

1
'15

ЖЕНСКОЙ

репродуктивной системы

Современные технологии
в диагностике патологии
молочных желез

Рак молочной железы
и репродуктивная функция
женщин

Рак грудной железы у мужчин,
клинико-диагностические
параллели с раком молочной
железы у женщин

Возможности и перспективы
скрининга рака яичников

Ультразвуковые критерии
ранней диагностики рака
яичников

Показатели апоптоза
при раке шейки матки

Информация для авторов

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 – 1500–5000 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 подрисовочными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

• Список ссылок приводится в **порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

• Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).

• При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

• При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

• Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях 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.

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

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, все статьи будут проиндексированы с помощью цифрового идентификатора DOI

С 2006 года журнал «Опухоли репродуктивной женской системы» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих Российских и мировых электронных библиотеках, в т.ч. EBSCO



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

МАММОЛОГИЯ | ГИНЕКОЛОГИЯ

WOMEN REPRODUCTIVE SYSTEM TUMORS

<http://ojrs.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Летягин Виктор Павлович — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник хирургического отделения опухолей молочных желез ФГБНУ «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 ФГБНУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Мещерякова Людмила Александровна — д.м.н., эксперт в РФ по проблеме диагностики и лечения злокачественных трофобластических опухолей, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Артамонова Елена Владимировна — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБНУ «РОИЦ 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 ФГБНУ «РОИЦ 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 ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Адамьян 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)

Барinov 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 ФГБНУ «РОИЦ 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 ФГБНУ ФМИЦ им. П.А. Герцена Минздрава России (Обнинск, Россия)

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

Коломиец Лариса Александровна — д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогинекологии ФГБНУ «Тамский научно-исследовательский институт онкологии» (Тамск, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

1'15

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.Д. Морозова

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шульцева, +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. 2015. № 1. 1–82
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015
Подписан в индекс в каталоге
«Пресса России» — 42166
Отпечатано в типографии
ООО Тверская Фабрика Печати
Тираж 3000 экз.
<http://ojrs.abvpress.ru>

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 радиохимики ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

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

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 клинической онкологической диспансер», член правления Санкт-Петербургского регионального отделения Российского общества онкомаммологов (Санкт-Петербург, Россия)

Нечушкин Михаил Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, 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 онкомаммологов (Санкт-Петербург, Россия)

Поддубная Ирина Владимировна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, 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 онкомаммологов, 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 РАМН, руководитель хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, президент Российского общества онкомаммологов (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 онкомаммологов (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 гемопоэза ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

Тюляндин 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)

Редакционный совет

Баринов 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)

Ратиан Мурман Семенович — 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 РАМН, руководитель хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, президент Российского общества онкомаммологов (Санкт-Петербург, 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)

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

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

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)

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, Expert in Russian Federation on the Issue of Diagnosis and Treatment of Trophoblastic Tumors (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)

Adamyan 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

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

<i>К.П. Лактионов, Л.О. Николаенко, А.И. Беришвили</i> Рак молочной железы и репродуктивная функция женщины (обзор литературы)	8
<i>С.И. Заброда, Е.А. Маслюкова, Л.И. Корытова, К.М. Пожарисский, Г.А. Раскин, О.В. Корытов</i> Остеопороз как прогностический маркер течения рака молочной железы.	12

ДИАГНОСТИКА

<i>И.В. Высоцкая, Н.В. Заболотская, В.П. Летагин, К.П. Лактионов, К.А. Чубарова, Н.В. Левкина</i> Современные возможности диагностики патологии молочных желез.	18
<i>А.Б. Абдураимов, К.А. Лесько, В.Ю. Плетнева, И.А. Блохин</i> Рентгеносонографическая семиотика медуллярного рака молочной железы	27
<i>В.Б. Акимов, Д.В. Акимов</i> Сравнительный анализ результатов ультразвукового исследования и рентгеновской маммографии у мужчин с объемной патологией в проекции грудной железы	35

ЛЕЧЕНИЕ

<i>А.С. Белохвостова, Ю.А. Рагулин</i> Возможности терапии HER-2-позитивного местно-распространенного рака молочной железы	43
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<i>Э.К. Сарибекян, А.Д. Зикиходжаев, М.Ю. Шкурников, Е.В. Тыщенко, Е.Ю. Фетисова, Л.В. Москвина, А.Н. Петров</i> Первично-множественный двусторонний метастатический рак молочной железы у мужчины. Клинический случай.	48
---	----

MAMMOLOGY

TOPICAL ISSUE

K.P. Laktionov, L.O. Nikolaenko, A.I. Berishvili

Breast cancer and woman's reproductive function (literature review)8

S.I. Zabroda, E.A. Maslyukova, L.I. Korytova, K.M. Pozharisskiy, G.A. Raskin, O.V. Korytov

Osteoprotegerin as a predictive marker of the course of breast cancer12

DIAGNOSIS

I.V. Vysotskaya, N.V. Zabolotskaya, V.P. Letyagin, K.P. Laktionov, K.A. Chubarova, N.V. Levkina

Modern capabilities of breast pathology diagnostics18

A.B. Abduraimov, K.A. Lesko, V. Yu. Pletneva, I.A. Blokhin

Medullary carcinoma of the breast: roentgenologic and ultrasound semiotics27

V.B. Akimova, D.V. Akimov

The comparative analysis of the ultrasonic examination and X-ray mammography of the men with mass pathology in the mammary gland projection35

TREATMENT

A.S. Belokhvostova, Yu.A. Ragulin

Possibilities of therapy of HER-2-positive regional breast cancer.43

CLINICAL OBSERVATIONS

E.K. Saribekyan, A.D. Zikiryakhodzhaev, M. Yu. Shkurnikov,

E.V. Tyschenko, E. Yu. Fetisova, L.V. Moskvina, A.N. Petrov

Multifocal bilateral metachronous breast cancer in man. Clinical case.48

ГИНЕКОЛОГИЯ

ДИАГНОСТИКА

<i>Л.А. Ашрафян, Н.А. Бабаева, И.Б. Антонова, С.В. Ивашина, А.В. Люстик, О.И. Алешикова, Е.В. Герфанова, А.А. Добренко</i>	
Ультразвуковые критерии ранней диагностики рака яичников	53
<i>П.И. Ковчур, Е.В. Бахидзе, О.В. Курмышкина, Т.О. Волкова</i>	
Исследование показателей апоптоза у больных с преинвазивным и инвазивным раком шейки матки	61
<i>Е.В. Герфанова, Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, О.И. Алешикова, С.В. Ивашина</i>	
Скрининг рака яичников: реальность и перспективы. Обзор литературы	69
<i>О.В. Макаров, С.А. Мошковский, М.А. Карпова, М.Р. Нариманова</i>	
Современное состояние проблемы ранней диагностики рака яичников и пути ее решения (обзор литературы)	76

GYNECOLOGY

DIAGNOSIS

<i>L.A. Ashrafyan, N.A. Babaeva, I.B. Antonova, S.V. Ivashina, A.V. Lyustik, O.I. Aleshikova, E.V. Gerfanova, A.A. Dobrenko</i>	
Ultrasound criteria of early diagnostics of ovarian carcinoma.	53
<i>P.I. Kovchur, E.V. Bachidze, O.V. Kurmyshkina, T.O. Volkova</i>	
Analysis of apoptosis factors in patients with preinvasive and invasive cervical cancer.	61
<i>E.V. Gerfanova, L.A. Ashrafyan, I.B. Antonova, O.I. Aleshikova, S.V. Ivashina</i>	
Screening for ovarian cancer: reality and prospects. Review of the literature	69
<i>O.V. Makarov, S.A. Moshkovskiy, M.A. Karpova, M.R. Narimanova</i>	
Current status of problem of early diagnosis of ovarian cancer and its solutions (literature review).	76

Рак молочной железы и репродуктивная функция женщины (обзор литературы)

К.П. Лактионов¹, Л.О. Николаенко², А.И. Беришвили¹

¹ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;
²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Лилия Олеговна Николаенко plushik@bk.ru

