплазиями [3].

В последние десятилетия благодаря достигнутым успехам в области онкологии, иммунологии, молекулярной биологии были раскрыты глубинные механизмы канцерогенеза, иммунопатогенеза опухолевого роста, что привело к всплеску интереса к иммунотерапии онкологических заболеваний. Данный вид терапии является более патогенетически обоснованным по сравнению с существующими ранее способами лечения злокачественных опухолей, поскольку в основе этого метода лежит активация естественных для организма защитных механизмов иммунитета.

Заслуживает внимания и тот факт, что в итоговом номере за 2013 г. журнала Science — одного из самых авторитетных в мире научных изданий, прорывом года были названы достижения в области иммунотерапии опухолей [4].

В настоящее время можно выделить два ведущих направления в иммунотерапии онкологических заболеваний (биотерапии). Одно из них нацелено на активацию системы врожденного (базисного) иммунитета с использованием NK и других иммунокомпетентных клеток (отмечено, что их активность существенно увеличивается при воздействии цитокинов — интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерферонов). Другое направление — активация системы адаптивного (приобретенного) иммунитета с помощью профилактических и лечебных вакцин, изготовленных на основе дендритных клеток.

Известно, что у онкологических больных имеет место нарушение клеточного иммунитета, при этом активность Th2 не изменена, а активность Th1 снижена. На начальных этапах развития опухолевого процесса основную защитную роль играют цитотоксические лимфоциты (CD8+). По мере прогрессирования заболевания экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости I класса снижается. В этой ситуации функцию защиты начинают выполнять NK (CD16). Они осуществляют антиген-независимый лизис опухолевых клеток.

Адоптивная клеточная терапия — форма пассивной биотерапии посредством введения в организм больного аутологичных или аллогенных иммунокомпетентных клеток, активированных и генерированных *ex vivo* и обладающих противоопухолевым эффектом. При культивировании лимфоцитов крови больного с рекомбинантным ИЛ-2 образуются лимфокин-активированные киллеры (ЛАК). В ряде исследований показано, что ЛАК наряду с NK способны вызывать лизис опухолевых клеток, а также синтезировать и высвобождать биологически активные вещества, такие как цитокины. Однако они отличаются от NK тем, что не имеют характерных рецепторов и способны поражать больший диапазон опухолевых клеток. Кроме того, ЛАК, в отличие от NK, разрушают молодые клетки опухоли. Механизм действия ЛАК связан с уничтожением клеток-мишеней

посредством выделения тумороцидных молекул (перфоринов и гранзимов), секрецией веществ, рекрутирующих (обновляющих) иммунокомпетентные клетки, антителозависимой клеточной цитотоксичностью [5]. К адоптивной иммунотерапии относится также введение полученных от больного и активированных в присутствии рекомбинантного ИЛ-2 инфильтрирующих опухоль лимфоцитов — TIL-клеток (tumor-infiltrating lymphocytes). Противоопухолевая цитотоксичность TIL-клеток в 50–100 раз выше, чем ЛАК [6].

Применение адоптивной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии в последнее время все чаще находит отклики не только в лечении меланомы, рака почки, рака желудка и т. д. (области, в которых на сегодняшний день получены достаточно впечатляющие результаты), но и в лечении пациенток со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы. В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения адоптивной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии у пациенток с РЯ и РМЖ.

Адоптивная ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапия у пациенток с раком яичников

Эпителиальный РЯ является наиболее распространенной формой в структуре опухолевой заболеваемости женской репродуктивной системы и занимает 3-е место, а смертность от РЯ прочно удерживает 1-е место [7]. Циторедуктивная хирургия и химиотерапия на основе платины остаются в настоящее время методом выбора в лечении РЯ, однако пятилетняя выживаемость в продвинутой стадии заболевания составляет всего 38 % [8].

Обращает на себя внимание и тот факт, что в большинстве случаев РЯ сопровождается опухолевыми асцитами (ОА), что само по себе является жизнеугрожающим состоянием. Необходимо отметить, что эффективность химиотерапии, таксанов и препаратов платины по-прежнему оставляет желать лучшего. Так, при химиотерапии 2-й линии, имеющей, как правило, паллиативный характер, продолжительность жизни составляет 9–12 мес. Пятилетняя выживаемость пациенток с асцитными формами РЯ составляет около 5 %, а у пациенток без асцита — 45 % [9]. Значительный вклад в применение иммунотерапии у пациенток с РЯ внесла группа ученых под руководством R.S. Feedman, показавших в ряде исследований, что внутрибрюшинное введение ИЛ-2 в комбинации с интерфероном-γ и активированными *ex vivo* лимфоцитами, выделенными из ОА, приводило не только к регрессии экссудата у больных РЯ, в ряде случаев отмечалось также значительное снижение маркера СА-125 и стабилизация [10]. В отечественной практике обращают на себя внимание работы М.В. Киселевского и соавт., К.С. Титова и соавт., посвященные адоптивной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии у пациенток

с РЯ. В частности, в ряде работ показано, что у больных прогрессирующим химиорезистентным РЯ при интраперитонеальном использовании рекомбинантного ИЛ-2 и ЛАК-клеток полное исчезновение асцита отмечается в 56–60 % случаев [11], а интраперитонеальная биотерапия ОА у больных с диссеминированным химиорезистентным РЯ характеризуется примерно равной высокой клинической эффективностью: объективный эффект при ИЛ-2/аллоген-ЛАК-терапии достигнут у 82,6 % и при ИЛ-2-терапии – у 72,0 % больных с удовлетворительной переносимостью, отсутствием гематологической и других видов токсичности [12], кроме того, снижение уровня онкомаркера СА-125 отмечено у 50 %, а частичная регрессия опухоли – у 13 % больных.

Адоптивная ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапия у пациенток с раком молочной железы

РМЖ в последние годы занимает лидирующие позиции как в структуре заболеваемости, так и в структуре смертности женского населения. Так, в 2011 г. в России зарегистрировано 51 865 новых случаев РМЖ, а число умерших составило 17,3 тыс. женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст 45–50 лет. Грозным осложнением опухолевого процесса в 48 % случаев является экссудативный плеврит. Своевременное проведение системной химиотерапии в большинстве случаев приводит к ликвидации плевральных выпотов. Однако стоит отметить, что химиотерапевтическое лечение не всегда имеет высокую эффективность, а про-

ведение его носит ряд особенностей, не всегда позволяющих назначить терапию. В том случае, когда химиотерапия оказалась малоэффективной или назначение ее невозможно, необходимо внутривнутриплевральное введение противоопухолевых лекарственных препаратов. Новые возможности лечения опухолевых плевритов при РМЖ появляются благодаря развитию методов внутривнутриплевральной иммунотерапии с использованием рекомбинантного ИЛ-2 и ЛАК [13]. Первые работы о цитотоксической активности НК-клеток в сыворотке периферической крови больных РМЖ принадлежат группе ученых из Института онкологии и радиологии Департамента экспериментальной и клинической онкологии (Белград, Югославия), которые показали, что с прогрессированием заболевания активность НК-клеток ослабевает [14, 15]. Наряду с этим исследовательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина сообщает об успешной внутривнутриплевральной терапии 28 пациенток, страдающих РМЖ, в возрасте от 45 до 70 лет, общая эффективность внутривнутриплевральной ИЛ-2-иммунотерапии которых составила 93,3 % [16].