Рак молочной железы (РМЖ) в структуре заболеваемости женского населения России занимает первое место, почти четверть больных находится в репродуктивном возрасте. В 2009 г. среди всех женщин моложе 45 лет, у которых впервые диагностировано злокачественное новообразование, РМЖ выявлен в 23 % случаев. Полихимиотерапия обладает гонадотоксичным эффектом, степень повреждения функции яичников может варьировать от транзиторной аменореи до развития преждевременной менопаузы. В статье оценивается состояние репродуктивной функции женщин, больных РМЖ: возможность наступления беременности во время и после химиотерапии, на фоне гормонотерапии, безопасные интервалы наступления беременности. Представлены результаты исследований, в которых изучали беременность и роды у пациенток, больных РМЖ. Оперативное лечение РМЖ I и II стадий может быть выполнено в любом триместре беременности. Предпочтительнее выполнение модифицированной радикальной мастэктомии. Рекомендовано отказаться от выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств, поскольку у беременных следует отложить лучевую терапию до окончания беременности. При наличии показаний полихимиотерапия может быть проведена начиная со II триместра беременности. Последний курс химиотерапии должен быть завершен не позднее чем за 4 нед до родоразрешения. Химиотерапия противопоказана в I триместре беременности, так как тератогенный эффект противоопухолевых препаратов очень высок именно в этот период. Гормонотерапия сегодня не рекомендована для лечения РМЖ у беременных. Тамоксифен обладает высокой тератогенной активностью и в 20 % случаев приводит к порокам развития лицевого черепа и мочеполовой системы. Приводятся результаты наблюдений детей пациенток, получавших химиотерапию в период беременности. Применение методов вспомогательной репродукции позволяет сохранять генетический материал у больных РМЖ. Неоднозначным остается вопрос проведения стимуляции суперовуляции у больных с гормонально-зависимым РМЖ, которая может привести к потенциальному риску рецидива заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, беременность, репродуктивная функция, гормонотерапия, полихимиотерапия, фертильность, прогноз заболевания, менопауза, функция яичников, пороки развития

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-8-11

Breast cancer and woman's reproductive function (literature review)

K.P. Laktionov¹, L.O. Nikolaenko², A.I. Berishvili¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia;

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

1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Breast cancer (BC) heads a list of diseases of women in Russia, almost one fourth of all patients are in reproductive age. In 2009 BC was diagnosed in 23 % of all women younger than 45 y. o., who were diagnosed the malignant neoplasm for the first time. Polychemotherapy has a gonadotoxic effect, when the disturbance of ovarian function may vary from transient amenorrhea to development of premature menopause. The article considers the condition of reproductive function in women with BC: possibility of pregnancy during and after chemotherapy at the background of hormone therapy and intervals safe for pregnancy. It sets out the results of research of pregnancy and birth in the BC patients. Operative treatment of phase I and phase II of BC may be carried out during any trimester of pregnancy. Modified radical mastectomy is more preferable. It is advisable to refrain from organ-preserving surgical interventions as the radiotherapy of pregnant women shall be suspended till the end of pregnancy. In case of relevant indications, the polychemotherapy may be carried out beginning from trimester II of the pregnancy. The last course of chemotherapy shall be completed at least 4 weeks before the delivery. The chemotherapy is contraindicated during trimester I of the pregnancy, as the teratogenic effect of antineoplastic drugs is very high especially during this period. Hormone therapy is not recommended today for BC treatment in pregnant women. Tamoxifen exerts strong teratogenic effect and in 20 % of cases leads to impaired development of facial bones and genitourinary system. The article sets out the results of observations children of patients treated by chemotherapy during the pregnancy. Using of assisted reproduction helps to preserve the genetic material in BC patients. Multifollicular ovarian stimulation in patients with hormone-dependent breast cancer, which may entail the potential risk of recurrence, is still quite controversial matter.

Key words: breast cancer, pregnancy, reproductive function, hormone therapy, polychemotherapy, fertility, disease prognosis, menopause, ovarian function, impaired development

Ежегодно в мире регистрируется 12,7 млн случаев заболевания злокачественными новообразованиями и 7,6 млн человек умирают от них. Рак молочной железы (РМЖ) в структуре заболеваемости женского населения России занимает первое место и составляет 20,1 %. В 2009 г. зарегистрированы 54 315 новых больных РМЖ, при этом среди всех женщин моложе 45 лет, впервые заболевших злокачественными новообразованиями, РМЖ выявлен у 23 % [1]. Следовательно, почти четверть больных РМЖ находится в репродуктивном возрасте.

Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO) опубликовало руководство по решению проблемы бесплодия у онкологических больных. Судить о репродуктивной функции пациенток возможно только по косвенным признакам, за исключением аменореи, которую можно использовать в качестве маркера бесплодия. Однако этот показатель нестабилен, поскольку у женщин могут продолжаться или возобновляться менструации через несколько месяцев после получения химиотерапии. Существуют данные о том, что у молодых женщин, получающих химиотерапию, может возникать преждевременное угасание функции яичников [2].

Полихимиотерапия, используемая при лечении РМЖ, обладает гонадотоксичным эффектом и приводит к снижению или к полной потере фертильности. Степень повреждения функции яичников может варьировать от транзиторной аменореи до развития преждевременной менопаузы в зависимости от возраста женщины, вида и дозы используемого препарата, а также исходного состояния репродуктивной системы. Частота развития бесплодия колеблется от 21 до 71 % [3].

J. Walshe et al. оценили риск угасания функции яичников в зависимости от типа химиотерапии. По их данным, циклофосфамид повышает риск аменореи на 18–61 %, антрациклины – на 30–60 %; роль таксанов самостоятельно оценить не представлялось возможным, так как их назначают в комплексе с циклофосфамидами и антрациклинами [4].

A. Reh et al. проанализировали влияние доксорубина, циклофосфамида и таксанов на темпы возникновения аменореи. Ими установлено, что таксаны не вызывают преждевременного наступления аменореи, а также не влияют на уровни эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона [5].

Проводимая в ряде случаев гормональная терапия РМЖ, длительность которой составляет не менее 5 лет, приводит к дополнительному риску снижения фертильности. Длительность необходимого лечения онкологического заболевания снижает качество жизни больных и уровень социальной адаптации пациенток, планирующих беременность.

A. Azim et al. сообщают об успехе применения летрозола для стимуляции яичников за счет предотвращения больших скачков уровня эстрадиола [6].

Проблема РМЖ и беременности существует не одно столетие. Еще в 1880 г. С. Гросс высказал мнение, что РМЖ, развивающийся на фоне беременности и лактации, характеризуется быстрым ростом и более злокачественным течением. На основании этого положения С. Naagensen и A. Staut при определении в 1943 г. критериев операбельности больных РМЖ выделили в группу неоперабельных беременных и женщин в период кормления грудью, считая попытки их лечения заведомо обреченными на неудачу.

По данным L. Smith et al., РМЖ в период беременности диагностируется в 1,3 на 10 000 случаев [7]. Как установили T. White et al. при наблюдении 45 881 женщины, РМЖ развивался на фоне беременности или вскоре после родов у 2,8 % обследованных, а согласно данным А.А. Пароконной и соавт., до 7,3 % женщин в возрасте моложе 45 лет, больных РМЖ, беременны или кормят грудью [8].

Принято считать, что при сочетании беременности и рака прогноз заболевания хуже. РМЖ относится к гормонозависимым онкологическим заболеваниям, и повышение уровня эстрогена, гормонов желтого тела и плаценты может стимулировать рост опухоли. Однако при сравнении показателей выживаемости пациенток, у которых РМЖ был ассоциирован с беременностью, и у остальных женщин, которым был поставлен диагноз РМЖ, B. Anderson et al. и R. Noyes et al. существенных различий не выявили [9, 10]. В исследовании А.А. Пароконной, в котором были изучены 45 пациенток в возрасте от 21 до 41 года, имевших беременность после лечения РМЖ, проведено сравнение исследуемой группы с контрольной, состоящей из 90 пациенток, сходных по возрасту, стадии и сроку наблюдения, не имевших в анамнезе последующей беременности. Не отмечены статистически значимые различия в показателях безрецидивной и общей выживаемости. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе больных, имевших последующую беременность, составила $68 \pm 8,0$ %, а не имевших ее – $72 \pm 5,1$ %. Общая выживаемость в двух сравниваемых группах составила $81 \pm 6,6$ % и $89 \pm 3,7$ % соответственно [11].