Таким образом, современные возможности адоптивной иммунотерапии при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы, основанные на применении иммунотерапии в сочетании с хирургическим лечением, химиотерапией или облучением, расширяют спектр возможностей противоопухолевого лечения, позволяют увеличить безрецидивную выживаемость и улучшить качество жизни пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акуленко Л.В. Клиническая лекция: о наследственном раке органов женской репродуктивной системы. Онкогинекология 2012;(1):24–31.
2. Гордиенко В.П., Капиноненко Н.А. Павлов А.В. и др. Заболеваемость и смертность при раке органов репродуктивной системы в отдельно взятом регионе. Дальневост мед журн 2010;(2):116–20.
3. Mulé J.J., Shu S., Schwarz S.L., Rosenberg S.A. Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant interleukin-2. Science 1984;225(4669):1487–9.
4. Волков М.Н. Иммунотерапия рака – важнейшее достижение мировой науки в 2013 году. Практ онкол 2014;15(1):1–6.
5. Черешнев В.А., Шмагель К.В. Иммунология. М.: НП «Центр стратегического партнерства», 2014. 520 с.
6. <http://www.onclive.com/conference-coverage/asco-2014/HPV-Targeting-Immunotherapy-Shows-Early-Promise-in-Cervical-Cancer#sthash.m4A6Xaj0.dpuf>.
7. Грицай А.Н., Лебединская О.В., Анисимова Н.Ю. и др. Характер лейкоцитарной инфильтрации опухолей больных раком яичников. Справ акуш-гин 2011;(1–2):23–7.
8. Zsiros E., Tanyi J., Balint K., Kandalafi L.E. Immunotherapy for ovarian cancer: recent advances and perspectives. Curr Opin Oncol 2014;26(5):492–500.
9. 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.
10. Титов К.С., Грицай А.Н., Демидов Л.В. и др. Интраперитонеальная биотерапия у больных с асцитными формами диссеминированного рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;(3–4):169–72.
11. Feedman R.S., Kudelka A.P., Kavanagh J.J. Clinical and biological effects of intraperitoneal injections of recombinant interferon-gamma and recombinant interleukin 2 with or without tumor-infiltrating lymphocytes in patients with ovarian or peritoneal carcinoma. Clin Cancer Res 2000;6(6):2268–78.
12. Киселевский М.В., Блюменберг А.Г. Адоптивная иммунотерапия рака яичников. Сборник статей, приуроченный к Европейской школе по онкологии. 2001. С. 164–76.
13. Титов К.С., Демидов Л.В., Киселевский М.В. и др. Внутривнутриплевральная иммунотерапия метастатических плевритов у больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2009;(3–4):34–8.
14. Konjević G., Spuzić I. Evaluation of different effects of sera of breast cancer patients on the activity of natural killer cells. J Clin Lab Immunol 1992;38(2):83–93.
15. Mozaffari F., Lindemalm C. NK-cell and T-cell functions in patients with breast cancer: effects of surgery and adjuvant chemo- and radiotherapy. Br J Cancer 2007;97(1):105–11.
16. Титов К.С., Сельчук В.Ю., Киселевский М.В. и др. Роль клеточной биотерапии при внутриполостном лечении опухолевых серозитов у больных раком молочной железы и яичников. Вестн службы крови России 2012;(1):28–33.

Трофобластическая болезнь

Л.А. Мещерякова

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва

Контакты: Людмила Александровна Мещерякова 2010am@mail.ru

Трофобластическая болезнь включает группу патологических состояний трофобласта, всегда ассоциированных с беременностью. Актуальность изучения проблемы диагностики и лечения данной патологии очевидна в связи с молодым возрастом пациенток, высокой эффективностью лечения злокачественных форм болезни даже при отдаленных метастазах и возможностью полного излечения 98 % больных с сохранением у них репродуктивной функции. Залогом успеха являются: правильная и своевременная диагностика заболевания, проведение современного высокоэффективного лечения в специализированной клинике, обладающей всеми диагностическими возможностями и имеющей успешный опыт лечения таких больных. Знание клиницистами проблемы позволит избежать нередких ошибок как в диагностике, так и в выборе тактики лечения больных злокачественными трофобластическими опухолями, которые могут оказаться для части пациенток фатальными.

Статья посвящена вопросам диагностики, лечения и мониторинга трофобластической болезни. Теоретические аспекты иллюстрированы результатами лечения больных в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», являющемся экспертом в диагностике и лечении трофобластических опухолей в России.

Ключевые слова: трофобластическая болезнь, злокачественные трофобластические опухоли, пузырный занос, хориокарцинома, трофобластическая опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная трофобластическая опухоль, хорионический гонадотропин, диагностика, лечение, стандартная химиотерапия, гистологические формы трофобластических опухолей, клиническая классификация трофобластических опухолей

Trophoblastic disease

L.A. Meshcheryakova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

Trophoblastic disease encompasses a group of trophoblast abnormalities always associated with pregnancy. The urgency of studying the problem of the diagnosis and treatment of this pathology is clear because of the young age of patients, the high efficiency of treatment for malignant forms of the disease even in distant metastases and the possibility of their complete cure in 98 % of the patients with preserved reproductive function. The keystone of success is the correct and timely diagnosis of the disease and current highly effective treatment in the specialized clinic having all diagnostic facilities and successful experience in treating these patients. Clinicians' knowledge of the problem allows the avoidance of frequent errors both in the diagnosis and choice of treatment policy for patients with malignant trophoblastic tumors that may be fatal for some patients. The paper illustrates theoretical aspects with the results of treatment in patients at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center that is an expert in the diagnosis and treatment of trophoblastic tumors in Russia.

The paper deals with the diagnosis, treatment, and monitoring of trophoblastic disease.

Key words: trophoblastic disease; malignant trophoblastic tumors; hydatidiform mole; choriocarcinoma; placental bed trophoblastic tumor; epithelioid trophoblastic tumor; chorionic gonadotropin; diagnosis; treatment; standard chemotherapy; histological forms of trophoblastic tumors; clinical classification of trophoblastic tumors

Понятие «трофобластическая болезнь» (ТБ) обобщает несколько связанных между собой различных форм патологического состояния трофобласта: простой пузырный занос (ПЗ), инвазивный ПЗ, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа и эпителиоидная трофобластическая опухоль (ТО).

Термин «трофобластические неоплазии» («трофобластические новообразования» (ТН), понятие введено в клиническую практику в 2000 г. ВОЗ и FIGO при пересмотре последней классификации) объединяет два различных биологических процесса: персистенция в организме матери трофобластических клеток после завершения беременности (феномен, наиболее часто встречающийся после частичного

или полного ПЗ) и трофобластическая малигнизация (инвазивный ПЗ, хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная опухоль). Злокачественная трансформация элементов трофобласта может встречаться как во время беременности, так и после ее завершения.

ТО составляют 1 % от общего числа онкогинекологических опухолей и поражают женщин преимущественно репродуктивного возраста. Возникновение опухоли возможно как во время беременности, так и после ее завершения, но наиболее часто это происходит после ПЗ [1–5].

Характерными чертами злокачественных ТО (ЗТО) являются: высокая злокачественность, быстрое мета-

стазирование и при этом высокая частота излечения с помощью противоопухолевой лекарственной терапии даже при наличии отдаленных метастазов.

Правильное и своевременное противоопухолевое лечение позволяет достичь высокой (более 90 %) выживаемости. Это является актуальным в связи с особенностями развития ТБ у женщин преимущественно детородного возраста [6–8].

Сегодня одной из наиболее сложных проблем остается лечение резистентных ТО. Частота резистентности варьирует от 11 до 32 %, эффективность лечения резистентной опухоли составляет лишь 20–50 %. Поздняя диагностика болезни, неадекватное лечение больных в неспециализированной клинике с применением устаревших режимов химиотерапии, выполнение больным зачастую неоправданных операций приводит к ухудшению течения болезни и прогноза [9–12].

В странах Европы частота ТБ составляет 0,6–1,1:1000 беременностей, в США – 1:1200 беременностей, в странах Азии и Латинской Америки – 1:200 беременностей, в Японии – 2:1000 беременностей.

Частота возникновения различных форм ТБ по данным одного из самых крупных трофобластических центров Европы (Межрегиональный центр в Шеффилде, Великобритания): полный ПЗ – 72,2 %, частичный ПЗ – 5 %, хориокарцинома – 17,5 %, другие формы – 5,3 %. ТО возникают в результате малигнизации различных элементов трофобласта (цитотрофобласта, синцитиотрофобласта, промежуточных клеток), что обязательно ассоциируется с беременностью. ЗТО могут развиваться во время беременности, после родов, аборта, внематочной беременности, но чаще после ПЗ, являющегося результатом генетических нарушений беременности [13–16].

В соответствии с гистологической классификацией выделены следующие формы ТН.

Гистологическая классификация ТН (ВОЗ, 2003)

1. ПЗ (9100/0)
 - 1.1. Полный ПЗ (9100/0)
 - 1.2. Частичный ПЗ (9103/0)
 - 1.3. Инвазивный ПЗ (9100/1)
 - 1.4. Метастатический ПЗ (9100/1)
2. Хориокарцинома (9100/3)
3. ТО плацентарного ложа (9104/1)
4. Эпителиоидная ТО (9105/3)

Гистологическая форма ТО имеет важное прогностическое значение. В связи с этим следует помнить о необходимости тщательного исследования и сохранения морфологического материала, полученного при диагностическом выскабливании матки, удалении метастазов из не выявленного очага у молодых женщин.

ПЗ наиболее часто встречается среди опухолей трофобласта (1:1000 беременностей), является резуль-

татом генетических нарушений беременности [8]. ПЗ локализуется в матке (реже в маточной трубе), чаще возникает у юных и пожилых беременных, в низкой социально-экономической среде. ПЗ не обладает инвазивным ростом, не метастазирует. Частота излечения – 100 %.

Выделяют два вида ПЗ: полный и частичный. Наиболее частой формой является полный ПЗ.

Полный ПЗ чаще выявляется в сроки 11–25 нед беременности, является преимущественно диплоидным, содержит хромосомный набор 46,XX, обе хромосомы отцовские. В 3–13 % встречается комбинация 46,XY, все хромосомы отцовские. Полный ПЗ характеризуется отсутствием признаков зародышевого и эмбрионального развития. Злокачественная трансформация возникает в 20 % наблюдений, при комбинации 46,XY чаще развивается метастатическая опухоль. Первым клиническим признаком является несоответствие размеров матки сроку беременности: матка больше срока беременности. Макроскопически визуализируются отечные хориальные ворсинки, пузырьки.

Частичный ПЗ составляет 25–74 % всех ПЗ. Возможно выявление в сроки 9–34 нед беременности. Частичные ПЗ всегда триплоидны, с одной материнской хромосомой (чаще – 69,XXY; 69,XXX; реже – 69,XY), имеют место фрагменты нормальной плаценты и плода. Ранее считалось, что частичные ПЗ не малигнизируются. В настоящее время доказана возможность злокачественной трансформации (до 5 %). При частичном ПЗ размеры матки меньше или соответствуют сроку, макроскопически определяются фрагменты плода, плаценты и отечные хориальные ворсинки [6].

Основные клинические симптомы пузырного заноса обычно диагностируются перед 18-й неделей беременности. К ним относятся: влагалищное кровотечение (более 90 %), размеры матки больше срока беременности (50 %), двухсторонние текалютеиновые кисты 8 см и более (20–40 %).

Диагностика ПЗ основана на следующих критериях: оценка клинических симптомов во время беременности, ультразвуковая томография органов малого таза, определение сывороточного уровня бета-хорионического гонадотропина (ХГ).

Тактика врача при ПЗ: вакуум-эвакуация ПЗ с контрольным острым кюретажем и гистологическое исследование материала. Пациенткам с резус-отрицательной кровью и частичным ПЗ необходимо ввести антирезус-иммуноглобулин. В последующем все пациентки подвергаются динамическому контролю в течение 1 года.

Мониторинг после удаления ПЗ заключается в еженедельном исследовании сывороточного уровня бета-ХГ до получения 3 последовательных отрицательных результатов. Затем уровень ХГ исследуется ежеме-

сячно в течение 1 года. Обязательным этапом обследования является ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ) органов малого таза через 2 нед после эвакуации ПЗ. Кроме этого необходимо выполнить пациентке рентгенологическое исследование легких после эвакуации ПЗ. В дальнейшем пациентке рекомендуется обязательное ведение менограммы не менее 3 лет после ПЗ.

В норме уровень бета-ХГ нормализуется через 4–8 нед после эвакуации ПЗ. Повышенный уровень ХГ после 8 нед может свидетельствовать о развитии ЗТО, что требует обязательного повторного обследования больной (гинекологический осмотр, УЗКТ органов малого таза и рентгенограмма легких). Исключение: допустимо наблюдение до 16 нед только при постоянном снижении уровня ХГ.