По результатам исследования, в которое были включены 797 больных с впервые диагностированным РМЖ во время беременности или в первый год после родов и 4177 пациенток с РМЖ, не связанным с беременностью, в 1-й группе чаще отмечали рецептороотрицательные опухоли и незначительное повышение уровня смертности (39,2 и 33,4 % соответственно) [12]. В исследовании 438 женщин в возрасте моложе 45 лет, которые на момент установления диагноза родили ребенка 10 мес назад и более, было отмечено снижение риска смертности по сравнению с нерожавшими женщинами. По мнению

B. Mueller et al., это свидетельствует о том, что роды, предшествующие РМЖ, не усугубляют течение болезни и не повышают уровень смертности [12].

Оперативное лечение РМЖ I и II стадий может быть выполнено в любом триместре беременности. Предпочтительнее выполнение модифицированной радикальной мастэктомии. Рекомендовано отказаться от выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств, поскольку у беременных следует отложить лучевую терапию до окончания беременности [13].

При наличии показаний полихимиотерапия может быть проведена начиная со II триместра беременности. Последний курс химиотерапии должен быть завершен не позднее чем за 4 нед до родоразрешения. Химиотерапия противопоказана в I триместре беременности, так как тератогенный эффект противоопухолевых препаратов очень высок именно в этот период. При проведении химиотерапии в I триместре риск самопроизвольного аборта и/или пороков развития выше на 17 %. В III триместре этот риск составляет < 1,5 % [14].

Согласно исследованию, проведенному при Техасском университете (MD Anderson Cancer Center), начиная со II триместра беременности возможно назначение полихимиотерапии по схеме FAC (фторурацил, доксорубин, циклофосфамид). В исследование были включены 57 беременных, из них 43 % получали неоадьювантную химиотерапию и 85 % прошли три курса по схеме FAC во II и III триместрах беременности. У 40 из 57 пациенток не отмечено прогрессирования заболевания, у 3 возник рецидив, 12 умерли от прогрессирования, 1 женщина погибла по другим причинам и 1 выбыла из исследования. У всех пациенток родились живые дети при среднем сроке беременности 37 нед. Масса новорожденных колебалась от 1389 до 4176 г (средний вес 2964,5 г). У 1 ребенка было выявлено субарахноидальное кровоизлияние с остаточными явлениями пареза правой ноги; 1 родился с синдромом Дауна. Состояние остальных детей по показателям не отличалось от нормы [15].

A. Aviles и N. Neri сообщают о результатах 84 наблюдений детей пациенток, получавших химиотерапию в период беременности. Возраст детей колеблется от 6 до 29 лет, некоторые из них имеют уже свое потомство, которое также включено в исследование. По результатам обследования двух поколений не отмечено ни одного случая нарушений развития [16].

Гормонотерапия на сегодняшний день не рекомендована для лечения РМЖ у беременных. Тамоксифен обладает высокой тератогенной активностью и в 20 % случаев приводит к порокам развития лицевого черепа и мочеполовой системы. Хотя следует отметить, что существует наблюдение 85 пациенток, у которых беременность наступила на фоне лечения тамоксифеном и у детей не выявлены пороки развития [17]. Применение ингибиторов ароматазы на моделях животных

обладает тератогенным эффектом. Кроме того, применение ингибиторов ароматазы не оправданно при беременности, так как эта группа препаратов наиболее эффективна у женщин менопаузального возраста [18].

Вопрос о возможности и сроках наступления беременности после лечения по поводу РМЖ остается открытым. В литературе встречаются рекомендации от категорического запрещения последующих беременностей до минимально допустимого безопасного интервала от 6 мес до 5 лет [8]. В одном из источников сказано, что последующая беременность возможна не ранее 2 лет от окончания лечения по поводу РМЖ при начальных стадиях, а при распространенных — не ранее 5 лет. При этом необходимо контрольное обследование больной для исключения прогрессирования основного заболевания [11]. В Австралии было проведено исследование влияния беременности у женщин моложе 45 лет, у которых в анамнезе РМЖ, на прогноз заболевания [19]. В исследование включены 62 женщины с диагнозом РМЖ, которые забеременели менее чем через 2 года после постановки диагноза: 29 из них сделали аборт, 27 имели роды и 6 — выкидыш. Установлено, что наступление беременности менее чем через 2 года было ассоциировано с улучшением выживаемости женщин. Исследователи пришли к выводу, что женщинам с диагнозом РМЖ целесообразно откладывать наступление беременности на срок более 2 лет после окончания лечения.

Применение методов вспомогательной репродукции (криоконсервации эмбрионов, ооцитов, ткани яичника) позволяет сохранять генетический материал у больных РМЖ, однако метод его забора не всегда прост. Неоднозначным остается вопрос проведения стимуляции суперовуляции у больных с гормонально-зависимым РМЖ, которая может приводить к выраженному повышению уровней половых стероидов в крови и потенциальному риску рецидива заболевания.

В настоящее время продолжается поиск схем стимуляции суперовуляции у больных РМЖ, обеспечивающих получение достаточного количества генетического материала с учетом течения и прогноза заболевания. На сегодняшний день нет четких рекомендаций по отбору пациенток для проведения программы экстракорпорального оплодотворения с последующей криоконсервацией полученного материала, не оценено влияние проводимых мероприятий на течение и прогноз основного заболевания [20].

Выводы

1. Вопрос сохранения фертильности у молодых женщин, проходивших лечение по поводу РМЖ, стоит остро, однако на сегодняшний день не существует единых стандартизированных способов его решения.

2. Прерывание беременности не улучшает прогноз течения заболевания. Оно оправданно в I триместре и если беременность является фактором, существенно

ограничивающим спектр необходимых врачебных мероприятий.

3. При наличии показаний полихимиотерапия может быть проведена начиная со II триместра беремен-

ности. Последний курс химиотерапии должен быть завершен не позднее чем за 4 нед до родоразрешения. Гормоно- и лучевую терапию следует отложить до разрешения беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010;22(3):172. [Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2009. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS 2010;22(3):172. (In Russ.)].
2. Partridge A.H., Gelber S., Peppercorn J. et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. J Clin Oncol 2004;22(20):4174–83.
3. Oktay K., Sönmezer M., Oktem O. et al. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. Oncologist 2007;12(9):1055–66.
4. Walshe J.M., Denduluri N., Swain S.M. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2006;24(36):5769–79.
5. Reh A., Oktem O., Oktay K. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. Fertil Steril 2008;90(5):1635–9.
6. Azim A.A., Costantini-Ferrando M., Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. J Clin Oncol 2008;26(16):2630–5.
7. Smith L.N., Dalrymple J.L., Leiserowitz G.S. et al. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through. Am J Obstet Gynecol 1997; 184(7):1504–12.
8. Пароконная А.А., Нечушкин М.И., Кампова-Полевая Е.Б. Рак молочной железы и беременность: диагностика, лечение, прогноз. Маммология 2005;1:33–6. [Parokonnaya A.A., Nechushkin M.I., Kampova-Polevaya E.B. Breast cancer and pregnancy: diagnostics, treatment, prognosis. Mammologiya = Mammology 2005;1:33–6. (In Russ.)].
9. Anderson B.O., Petrek J.A., Byrd D.R. et al. Pregnancy influences breast cancer stage at diagnosis in women 30 years of age or younger. Ann Surg Oncol 1996;3(2):204–11.
10. Noyes R.D., Spanos W.J. Jr., Montague E.D. Breast cancer in women aged 30 and under. Cancer 1982;49(6):1302–7.
11. Пароконная А.А. Рак молочной железы и беременность (особенности клиники, диагностики и лечения, прогноз). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. [Parokonnaya A.A. Breast cancer and pregnancy (peculiarities of clinical image, diagnostics and treatment, prognosis). Thesis of ... Dr. scient. med. Moscow, 2009. (In Russ.)].
12. Mueller B.A., Simon M.S., Deapen D. et al. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. Cancer 2003;98(6):1131–40.
13. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Лебедева О.И. Рак грудной железы и репродуктивная функция женщины: рак грудной железы у беременных и вопросы сохранения фертильности после лечения. Клиническая онкология 2012;5:59–63. [Schepotin I.B., Zotov A.S., Lebedeva O.I. Breast cancer and woman's reproductive function: mamma cancer in pregnant women and considerations of fertility preservation after treatment. Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncology 2012;5:59–63. (In Russ.)].
14. Чайка В.К., Гольмамедова И.Д., Ласочко С.А. и др. Рак молочной железы и беременность. Обзор литературы. Маммология 2009;1:289. [Chayka V.K., Gyulmamedova I.D., Lasochko S.A. et al. Breast cancer and pregnancy. Literature review. Mammologiya = Mammology 2009;1:289. (In Russ.)].
15. Hahn K.M., Johnson P.H., Gordon N. et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. Cancer 2006;107(6):1219–26.
16. Aviles A., Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. Clin Lymphoma 2001;2(3): 173–7.
17. Bartelmes L., Gateley C.A. Tamoxifen and pregnancy. Breast 2004;13(6):446–51.
18. Tiboni G.M. Aromatase inhibitors and teratogenesis. Fertil Steril 2004;81(4):1158–9.
19. Ives A., Saunders C., Bulsara M., Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. BMJ 2007; 334(7586):194.
20. Шарипова Н.Ю. Возможности сохранения репродуктивной функции у женщин, больных раком молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. [Sharipova N.Yu. Possibilities of reproductive function preservation in women with breast cancer. Thesis ... of Ph.D. in Medicine. Moscow, 2012. (In Russ.)].

Остеопротегерин как прогностический маркер течения рака молочной железы

С.И. Заброда¹, Е.А. Маслокова¹, Л.И. Корытова¹, К.М. Пожарисский¹, Г.А. Раскин¹, О.В. Корытов²

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России;

Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

²ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России;

Россия, 195009, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Сергей Иванович Заброда zabrodasergey@yandex.ru

Несмотря на значительный прогресс в исследовании рака молочной железы (РМЖ) с учетом разделения на молекулярные подтипы, механизмы образования метастазов у больных РМЖ остаются до конца не изученными, особенно при наличии благоприятного прогноза. Изучение новых информативных диагностических и прогностических маркеров по-новому представляет современные проблемы патологии РМЖ.

Работа посвящена изучению уровня экспрессии остеопротегерина (OPG) в клетках опухоли у больных РМЖ. В исследование были включены 83 пациентки с местно-распространенным РМЖ (T2–4N0–3M0), получавшие лечение с 2003 по 2010 г. Критериями включения являлись: гистологически подтвержденный диагноз инвазивного РМЖ, возраст старше 18 лет, ECOG 0 или 1. В целях изучения уровня OPG проводилось иммуногистохимическое исследование по стандартному протоколу на срезах биопсийного материала. Антитело к OPG использовалось фирмы GeneTex, было кроличьим поликлональным, разведение 1:1000, инкубация 30 мин; система визуализации — Real EnVision, anti-rabbit (фирма DAKO, Дания). Оценка иммуногистохимического окрашивания осуществлялась путем подсчета числа позитивных клеток относительно общего числа опухолевых клеток. Экспрессия более чем 50 % клеток расценивалась как высокая, менее 50 % — низкая. Среднее значение уровня экспрессии OPG составило 49 %, медиана — 50 %. Минимальное значение — 0 %, максимальное — 90 %. По уровню экспрессии больные были разделены на 2 группы: 1-я — с высокой экспрессией OPG (high) (больше медианы), 2-я — с низкой экспрессией OPG (low) (меньше медианы). В группу OPG (high) вошли 47 пациенток, в группу OPG (low) — 36. При анализе клинико-патологических характеристик больных РМЖ с учетом экспрессии OPG не было отмечено каких-либо достоверных различий в отношении наличия или отсутствия пораженных регионарных лимфатических узлов, категории T и индекса Ki-67. В группе с положительными эстроген-прогестероновыми рецепторами высокие значения OPG встречались достоверно чаще, чем в группе с отрицательными рецепторами ($p < 0,05$). Анализируя продолжительность времени до прогрессирования и общей выживаемости, установлено, что имеет место различие в выживаемости и времени до прогрессирования (возникновения метастазов) у пациентов с низким уровнем OPG по сравнению с аналогичными показателями у больных с высоким OPG.

Ключевые слова: остеопротегерин, рак молочной железы, прогрессирование (метастазы), рецептор-активатор ядерного фактора каппа-В, лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-12-17

Osteoprotegerin as a predictive marker of the course of breast cancer

S.I. Zabroda¹, E.A. Maslyukova¹, L.I. Korytova¹, K.M. Pozharisskiy¹, G.A. Raskin¹, O.V. Korytov²

¹Russian Research Center of Radiology and Surgery Technologies, Ministry of Health of Russia;

70 Leningradskaya St., village Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russia;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg, 195009, Russia

Despite the considerable progress in research of breast cancer (BC), taking into consideration the division into molecular subtypes, the mechanics of metastasis development in BC patients are not definitely investigated, especially at favorable prognosis. Research of new informative diagnostic and prognostic markers represents the modern problems of BC pathology in a new way.

This paper is devoted to study of osteoprotegerin (OPG) expression levels in tumor cells in BC patients. The study covered 83 female patients with regional BC (T2–4N0–3M0), treated from 2003 to 2010. The inclusion criteria were histologically proved diagnosis of invasive BC, age over 18 y. o., ECOG 0 or 1. In order to study OPG levels, we carried out immune histochemical test, which was carried out according to standard protocol on the sections of biopsy material. The OPG antibody from GeneTex, used in the study, was rabbit polyclonal, dilution 1:1000, incubation time — 30 minutes. Visualization system was Real EnVision, anti-rabbit (by DAKO, Denmark). Immunohistochemical staining was studied by counting of number of positive cells in reference to total number of malignant cells. Expression over 50 % of cells was regarded as high, less than 50 % — as low. Average value of OPG expression level was 49 %, median — 50 %. Minimal value — 0 %, maximum value — 90 %. The patients were divided into 2 groups according their expression levels: Group 1 — OPG (high) expression (more than median), Group 2 — OPG (low) expression (less than median). OPG (high) Group was made by 47 patients, OPG (low) Group — by 36. When analyzing clinical and pathological characteristics of BC patients, taking into consideration OPG expression, there were noticed no reliable differences with respect to availability

or absence of affected regional lymph nodes, category T and Ki-67 indice. The group with positive estrogen-progesteron receptors showed reliably more often the high values of OPG than the group with negative receptors ($p < 0,05$). When analyzing the duration till the progression and overall survival, a difference between the survival and time to progression (rise of metastases) in patients with low OPG levels and the same exponents in patients with high OPG levels was established.

Key words: osteoprotegerin, breast cancer, progression (metastases), receptor activator for nuclear factor kappa-B, receptor activator for nuclear factor kappa-B ligand

Введение

Открытие белков рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANK), остеопротегерина (OPG), лиганда RANK (RANKL) в конце 1990-х годов, изучение их роли в ремоделировании нормальной костной ткани привели впоследствии к пониманию механизма формирования костных метастазов злокачественных опухолей. Однако молекулярные механизмы метастатического поражения скелета остаются до настоящего времени недостаточно изученными. У больных раком молочной железы (PMЖ) костные метастазы встречаются в 65–75 % случаев [1]. В последние годы важность изучения этих белков, в частности их роли в регулировании метаболизма костей, значительно увеличилась. Кости – ткань со сложной структурой, что позволяет ей выполнять несколько механических и метаболических функций. В целях поддержания этих функций в организме костная ткань находится в состоянии постоянного ремоделирования. Во время этого процесса остеокласты деминерализуют и подвергают резорбции «старые кости», а остеобласты, в свою очередь, формируют новую костную ткань [2].

Молекулярно-биологические исследования привели к более глубокому пониманию механизмов работы белков, участвующих в резорбции костной ткани. Этот процесс контролируется системой из 3 ключевых белков: RANK, RANKL и «приманивающего» рецептора OPG [3].

RANKL активирует RANK на поверхности остеокластов и их предшественников, что приводит к увеличению пула этих клеток и усилению резорбции кости. OPG является секретируемым рецептором, связывающим RANKL и блокирующим его функцию, и таким образом оказывающим негативное воздействие на резорбцию [4]. RANKL и OPG экспрессируются остеобластами и стромальными клетками костного мозга, причем баланс между двумя этими факторами находится под контролем множества цитокинов [5] (рис. 1, 2).

Изменения в соотношении RANKL/RANK/OPG регистрировались в спектре различных заболеваний костной системы, характеризующихся чрезмерной активностью остеокластов, в том числе остеопороза, ревматоидного артрита и метастазов в кости у больных PMЖ, раком предстательной железы и у пациентов с миеломной болезнью. RANKL/RANK/OPG-система не ограничивается костной тканью, а наблюдается также и в других органах, в том числе в молоч-

ной железе, легких, головном мозге, почках и хрящах. Кроме того, система RANKL/RANK/OPG является дисрегулятором в опухолях, таких как PMЖ, злокачественные новообразования костей, множественная миелома, хондробластома, нейробластома и плоскоклеточный рак [2].