Химиотерапия после удаления ПЗ при постоянном снижении уровня ХГ до нормальной величины не проводится. Исключение составляют пациентки, у которых невозможен мониторинг после удаления ПЗ. Им рекомендуется химиотерапия в стандартном режиме: метотрексат, лейковорин, 3 курса с последующим обследованием [17].

После ПЗ необходима контрацепция в течение 1 года после нормализации уровня ХГ.

Непосредственное излечение после удаления ПЗ достигается в 80 % случаев, в 20 % возможно развитие ЗТО.

Развитие ЗТО в 50 % случаев имеет место после ПЗ (полный ПЗ – 20 %, частичный ПЗ – 5 %), в 25 % – после нормальной беременности и родов, в 25 % – после аборта и эктопической беременности.

К ЗТО относят инвазивный и метастатический ПЗ, хориокарциному, ТО плацентарного ложа и эпителиоидную ТО.

Инвазивный ПЗ может встречаться одновременно с простым (полостным) ПЗ. Морфологическое подтверждение инвазивного ПЗ возможно лишь в удаленной матке или метастатическом очаге (признаки инвазии ворсинок в миометрий и другие ткани). Инвазивный ПЗ характеризуется наличием отечных ворсинок хориона, отсутствием эмбриональных сосудов и вторжением пролиферирующих элементов цитотрофобласта в миометрий. Опухоль обладает способностью к быстрой и глубокой инвазии в миометрий и может вызывать тяжелое интраперитонеальное кровотечение.

Характерными чертами инвазивного ПЗ являются локальное расположение опухоли, инвазивный рост и редкое метастазирование (20–40 %) преимущественно во влагалище, вульву, легкие. Инвазивный ПЗ значительно чаще, чем простой ПЗ, трансформируется в хориокарциному. Инвазивный ПЗ обладает высокой чувствительностью к химиотерапии и характеризуется благоприятным прогнозом.

Трофобластическая хориокарцинома представлена смешанной структурой из эпителия трофобласта с элементами цито-, синцитиотрофобласта и клеток промежуточного звена, ворсинки отсутствуют. Опухоль характеризуется быстрой и глубокой инвазией в окружающие ткани и стенки сосудов. Быстрый рост опухоли сопровождается обширными центральными некрозами с сохранением по периферии жизнеспособных клеток.

Трофобластическая хориокарцинома составляет 1:20 000 беременностей (1:160 000 нормальных родов, 1:15 380 абортов, 1:5330 эктопических беременностей, 1:40 ПЗ). Хориокарцинома характеризуется быстрым ростом первичной опухоли, глубокой инвазией в стенку матки с разрушением последней, кровотечением. Кроме этого, для хориокарциномы характерна высокая частота метастазирования в отдаленные органы (легкие – 80 %, влагалище – 30 %, органы малого таза – 20 %, печень, головной мозг – 10 %, селезенка, желудок, почки – 5 %). Первыми клиническими симптомами являются кровотечение или обнаружение отдаленных метастазов. Хориокарцинома высокочувствительна к химиотерапии, что позволяет достичь излечения в более чем 90 % наблюдений.

ТО плацентарного ложа – редкая неворсинчатая опухоль, возникающая на плацентарной части трофобласта, преимущественно из клеток синцитиотрофобласта. Характеризуется инфильтрирующим ростом с внедрением в стенку сосудов и замещением их гладкомышечных элементов гиалиновым материалом. Часто протекает с разрушением серозной оболочки матки и массивным кровотечением. Для ТО плацентарного ложа характерно незначительное повышение уровня ХГ, более информативным является определение плацентарного лактогена в сыворотке крови и иммуногистохимическое исследование удаленных тканей с плацентарного ложа [18–25].

ТО плацентарного ложа в 95 % наблюдений возникает после родов, имеет солидную структуру, характеризуется как инвазивным ростом в миометрий и окружающие ткани, так и в просвет полости матки. Для ТО плацентарного ложа характерно непредсказуемое клиническое течение: в 90 % случаев либо регрессирует, либо поддается лечению, в 10 % наблюдений метастазирует и слабо чувствительна к стандартной химиотерапии. Оптимальным методом лечения первичной опухоли является гистерэктомия, при метастатическом поражении – химиотерапия для высокого риска резистентности опухоли.

Эпителиоидная ТО – самая редкая ЗТО, развивается из клеток промежуточного звена трофобласта, характеризуется отсутствием ворсин, скоплением атипичных моноклеарных трофобластических клеток и элементов синцитиотрофобласта, внешним видом,

схожим с эпителиальными клетками. При иммуногистохимическом исследовании эпителиоидная ТО позитивна к альфа-ингибину, цитокератину, эпидермальному фактору роста и лишь центральная часть опухоли позитивна к плацентарному лактогену и ХГ. Опухоль характеризуется узловой формой роста с инвазией в миометрий, без фокусов некроза и кровоизлияний [26–33].

Клинические особенности эпителиоидной ТО следующие: опухоль чаще локализуется в дне матки, перешейке или слизистой цервикального канала (последняя локализация может симулировать картину рака цервикального канала); клинические проявления чаще развиваются в репродуктивном возрасте, но возможны и в более позднем возрастном периоде, спустя годы от последней беременности; возможно проявление болезни в виде отдаленных метастазов (без признаков первичного поражения матки). Для дифференцированного диагноза необходимо исследование сывороточного уровня ХГ, гистологическое и иммуногистохимическое исследование удаленных тканей с маркерами. Оптимальным методом лечения является хирургическое удаление первичной опухоли и метастазов с химиотерапией для высокого риска резистентности опухоли. Прогноз предсказать трудно.

В настоящее время диагностика ЗТО базируется на ряде критериев. Среди них есть наиболее важные в построении диагноза. Для правильной постановки диагноза необходимо изучить жалобы больной, гинекологический и акушерский анамнез. Следует обратить внимание на наличие у пациентки беременности в анамнезе, подтверждающей возможность развития у нее ТБ. Абсолютное большинство женщин репродуктивного возраста жалуются на нарушения менструального цикла (аменорея, ациклические кровяные выделения, олигоменорея, маточные кровотечения различной интенсивности и продолжительности). Более редкими являются жалобы на боли внизу живота, в грудной клетке, кашель, кровохарканье, головную боль, различные проявления токсикоза беременных, возможны явления тиреотоксикоза. В отдельных случаях пациентки самостоятельно обнаруживают метастазы во влагалище или опухоль в малом тазу, пальпируемую через переднюю брюшную стенку. Данные проявления болезни свидетельствуют о распространенном опухолевом процессе и поздней диагностике.