Несмотря на значительный прогресс в исследовании PMЖ с учетом разделения на молекулярные подтипы, механизмы образования метастазов у больных PMЖ остаются до конца не изученными, особенно при наличии благоприятного прогноза. Изучение

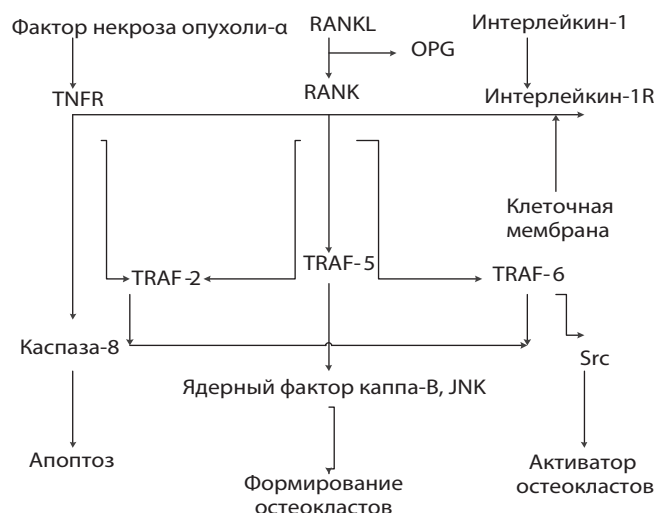


Рис. 1. Схематическое изображение связывания сигнальных путей RANK–RANKL; указание ингибирования RANK–RANKL-путей, связанных с OPG

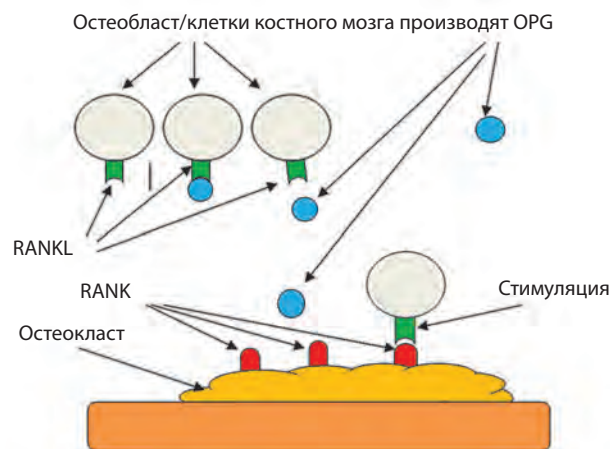


Рис. 2. Схематическое представление OPG–RANK–RANKL-пути

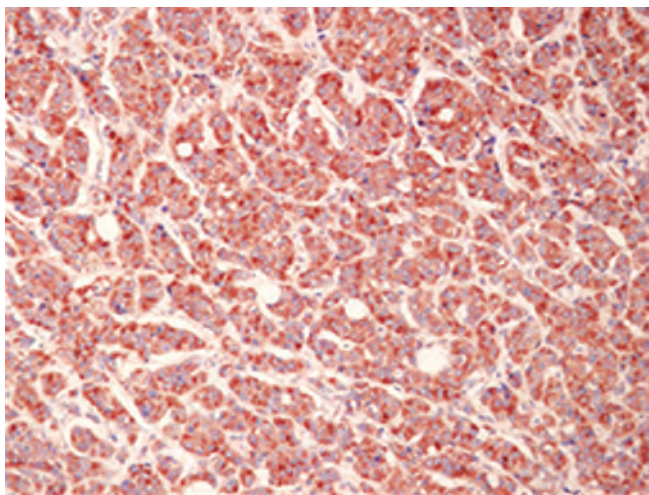


Рис. 3. Положительная экспрессия OPG: 90 % позитивных клеток относительно общего числа опухолевых клеток

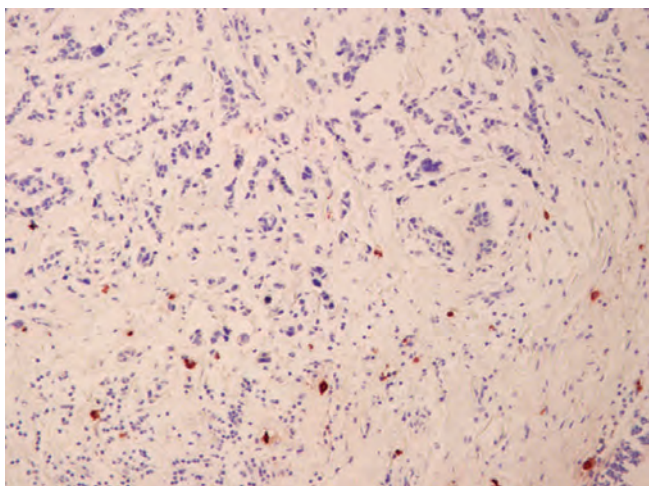


Рис. 4. Отрицательная экспрессия OPG: 0 % позитивных клеток относительно общего числа опухолевых клеток

новых информативных диагностических и прогностических маркеров по-новому представляет современные проблемы патологии РМЖ.

Цель работы — исследование влияния степени экспрессии OPG в опухолевых клетках на время до прогрессирования (возникновение метастазов) и выживаемость больных РМЖ с иммуногистохимическими особенностями опухоли.

Материалы и методы

В настоящей работе был исследован уровень экспрессии OPG в биопсийном материале у больных РМЖ. Авторы оценили и сравнили уровень экспрессии OPG с рядом известных морфологических и иммуногистохимических факторов.

В исследование были включены 83 пациентки с местно-распространенным РМЖ (T2–4N0–3M0), получавшие лечение с 2003 по 2010 г. Критериями включения являлись: гистологически подтвержденный

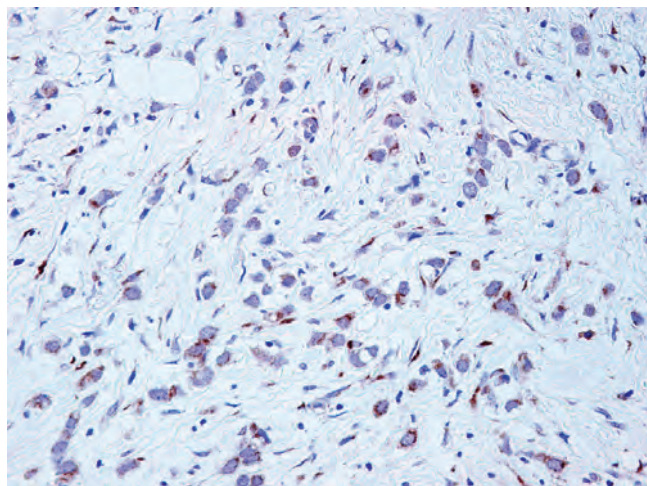


Рис. 5. Положительная экспрессия OPG: 50 % позитивных клеток относительно общего числа опухолевых клеток

диагноз инвазивного РМЖ, возраст старше 18 лет, ECOG 0 или 1. Для анализа использовали иммуногистохимическое окрашивание первичной опухоли, полученное в результате биопсии. Клинический материал изучали ретроспективно.

В целях изучения уровня OPG проводилось иммуногистохимическое исследование, которое выполнялось по стандартному протоколу на срезах биопсийного материала. Антитело к OPG использовалось фирмы GeneTex, было кроличьим поликлональным, разведение 1:1000, инкубация 30 мин; система визуализации Real EnVision, anti-rabbit (фирмы DAKO, Дания). Оценка иммуногистохимического окрашивания осуществлялась путем подсчета числа позитивных клеток относительно общего числа опухолевых клеток. Экспрессия более чем 50 % клеток расценивалась как высокая, менее 50 % — низкая (рис. 3–5).

Цитологически опухоль в основном состояла из пролиферирующих опухолевых клеток разной дифференцировки. Опухолевые клетки, имеющие OPG, окрашивались коричневым цветом (см. рис. 3–5).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 12. Для сравнения клинико-патологических характеристик среди групп OPG (high) и OPG (low) использовались критерий χ^2 , тесты Фишера и Вилкоксона. Общая выживаемость (ОВ) была определена как продолжительность жизни (в месяцах) между датой постановки диагноза и датой смерти. Для построения кривых выживания применяли метод Каплана–Майера, а тесты Фишера и Вилкоксона — для оценки статистических различий между этими двумя группами; $p < 0,005$ считалось статистически достоверным.