При гинекологическом осмотре часто можно обнаружить увеличение размеров матки, несоответствие их сроку беременности, дню после родов. Кроме этого, можно пальпировать опухолевые образования в стенке матки, малом тазу, влагалище (чаще выявляются при осмотре в зеркалах). Патогномоничным признаком развития ТБ является наличие у больной текалютеиновых кист, часто очень больших размеров. В связи

с этим существует риск перекручивания ножки кисты с развитием клиники «острого живота».

Часто наличие ациклических кровотечений у больных приводит к необходимости выскабливания полости матки с лечебно-диагностической целью. Полученный материал обязательно подлежит морфологическому исследованию. У большей части больных диагноз ТО ставится на основании данных морфологического исследования.

Однако не всегда удается получить морфологическое подтверждение ТО. Клиницистам следует помнить, что для ЗТО морфологическая верификация не является обязательной. В связи с этим не следует добиваться получения дополнительного материала путем повторных выскабливаний. Повторные выскабливания полости матки могут привести к перфорации органа, кровотечению и необходимости выполнения гистерэктомии молодой женщине.

Роль морфологического исследования возрастает при изучении удаленных метастазов опухоли. Часто это является ключом к постановке диагноза у пациенток со стертой картиной болезни, а также у пациенток в менопаузе.

Основным ключом к постановке диагноза ЗТО является исследование сывороточного уровня бета-субъединицы ХГ. В норме ХГ образуется в синцитиотрофобластических клетках плаценты, что обуславливает высокий уровень гормона у беременных. Любое повышение уровня ХГ, не связанное с развивающейся беременностью, свидетельствует о возникновении ТО. Диагностическая чувствительность ХГ при ТБ близка к 100 %.

Таким образом, наличие у больной репродуктивного возраста нарушений менструального цикла, ациклических кровотечений и беременности в анамнезе всегда требует исключения у нее ТБ путем определения уровня ХГ в сыворотке крови. Плато или увеличение уровня ХГ в 3 последующих исследованиях в течение 14 дней свидетельствует о развитии ЗТО.

Другим важным для диагностики ЗТО гормоном является плацентарный лактоген, который наиболее информативен для уточнения диагностики ТО плацентарного ложа.

Для диагностики метастазов ТО рекомендовано рентгенологическое исследование органов грудной полости для стадирования болезни и планирования лечения (ФИГО, 2000). Может использоваться и рентгеновская компьютерная томография (РКТ) легких. Метастазы в печени (и других органах брюшной полости и забрюшинного пространства) диагностируются с помощью РКТ или УЗКТ. Диагностика церебральных метастазов осуществляется с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) или РКТ [4].

УЗКТ в диагностике первичной опухоли матки наряду с определением уровня ХГ является обязатель-

ным, высокоинформативным, абсолютно доступным и не имеющим каких-либо побочных воздействий для организма пациентки методом. Современная УЗКТ позволяет быстро и надежно диагностировать наличие первичной опухоли трофобласта в матке, оценить распространенность процесса. Современная УЗКТ, выполненная трансвагинальным высокочастотным датчиком, позволяет выявить первичную опухоль матки от 0,4 см в диаметре [34–37].

Таким образом, УЗКТ и определение опухолевого маркера (ХГ) позволяют в ранние сроки после завершения беременности или удаления ПЗ диагностировать возникновение ЗТО матки, исключая необходимость повторных диагностических выскабливаний, снижая риск осложнений, метастазирования и улучшая прогноз.

Прогностически важной является своевременная диагностика метастатического поражения головного мозга. В соответствии с консенсусом, принятым клиницистами трофобластических центров, выполнение РКТ головного мозга является обязательным у всех больных с высоким риском резистентности ТО и метастатическим поражением легких и другими отдаленными метастазами.

Однако диагностическая ценность МРТ значительно превосходит РКТ, особенно при выполнении с контрастированием. Главный недостаток — высокая стоимость исследования. Метод целесообразно применять в сложных клинических случаях, при необходимости выполнения нейрохирургических вмешательств по удалению резистентных метастазов хориокарциномы в головном мозге.

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) — новый метод исследования, дополнительно позволяющий выявить локализацию резистентных очагов опухоли. Это особенно важно при планировании хирургического лечения у больных с резистентностью ТО. Еще большей информативностью обладает метод ПЭТ-КТ [38–42].

В 2000 г. ВОЗ и FIGO приняты современные критерии диагноза ТН.

Критерии диагноза ТН:

- плато или увеличение уровня бета-ХГ в сыворотке крови после удаления ПЗ в 3 последовательных исследованиях в течение 2 нед (1, 7, 14-й дни исследования);
- повышенный уровень ХГ через 6 мес и более после удаления ПЗ;
- гистологическая верификация опухоли (хориокарцинома, опухоль плацентарного ложа, эпителиоидная ТО).

Таким образом, самым ранним признаком развития ТО является увеличение сыровоточного уровня бета-ХГ при динамическом контроле у пациенток с беременностью в анамнезе. Поэтому всем женщинам с различными нарушениями менструального цикла

и беременностью в анамнезе следует определять сыровоточный уровень ХГ. Молодым пациенткам с выявленными метастазами неясной этиологии обязательно следует определять уровень ХГ.

Первичное обследование больных ТО включает: определение сыровоточного уровня ХГ, гинекологический осмотр, УЗКТ органов малого таза, рентгенологическое исследование легких. При метастатическом поражении легких дополнительно необходимо выполнить: РКТ головного мозга с контрастированием, УЗКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства; при метастатическом поражении головного мозга — МРТ головного мозга с контрастированием. В случае выявления высокого уровня ХГ при отсутствии визуализируемой опухоли пациентке следует выполнить РКТ легких.

Классификация ТН позволяет оценить распространение опухолевого процесса и риск возникновения резистентности опухоли к стандартной химиотерапии с помощью шкалы прогностических факторов (табл. 1).

Прогноз при ТО у абсолютного большинства больных определяется не только распространением опухоли, но, прежде всего, выбором начальной химиотерапии, которая в настоящее время является стандартной и принята всеми трофобластическими центрами мира [4, 7].

Лечение больных ТО следует проводить в специализированной клинике, располагающей всеми современными возможностями диагностики, а главное — опытом успешного лечения таких больных [9–12, 43–47]. Лечение всегда начинается стандартной химиотерапией 1-й линии, режим которой определяется группой риска возникновения резистентности опухоли по шкале FIGO (2000) (табл. 2).

Пациенткам, получавшим ранее нестандартные режимы химиотерапии, после оценки группы риска следует обязательно начать стандартную химиотерапию.

Кровотечение из опухоли не является противопоказанием к началу химиотерапии, которую необходимо проводить параллельно с интенсивной гемостатической терапией.

Клинический мониторинг в процессе химиотерапии включает в себя: еженедельный контроль сыровоточного уровня ХГ (дни 0, 7, 14, 21-й и т.д.); еженедельное исследование клинического анализа крови (дни 0, 7, 14, 21-й и т.д.), биохимических показателей крови (1 раз в 2 нед — дни 0, 14, 28-й и т.д.), исследование функции почек (анализ мочи 1 раз в 2 нед — дни 0, 14, 28-й и т.д.).