Результаты

Среднее значение уровня экспрессии OPG составило 49 %, медиана — 50 %. Минимальное значение —

0 %, максимальное — 90 %. По уровню экспрессии больные были разделены на 2 группы: 1-я — с высоким OPG (high) (больше медианы), 2-я — с низкой экспрессией OPG (low) (меньше медианы). В группу OPG (high) вошли 47 пациенток, в группу OPG (low) — 36.

Большинство больных в обеих группах (81,9 %) имели гормоноположительные опухоли и относились к люминальным типам А и В. Проллиферативный индекс Ki-67 в группе OPG (high) колебался в интервале от 2 до 60 %, среднее значение составило 17,93 %. В группе больных OPG (low) минимальное значение Ki-67 составило 1 %, максимальное — 90 %, среднее — 19,3 %. В группах больных OPG (high) и OPG (low) низкие и высокие значения пролиферативного индекса (Ki-67 ≤ 14 %; Ki-67 > 14 %) встречались с одинаковой частотой ($p = 0,429$).

При анализе клинико-патологических характеристик больных РМЖ с учетом экспрессии OPG не было отмечено каких-либо достоверных различий в отношении наличия или отсутствия пораженных регионарных лимфатических узлов, категории Т и индекса Ki-67. Подтипы РМЖ были разделены на люминальный А, люминальный В, HER-2-положительный люминальный, ErbB-2 нелюминальный и трижды негативный, согласно рекомендациям Санкт-Галлена (2011) [6].

Однако на основе ранжирования выявлена следующая закономерность: наиболее высокие значения экспрессии OPG с достоверной вероятностью встречались в группе HER-2 люминального рака ($p = 0,012$) по сравнению со всеми другими молекулярными подтипами (таблица, рис. 6). В группе с положительными эстроген-прогестероновыми рецепторами высокие значения экспрессии OPG встречались достоверно чаще, чем в группе с отрицательными рецепторами; $p < 0,05$ (рис. 7).

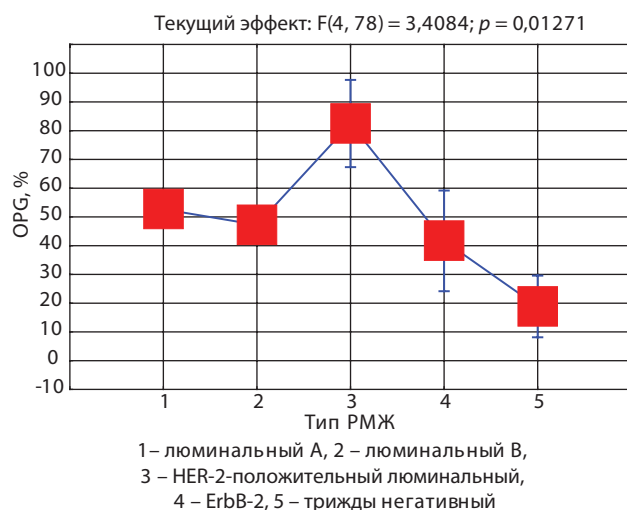


Рис. 6. HER-2-люминальный тип РМЖ представлен высоким уровнем OPG по сравнению с другими молекулярными подтипами

Клинико-патологические характеристики больных РМЖ

Характеристика	OPG (high)	OPG (low)	p
Возраст, лет			
< 50	13	12	0,576
> 50	34	24	
Стадия Т			
T1	9	5	0,908
T2	23	16	
T3	7	7	
T4	8	8	
Статус лимфоузлов			
N(+)	34	30	0,237
N(-)	13	6	
Гистологический тип			
протоковый	46	31	0,207
дольковый	2	4	
Люминальный А	27	16	0,012
Люминальный В	13	12	
HER-2 люминальный	4	0	
ErbB-2	1	2	
Трижды негативный	2	6	
Степень РМЖ			
I или II	41	34	0,27
III	6	2	
Ki-67			
> 14 %	25	16	0,429
≤ 14 %	22	20	

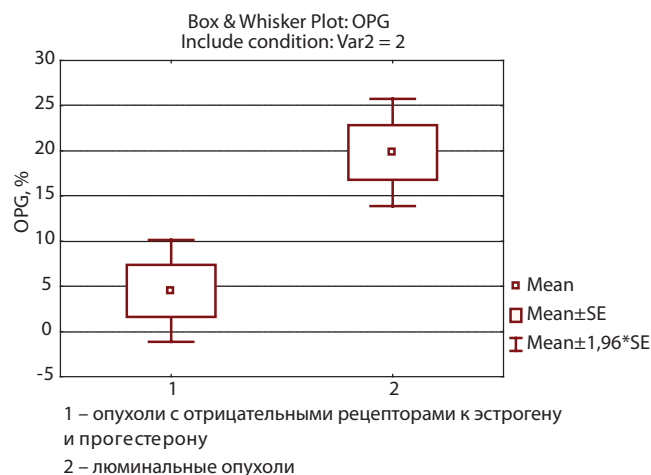


Рис. 7. Средние значения OPG у больных РМЖ с отрицательными и положительными рецепторами к эстрогену и прогестерону

Анализ зависимости времени до возникновения метастазов от уровня экспрессии OPG показал достоверное уменьшение времени до прогрессирования заболевания при низкой экспрессии OPG (low) у больных РМЖ по сравнению с группой больных с высокой экспрессией OPG (high) (рис. 8). Достоверность подтверждалась тестом Cox's F-Test ($p = 0,03913$).

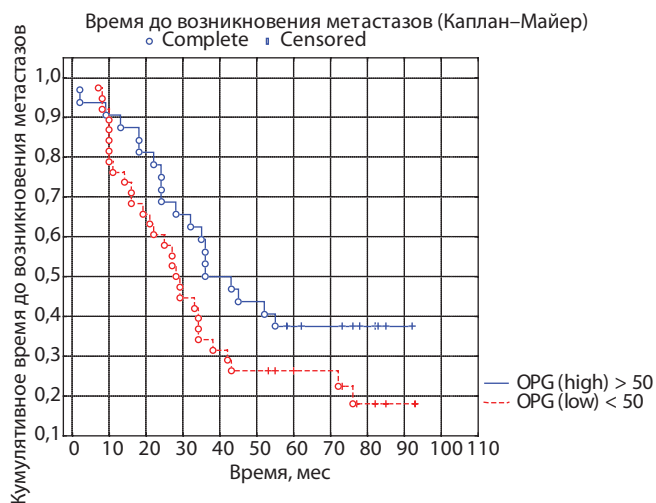


Рис. 8. Время до прогрессирования (возникновения метастазов) у больных РМЖ в зависимости от уровня экспрессии OPG

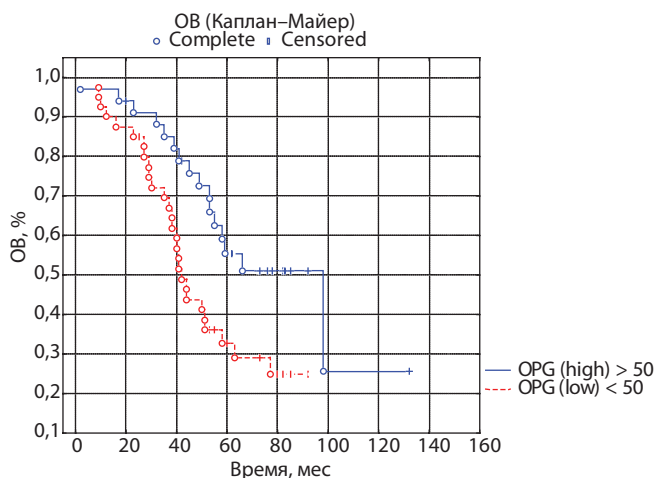


Рис. 9. ОВ больных РМЖ в зависимости от уровня экспрессии OPG в опухоли

Аналогичная закономерность наблюдалась при оценке ОВ. Выживаемость больных, у которых опухолевые клетки имели высокую экспрессию OPG ($> 50\%$), была статистически значимо выше, чем в группе больных, где выявлялась низкая экспрессия OPG ($< 50\%$). Достоверность различий между кривыми выживаемости подтверждалась тестами Gehan's Wilcoxon ($p = 0,01057$) и Cox's F-Test ($p = 0,00849$) (рис. 9).