Главным критерием эффективности лечения является прогрессивное еженедельное снижение сыровоточного уровня ХГ.

Лечение проводится до нормализации уровня ХГ с последующими 3 курсами профилактической химио-

Таблица 1. Классификация ТН (объединенная классификация FIGO и ВОЗ, 2000)

Стадия	Локализация новообразования			
I	Болезнь ограничена маткой			
II	Распространение новообразования за пределы матки, но ограничено половыми органами (придатки, широкая связка матки, влагалище)			
III	Метастазы в легких с поражением половых органов и без него			
IV	Все другие метастазы			
Характеристика	Количество баллов			
	0	1	2	4
Возраст	Менее 40 лет	Более 40 лет	—	—
Исход предшествующей беременности	ПЗ	Аборт	Роды	—
Интервал* (мес)	Менее 4	4–6	7–12	Более 12
Уровень ХГ (МЕ/л)	Менее 10 ^{3**}	10 ³ –10 ⁴	10 ⁴ –10 ⁵	Более 10 ⁵
Наибольшая опухоль, включая опухоль матки (см)	Менее 3	3–5	Более 5	—
Локализация метастазов	Легкие	Селезенка, почки	Желудочно-кишечный тракт	Печень, головной мозг
Количество метастазов	—	1–4	5–8	Более 8
Предыдущая химиотерапия	—	—	1 препарат	2 или более цитостатиков

Примечание. * — интервал между окончанием предыдущей беременности и началом химиотерапии; ** — низкий уровень ХГ может быть при ТО на месте плаценты. При сумме баллов 6 и менее — низкий риск развития резистентности опухоли; 7 и более баллов — высокий риск развития резистентности опухоли.

Таблица 2. Стандартная химиотерапия ТО 1-й линии

Низкий риск	Высокий риск
Метотрексат 50 мг внутримышечно (в/м) в 1, 3, 5, 7-й дни Лейковорин 6 мг в/м в 2, 4, 6, 8-й дни, через 30 ч после введения метотрексата Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии*	ЕМА-СО** Этопозид 100 мг/м ² внутривенно (в/в) капельно в 1-й, 2-й дни Дактиномицин 500 мкг в/в в 1-й, 2-й дни Метотрексат 100 мг/м ² в/в струйно, с последующей 12-часовой инфузией в дозе 200 мг/м ² в 1-й день Лейковорин 15 мг в/м через 24 ч после введения метотрексата, затем каждые 12 ч — 3 дозы Циклофосфан 600 мг/м ² в/в капельно в 8-й день Винкристин 1 мг/м ² в/в струйно в 8-й день Повторение курсов с 15-го дня химиотерапии*

Примечание. * — лечение проводится до нормализации уровня ХГ, затем дополнительно 3 профилактических курса в аналогичном режиме; ** — лечение в 1-й, 2-й дни проводится с обязательной гидратацией до 2 л, трансфузией раствора гидрокарбоната натрия и противорвотной терапией.

терапии в аналогичном режиме либо до появления признаков резистентности опухоли.

Резистентность ТО — лекарственная устойчивость опухоли к стандартной химиотерапии 1-й линии. По данным K.D. Bagshawe, G. Bolis, A. Gore, J. Lurain, E. Newlands, J. Plascencia, частота возникновения резистентности составляет 11–24 %, частота излечения больных при резистентности ТО — не более 50–75 %. По данным гинекологического отделения ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (1996–2013 гг.), частота

возникновения резистентности составляет 13 %, частота излечения — 83 %.

Лечение больных при возникновении резистентности опухоли является сложной и до конца не решенной проблемой, особенно для пациенток с высоким риском [48–50].

Наиболее частыми причинами возникновения резистентности ТО являются: неадекватное планирование химиотерапии 1-й линии, нарушение режима стандартной химиотерапии (уменьшение дозы пре-

паратов, увеличение интервалов между курсами, необоснованное сокращение продолжительности химиотерапии), необоснованная смена режимов химиотерапии, отказ от профилактических курсов химиотерапии и в отдельных случаях — биологические особенности опухоли.

Самые ранние критерии резистентности ЗТО — зафиксированное при 3 последовательных исследованиях в течение 10 дней увеличение уровня ХГ во время или по окончании химиотерапии (до 6 мес) или плато/снижение уровня ХГ менее 10 %.

Обследование и лечение больных с резистентностью ТО должно проводиться только в специализированной клинике, имеющей все необходимое современное оборудование для тщательного обследования пациентки (УЗКТ, РКТ, МРТ) и положительный опыт лечения таких больных, так как прогноз определяется эффективностью стандартной химиотерапии 2-й линии [51–56].

В настоящее время значительно сократились показания к хирургическому лечению ЗТО: кровотечение из первичной опухоли или метастаза, угрожающее жизни больной, перфорация опухолью стенки матки, резистентность первичной опухоли (при неэффективности стандартной химиотерапии 1-й и 2-й линии и отсутствии отдаленных метастазов), резистентность метастазов опухоли (при отсутствии первичной опухоли возможно одномоментное удаление всех резистентных очагов).

Оптимальным объемом операции является органосохраняющая гистеротомия с иссечением опухоли в пределах здоровых тканей у больных репродуктивного возраста и резекция пораженного органа с резистентным метастазом в пределах здоровых тканей (возможно — эндоскопическим путем).

Наиболее прогностически неблагоприятными являются ЗТО с метастазированием в центральную нервную систему. Следует подчеркнуть, что пациентки с церебральными метастазами потенциально излечимы как с помощью одной химиотерапии, так и путем комбинированного лечения (химиотерапия + облучение). Лечение больных с церебральными метастазами должно проводиться только в условиях специализированной онкологической клиники, располагающей

не только всеми современными диагностическими возможностями (РКТ, МРТ, ПЭТ), но и опытом успешного лечения таких больных [57–63].

Значительно сократились и показания к лучевой терапии при ТО. Основное показание — метастазы опухоли в головном мозге. Оптимально — дистанционная гамма-терапия на весь головной мозг (разовая очаговая доза — 2 Гр, суммарная очаговая доза — 30–40 Гр).

В последние годы стало возможным локальное воздействие на метастазы в головном мозге без повреждения здоровой ткани: стереотаксическая лучевая терапия и радиохирurgia (гамма-нож, кибер-нож). Это расширило возможности лечения резистентных метастазов ЗТО в мозге.

Рецидивы болезни встречаются достаточно редко. Частота выявления рецидивов ТО варьирует от 3 до 8 % (у больных с высоким риском резистентности — до 20 %). Все рецидивы диагностируются в сроки от 6 до 36 мес (наиболее часто — от 6 до 18 мес). Частота излечения больных с рецидивами составляет 75 %.