Обсуждение

Одну из ключевых ролей в регенерации костей и развитии в них метастазов играет OPG. ОВ и время до появления костных метастазов напрямую зависят от уровня его содержания на поверхности опухолевых клеток. OPG изначально был определен в качестве регулятора костного гомеостаза [7, 8], изучался в различных тканях; предполагалось, что этот белок может быть потенциально значимым для прогноза течения

РМЖ. Была доказана его прогностическая значимость в оценке выживаемости у больных раком предстательной железы и пациентов с миеломной болезнью [9–12].

В нескольких исследованиях обнаружена связь между уровнем экспрессии OPG в первичной опухоли (рак предстательной железы, миеломная болезнь) и склонностью к развитию метастазов в кости, однако у больных РМЖ такой зависимости не было выявлено [5, 13, 14].

В процессе исследования установлена прямая взаимосвязь между экспрессией OPG со временем до возникновения метастазов и выживаемостью. У больных с высокой экспрессией OPG время до прогрессирования (метастазы в кости и/или в другие органы) и выживаемость были достоверно выше по сравнению с аналогичными показателями у пациенток с низкой экспрессией OPG.

По данным С. Van Poznak et al., низкие значения OPG в первичных опухолях больных РМЖ ассоциировались с плохим прогнозом и коррелировали с основными клиническими и молекулярными особенностями, такими как рецепторный статус и степень дифференцировки опухолевых клеток. Низкие значения OPG чаще встречались у больных с негативным рецепторным статусом, а высокая экспрессия OPG — при гормоноположительных опухолях [15, 16].

В нашем исследовании не было установлено прямой зависимости между уровнем OPG в клетках опухоли молочной железы, возрастом, степенью дифференцировки опухоли. Однако у больных с положительными эстроген-прогестероновыми рецепторами высокие значения OPG встречались достоверно чаще, чем в группе с отрицательными рецепторами. А так как положительный гормональный статус является фактором хорошего прогноза, то наличие низких значений OPG в изначально благоприятной группе прогноза, вероятно, несет дополнительную прогностическую значимость.

Выводы

Определение уровня OPG в клетках РМЖ дает дополнительную возможность прогнозировать течение заболевания (выживаемость и время до прогрессирования).

Особенный интерес представляет группа люминального рака, когда при благоприятном течении заболевания у части пациентов опухоль прогрессирует. Не исключено, что именно уровень OPG может быть полезным в профилактическом назначении лекарственного лечения, например бисфосфонатов, или при отборе группы пациентов с высоким риском раннего прогрессирования заболевания для более активного наблюдения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Coleman R.E. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80(8 Suppl): 1588–94.
2. Bhatia P., Sanders M.M., Hansen M.F. Expression of receptor activator of nuclear factor kappaB is inversely correlated with metastatic phenotype in breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11(1):162–5.
3. Stejskal D., Bartek J., Pastorkova R. et al. Osteoprotegerin, RANK, RANKL. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2001;145(2):61–4.
4. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001;142(12):5050–5.
5. Murthy R.K., Morrow P.K., Theriault R.L. Bone biology and the role of the RANK ligand pathway. *Oncology (Williston Park)* 2009; 23(14 Suppl 5):9–15.
6. Семиглазов В.Ф. Опухоли репродуктивной системы. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. СПб., 2013. С. 149–50. [Semiglazov V.F. Reproductive system tumors. Clinical practice guidelines for diagnostics and treatment of breast cancer. Saint-Petersburg, 2013. Pp. 149–50. (In Russ.)].
7. Jung K., Lein M., von Hosslin K. et al. Osteoprotegerin in serum as a novel marker of bone metastatic spread in prostate cancer. *Clin Chem* 2001;47(11):2061–3.
8. Terpos E., Szydlo R., Apperley J.F. et al. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma: proposal for a novel prognostic index. *Blood* 2003;102(3):1064–9.
9. Terpos E., Dimopoulos M.A. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. *Ann Oncol* 2005;16(8):1223–31.
10. Fedarko N.S., Jain A., Karadag A. et al. Elevated serum bone sialoprotein and osteopontin in colon, breast, prostate and lung cancer. *Clin Cancer Res* 2000;7(12):4060–6.
11. Body J.J., Greipp P., Coleman R.E. et al. A phase I study of AMG-007, a recombinant osteoprotegerin construct in patients with multiple myeloma or breast carcinoma related bone metastases. *Cancer Res* 2003;97(3 Suppl):887–92.
12. Lara P.N., Longmate J., Stadler W. Markers of bone metabolism predict survival in hormone refractory prostate cancer (HRPC): Results from a randomized California Cancer Consortium & University of Chicago trial. *J Clin Oncol* 2005;23(163):4569.
13. Chen G., Sircar K., Aprikian A. et al. Expression of RANKL/RANK/OPG in primary and metastatic human prostate cancer as markers of disease stage and functional regulation. *Cancer Res* 2006;107(2):289–98.
14. Sasaki A., Ishikawa K., Haraguchi N. et al. Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) expression hepatocellular carcinoma with bone metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007;14(3):1191–9.
15. Brown J.M., Zhang J., Keller E.T. Opg, RANKL, and RANK in cancer metastasis: expression and regulation. *Cancer Treat Res* 2004;118:149–72.
16. Van Poznak C., Cross S.S., Saggese M. et al. Expression of osteoprotegerin (OPG), TNF related apoptosis inducing ligand (TRAIL), and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) in human breast tumours. *J Clin Pathol* 2006;59(1): 56–63.

Современные возможности диагностики патологии молочных желез

И.В. Высоцкая¹, Н.В. Заболотская², В.П. Лetyagin³, К.П. Лактионов³, К.А. Чубарова⁴, Н.В. Левкина¹

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

³ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

⁴Клинический госпиталь ФКУЗ «Медико-социальная часть Министерства внутренних дел России по г. Москве»; Россия, 127994, Москва, ул. Петровка, 38

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

Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн новых случаев рака молочной железы. Выбор адекватной тактики лечения больных зависит от своевременного установления диагноза и правильной оценки распространенности опухолевого процесса.

Алгоритм обследования пациенток включает клиническое обследование, рентгеновскую маммографию и ультразвуковое исследование молочных желез. Однако этого бывает недостаточно для полноценной интерпретации состояния больной в случае непальпируемых образований молочных желез, неоднозначности трактовки визуализации при структурных перестройках, повышенной плотности ткани молочных желез и т. д.

В связи с этим внедрение новых технологий и их оценка с практических позиций — логичное и развивающееся направление ранней диагностики патологии молочных желез.

Одним из методов, которые позволяют повысить информативность ультразвукового исследования молочных желез, является эластография. Она позволяет проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных изменений не только в ткани молочной железы, но и в зонах регионарного лимфооттока.

Перспективным направлением современной диагностической маммологии является маммографический цифровой томосинтез. Однако, невзирая на первые и весьма оптимистичные данные, эта методика еще далека от стандарта.

Комплексная диагностика патологии молочных желез, помимо клинических данных и результатов визуализации, базируется на информации, получаемой при биопсиях. На современном этапе оптимальным способом верификации считается core-биопсия, при которой получаемый материал подвергается иммуногистохимическому исследованию.

Таким образом, спектр диагностических возможностей постоянно расширяется. Входящие в повседневную практику высокоинформативные методики уже сейчас позволяют клиницистам добиваться оптимальных результатов в лечении еще большего количества пациентов.

Ключевые слова: маммография, ультразвуковое исследование, молочная железа, эластография, патология, диагностика, томосинтез, core-биопсия

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-18-26

Modern capabilities of breast pathology diagnostics

I. V. Vysotskaya¹, N. V. Zabolotskaya², V. P. Letyagin³, K. P. Laktionov³, K. A. Chubarova⁴, N. V. Levkina¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Bldg. 4 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia;

³N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russia;

⁴Clinical Hospital, Medical and Social Department, Ministry of Internal Affairs of Russia in Moscow; 38 Petrovka St., Moscow, 127994, Russia

Every year more than 1 million new cases of breast cancer are being recorded worldwide. Choice of appropriate tactics of treatment depends on the timely diagnosis and correct assessment of the prevalence of cancer.