Фертильность пациенток, подвергшихся химиотерапии по поводу трофобластических опухолей

Абсолютное большинство исследователей считают, что возможность деторождения у молодых пациенток сохраняется, число аномальных беременностей при этом не выше, чем в популяции. Данные последних лет свидетельствуют, что безопасным сроком (в отношении аномалий развития) для наступления беременности и вынашивания здорового ребенка является 12 мес от окончания последнего курса химиотерапии. Не выявлено также зависимости между проведенной химиотерапией и последующим бесплодием [64].

В качестве иллюстрации современных возможностей лечения ЗТО приводим данные о лечении больных, проведенном в соответствии с современными принципами в гинекологическом отделении ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (1996–2013).

Общая характеристика больных. Лечение получали 345 больных в возрасте от 14 до 57 лет (средний возраст — 30 лет). Интервал от завершения беременности до манифестации болезни варьировал от 1 до 30 мес,

Таблица 3. Распределение больных по стадиям (FIGO)

Стадия FIGO	I	II	III	IV
Низкий риск резистентности (n = 260)	213 (82 %)	10 (4 %)	37 (14 %)	—
Высокий риск резистентности (n = 85)	21 (25 %)	3 (4 %)	33 (39 %)	28 (32 %)
Всего (n = 345)	234 (68 %)	13 (4 %)	70 (20 %)	28 (8 %)

Таблица 4. Данные морфологического исследования

ПЗ	162 (47 %)
Инвазивный ПЗ	18 (5 %)
Хориокарцинома	52 (15 %)
Эпителиоидная опухоль	9 (3 %)
ТО плацентарного ложа	8 (2 %)
Без верификации	96 (28 %)

в нескольких наблюдениях составлял 4, 7, 10, 12, 14, 15 и 19 лет.

Различным хирургическим вмешательствам до установления диагноза подверглись 56 (16 %) пациенток (36 из них выполнена гистерэктомия). До обращения в РОНЦ 69 (20 %) пациенток получали нестандартную химиотерапию, которая оказалась неэффективной.

Лечение 345 пациенток в нашей клинике начато с химиотерапии стандартными режимами (табл. 3–5). Одной пациентке, ранее получавшей курсы химиоте-

Таблица 5. Результаты лечения больных ЗТО (1996–2013)

Число больных		345
Излечено	Всего	337 (97,6 %)
	I стадия	234 (100 %)
	II стадия	13 (100 %)
	III стадия	67 (96 %)
	IV стадия	23 (82 %)
Умерли		8 (2,4 %)
Частота резистентности		42 (12 %)
Частота гистерэктомии		6 (2 %)

рапии в другом лечебном учреждении, выполнено только успешное хирургическое удаление резистентных метастазов в легких.

Таким образом, правильная диагностика и проведение современного профессионального лечения в высокоспециализированной клинике позволяет достичь столь высоких результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bagshawe K.D. Trophoblastic tumors: diagnostic methods, epidemiology, clinical features and management. *Gynecol Oncol* 1995;1027–43.
2. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Chorionic tumours. *N Engl J Med* 1996;335(23):1740–8.
3. Berkowitz R.S., Goldstein D.P. Recent advances in gestational trophoblastic disease. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10(1):61–4.
4. Ngan H.Y. The practicability of FIGO 2000 staging for gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(2):202–5.
5. Shimizu T., Yaegashi N. Gestational trophoblastic tumors and recent clinical information. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002;29(8):1363–70.
6. Sugarman S.M., Kavanagh J.J. Gestational trophoblastic tumors. *Medical Oncology: a comprehensive review* 1993;245–54.
7. Wang Y.X., Zhang X., Guan Y.L. et al. Assessment of staging and prognostic scoring system for malignant trophoblastic neoplasia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2005;40(2): 87–90.
8. Wolf N.G., Lage J.M. Genetic analysis of gestational trophoblastic disease: a review. *Semin Oncol* 1995;22(2): 113–8.
9. Bagshawe K.D. Treatment of high-risk choriocarcinoma. *J Reprod Med* 1984;29(11):813–20.
10. Alifrangis C., Agarwal R., Short D. et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol* 2013;31(2):280–6.
11. Bolis G., Bonazzi C., Landoni F. et al. EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT). *Gynecol Oncol* 1988;31(3):439–44.
12. Bower M., Newlands E.S., Holden L. et al. EMA/CO for high-risk trophoblastic tumor: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2636–43.
13. DeBaz B.P., Lewis T.J. Imaging of gestational trophoblastic disease. *Semin Oncol* 1995;22(2):130–41.
14. Fisher P.M., Hancock B.W. Gestational trophoblastic diseases and their treatment. *J Oncol Med* 1997;23(1):1–16.
15. Freedman R.S., Tortolero-Luna G., Pandey D.K. et al. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996;23(2):545–71.
16. Lurain J.R. Gestational trophoblastic tumors. *Semin Surg Oncol* 1990;6(6):347–53.
17. Fu J., Fang F., Xie L. et al. Prophylactic chemotherapy for hydatidiform mole to prevent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD007289.
18. Baergen R.N., Rutgers J.L., Young R.H. et al. Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol* 2006;100(3):511–20.
19. Behnamfar F., Mousavi A., Rezapourian P., Zamani A.E. Placental site trophoblastic tumor, report of a case with unusual presentation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(4):505–13.
20. Deng S., Yang X.Y. Diagnosis and therapeutics of placental site trophoblastic tumor. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2002;24(4):418–21.
21. Hyman D.M., Bakios L., Gualtiere G. et al. Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment, and outcome. *Gynecol Oncol* 2013;129(1):58–62.
22. Kim S.J. Placental site trophoblastic tumour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(6):969–84.
23. Moutte A., Doret M., Hajri T. et al. Placental site and epithelioid trophoblastic tumours: diagnostic pitfalls. *Gynecol Oncol* 2013;128(3):568–72.
24. Rhoton V.A., Wagner J.M., Rutgers J.L. et al. Placental site trophoblastic tumor: human placental lactogen and pregnancy-associated major basic protein as immunohistologic markers. *Hum Pathol* 1998;29(3):280–8.
25. Shen X., Xiang Y., Guo L. et al. Fertility-preserving treatment in young patients with placental site trophoblastic tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(5):869–74.
26. Allison K.H., Love J.E., Garcia R.L. Epithelioid trophoblastic tumor: review of a rare neoplasm of the chorionic-type intermediate trophoblast. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(12):1875–7.
27. Kuo K.T., Chen M.J., Lin M.C. Epithelioid trophoblastic tumor of the broad

- ligament: a case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2004;28(3):405–9.
28. Ohira S., Yamazaki T., Hatano H. et al. Epithelioid trophoblastic tumor metastatic to the vagina: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19(4):381–6.
 29. Scott E.M., Smith A.L., Desouki M.M., Olawaye A.B. Epithelioid trophoblastic tumor: a case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol* 2012;2012:862472.
 30. Sung W.J., Shin H.C., Kim M.K., Kim M.J. Epithelioid trophoblastic tumor: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases. *Korean J Pathol* 2013;47(1):67–73.
 31. Vencken P.M., Ewing P.C., Zweemer R.P. Epithelioid trophoblastic tumour: a case report and review of the literature. *J Clin Pathol* 2006;59(12):1307–8.
 32. Tsukamoto N., Iwasaka T., Kashimura Y. et al. Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more. *Gynecol Oncol* 1985;20(1):53–61.
 33. Hasanzadeh M., Sharifi N., Esmaili H. et al. Immunohistochemical expression of the proliferative marker Ki67 in hydatidiform moles and its diagnostic value in the progression to gestational trophoblastic neoplasia. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39(2):572–7.
 34. Betel C., Atri M., Arenson A.M., Khalifa M. et al. Sonographic diagnosis of gestational trophoblastic disease and comparison with retained products of conception. *Ultrasound Med* 2006;25(8):985–93.
 35. Bidzinski M., Lemieszczuk B., Drabik M. The assesment of value of transvaginal ultrasound for monitoring of gestational trophoblastic diseases treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18(6):541–3.
 36. Kohorn E.I., McCarthy S.M., Taylor K.J. Nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia: role of ultrasonography and magnetic resonance imaging. *J Reprod Med Obstet Gynecol* 1998;43(1):14–20.
 37. Nikolic B., Lukic R. Choriocarcinoma – post disease ultrasonographic findings. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(4):677–9.
 38. Chang T.C., Yen T.C., Li Y.T. et al. The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in gestational trophoblastic tumours: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(2):156–63.
 39. Dhillon T., Palmieri C., Sebire N.J. et al. Value of whole body 18FDG-PET to identify the active site of gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2006;51(11):879–87.
 40. Lai C.H., Yen T.C., Chang T.C. Positron emission tomography imaging for gynecologic malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(1):37–41.
 41. Mapelli P., Mangili G., Picchio M. et al. Role of 18F-FDG PET in the management of gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(4):505–13.
 42. Sironi S., Picchio M., Mangili G. et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a useful indicator of metastatic gestational trophoblastic tumor: preliminary results in three patients. *Gynecol Oncol* 2003;91(1):226–30.
 43. McNeish I.A., Strickland S., Holden L. et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1838–44.
 44. Ghaemmaghami F., Modares M., Arab M. et al. EMA-EP regimen, as firstline multiple agent chemotherapy in high-risk GTT patients (stage II–IV). *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(2):360–5.
 45. Lurain J.R., Nejad B., John I. Secondary chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):618–23.
 46. Lybol C., Thomas C.M., Blanken E.A. et al. Comparing cisplatin-based combination chemotherapy with EMA/CO chemotherapy for the treatment of high risk gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Cancer* 2013;49(4):860–7.
 47. Lybol C., Westerdijk K., Sweep F.C. et al. Human chorionic gonadotropin (hCG) regression normograms for patients with high-risk gestational trophoblastic neoplasia treated with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) chemotherapy. *Ann Oncol* 2012;23(11):2903–6.
 48. Alazzam M., Tidy J., Osborne R. et al. Chemotherapy for resistant or recurrent gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008891.
 49. Meshcheryakova L.A., Kozachenko V.P., Meshcheryakov A.A. Chemotherapy in resistant gestational trophoblastic tumor (GTT). *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(1):102.
 50. Newlands E.S., Bower M., Holden L. et al. Management of resistant gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med Obstet Gynecol* 1998;43(2):111–8.
 51. Alifrangis C., Wilkinson M.J., Stefanou D.C. et al. Role of thoracotomy and metastatectomy in gestational trophoblastic neoplasia: a single center experience. *J Reprod Med* 2012;57(7–8):350–8.
 52. Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C., John I. Role of surgery in the management of high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2006;51(10):773–6.
 53. Pires L.V., Uberty E.M., Fajardo Mdo C. et al. Role of hysterectomy in the management of patients with gestational trophoblastic neoplasia: importance of receiving treatment in reference centers. *J Reprod Med* 2012;57(7–8):359–68.
 54. Sablinska B., Kietlinska Z., Zielinski J. Chemotherapy combined with surgery in the treatment of gestational trophoblastic disease (GTD). *Eur J Gynaecol Oncol* 1993;14 Suppl:146–51.
 55. Sergent F., Verspyck E., Lemoine J.P., Marpeau L. Place of surgery in the management of gestational trophoblastic tumors. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34(7–8):670.
 56. Zhang Y., Xiang Y., Ren T. et al. Study on the indication of surgical resection of pulmonary metastasis of malignant trophoblastic tumor. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2005;40(2):83–6.
 57. Cagayan M.S., Lu-Lasala L.R. Management of gestational trophoblastic neoplasia with metastasis to the central nervous system: a 12-year review at the Philippine General Hospital. *J Reprod Med* 2006;51(10):785–92.
 58. Evans A.C. Jr., Soper J.T., Clarke-Pearson D.L. et al. Gestational trophoblastic disease metastatic to the central nervous system. *Gynecol Oncol* 1995;59(2):226–30.
 59. Neubauer N.L., Latif N., Kalakota K. et al. Brain metastasis in gestational trophoblastic neoplasia: an update. *J Reprod Med* 2012;57(7–8):288–92.
 60. Schechter N.R., Mychalczak B., Jones W. et al. Prognosis of patients treated with whole-brain radiation therapy for metastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1998;68(2):183–92.
 61. Semple P.L., Denny L., Coughlan M. et al. The role neurosurgery in the treatment of cerebral metastases from choriocarcinoma: a report of two cases. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(1):157–61.
 62. Soper J.T., Spillman M., Sampson J.H. et al. High-risk gestational trophoblastic neoplasia with brain metastases: Individualized multidisciplinary therapy in the management of four patients. *Gynecol Oncol* 2007;104(3):691–4.
 63. Yang J.J., Xiang Y., Yang X.Y. et al. Evaluation of emergency craniotomy for the treatment of patients with intracranial metastases of choriocarcinoma. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2005;40(5):335–8.
 64. Bates M., Everard J., Wall L. et al. Is there a relationship between treatment for infertility and gestational trophoblastic disease? *Hum Reprod* 2004;19(2):365–7.

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Опухоли репродуктивной женской системы», следует руководствоваться **обновленными правилами**:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

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, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

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; **для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.)**. Объем резюме – 2000–5000 знаков с пробелами. Количество **ключевых слов** должно составлять от 10 до 50.

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 подрисуночными 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 подрисуночной 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 желательно **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, в порядке общей очереди.

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.

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