The algorithm of patient's examination includes clinical examination, X-ray mammography and ultrasonic diagnosis of breast. However, this is not sufficient for a complete interpretation of the patient's condition in case of non-palpable breast formations, ambiguous interpretation of imaging under structural changes, increased density of breast tissue, etc.

In this regard, the introduction of new technologies and their evaluation in terms of practicality is a logical and developing method of early diagnosis of breast pathology.

One of the methods that enables enhancing the information capability of ultrasonic diagnosis of breast is elastography. It allows for the differential diagnosis of benign and malignant changes not only in the breast tissue, but also in the areas of regional lymph drainage.

Promising method of modern diagnostic breast care is digital mammography tomosynthesis. However, in spite of the first and very optimistic data, this technique is still far from standard.

Complex diagnostics of breast pathology, in addition to clinical data and imaging results, are based on information obtained from biopsies. At the present stage core-biopsy is considered as the best way of verification, where the resulting material is subjected to immunohistochemical studies.

Thus, the spectrum of diagnostic capabilities is constantly expanding. Highly informative techniques included in the daily practice today enable clinicians to achieve optimal results in curing even greater number of patients.

Key words: mammography, ultrasonic diagnosis, breast, elastography, pathology, diagnostics, tomosynthesis, core-biopsy

Характерными особенностями злокачественных новообразований молочной железы являются высокий темп прироста, территориальная и географическая неравномерность распределения уровней заболеваемости, что в первую очередь связано с разнообразием социально-демографических, этнических и индивидуальных факторов риска.

В структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения в мире рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место (26 % всех случаев рака в развитых странах).

Каждый год в мире регистрируется более 1 млн новых случаев РМЖ, погибает более 400 тыс. женщин. По приблизительным подсчетам ежегодно в Европе заболеваемость РМЖ составляет 109,9 на 100 тыс. женщин, смертность — 38,4 на 100 тыс. женщин. Эти показатели сильно варьируют в разных географических областях.

В России число пациенток с впервые установленным диагнозом РМЖ в 2012 г. возросло до 59 068 по сравнению с 44 850 больными, зарегистрированными в 2000 г.

Ни для кого не секрет, что выбор адекватной тактики лечения больных зависит от своевременного установления диагноза и правильной оценки распространенности опухолевого процесса.

В этой связи приобретает особую актуальность широкое внедрение различных методов визуализации, которые смогли бы улучшить и пополнить объем информации, получаемой при стандартных методиках лучевой диагностики.

Уже давно сложился первоначальный диагностический алгоритм обследования пациенток. Он включает клиническое обследование, рентгеновскую маммографию и ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез. Однако далеко не всегда этого бывает достаточно для полноценной интерпретации состояния больной. Подобный диссонанс возникает в случае непальпируемых образований молочных желез, неоднозначности трактовки визуализации при структурных перестройках, при повышенной плотности ткани желез и т. д.

Клиническое обследование имеет невысокие показатели чувствительности (не более 45–50 %) и дале-

ко не всегда исключает наличие злокачественной опухоли (особенно при непальпируемых образованиях).

Рентгенологически в данном случае отмечается следующая симптоматика: объемное образование, асимметрия плотности ткани или микрокальцинаты [1, 2]. При этом наблюдаются различия скученных визуальных и морфологических проявлений процесса.

Аналогичная ситуация связана с использованием УЗИ. При этом варианте визуализации определение патологических изменений связано с наличием объемного образования, плотность которого превышает фоновую плотность окружающих тканей молочной железы, низкой эхогенностью с признаками инфильтративного типа роста [3–5]. В определенном смысле уточняющую информацию при традиционном УЗИ предоставляет доплерография. При ранних злокачественных поражениях это: высокая скорость кровотока и атипичные доплеровские кривые, обусловленные формированием артериовенозных шунтов [6, 7].

Из существующих стандартных методов визуализации молочных желез магнитно-резонансная томография (МРТ) может быть оценена как метод уточняющей диагностики. РМЖ, не выявленный при рентгенологическом и УЗИ-обследовании, может быть диагностирован с помощью МРТ [6, 7]. МРТ является высокоэффективным методом диагностики молочных желез — ее специфичность колеблется в интервале 37–97 % [7].

В связи с этим внедрение новых технологий и их оценка с практических позиций — логичное и развивающееся направление ранней диагностики патологии молочных желез.

Одним из методов, которые позволяют повысить информативность УЗИ молочных желез, является новая технология — эластография. Этот метод основан на оценке жесткости тканей. Существуют компрессионная эластография (статическая и в режиме реального времени) и эластография сдвиговой волной.

Известный факт, что злокачественное перерождение характеризуется повышением жесткости и сопротивляемости тканей, позволил некоторым авторам называть эластографию эхопальпацией [8, 9]. Оценка тканей при эластографии возможна с помощью качественных

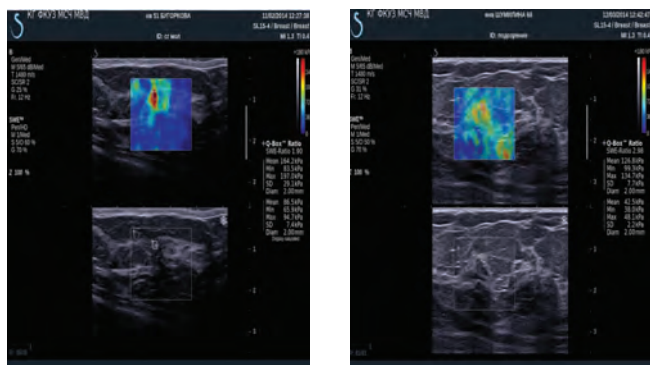


Рис. 1. Изображение РМЖ в режиме ультразвуковой эластографии сдвиговой волной

параметров — на основании цветowych картограмм и количественно — на основании оценки параметров жесткости (модуль Юнга) в килопаскалях (кПа) [10].

Наиболее широкое практическое внедрение получила компрессионная эластография с возможностью оценки качественных характеристик жесткости тканей. В проведенных исследованиях метод компрессионной эластографии продемонстрировал следующие диагностические характеристики: точность (среднее значение 87,9–88,3 %), специфичность (среднее значение 80,7 %), чувствительность (среднее значение 75 %) в визуальной верификации РМЖ [11, 12]. Эластография сдвиговой волной в сравнении с компрессионной эластографией за счет возможности проведения не только качественной, но и количественной оценки изменения тканей характеризуется более высокими показателями точности при проведении дифференциальной диагностики доброкачественного и злокачественного процесса (рис. 1).

Данные зарубежных и отечественных авторов свидетельствуют о высокой информативности эластографии сдвиговой волной [10, 13, 14]. Количественные признаки жесткости: $E_{mean} > 55$ кПа — РМЖ с чувствительностью 97,7 %, специфичностью 85,9 %;

$E_{max} > 85,7$ кПа — РМЖ с чувствительностью 97,7 %, специфичностью 87,5 %; SWE-ratio $> 3,5$ — РМЖ с чувствительностью 100 %, специфичностью 82,8 % [13].

Эластография позволяет проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных изменений не только в ткани молочной железы, но и в зонах регионарного лимфооттока (оценка степени локорегионарной прогрессии при раке). Применение этой методики при непальпируемых образованиях позволяет выявить изменения, не определяемые при стандартном УЗИ в В-режиме. Ультразвуковая эластография молочной железы рассматривается в качестве метода, способного улучшить дифференциальную диагностику мелких кист с густым содержимым и мелких фиброаденом.

Было показано, что использование эластографии в определенных случаях позволяет более правильно трактовать рентгеносонографические изменения. Это в конечном итоге меняет категорию образования (из BIRADS 4 в BIRADS 3). Последнее влияет на ведение пациентки, позволяя уменьшить число неоправданных биопсий [15–20].

Оценивая роль различных вариантов эластографии в современной УЗИ-диагностике, С. Weismann et al. подчеркивают, что эластография не является самостоятельной диагностической методикой, но является разумным дополнением к стандартному УЗИ [21–23].

Основными показаниями к использованию наиболее распространенной компрессионной эластографии сейчас считаются следующие клинические ситуации (рис. 2–7):

- 1) наличие солидного пальпируемого образования, требующее уточнения его природы;
- 2) наличие непальпируемого образования в железе для уточнения его природы;
- 3) дифференциальный диагноз небольшой кисты с густым содержимым и маленькой фиброаденомы;
- 4) наличие воспалительного инфильтрата;

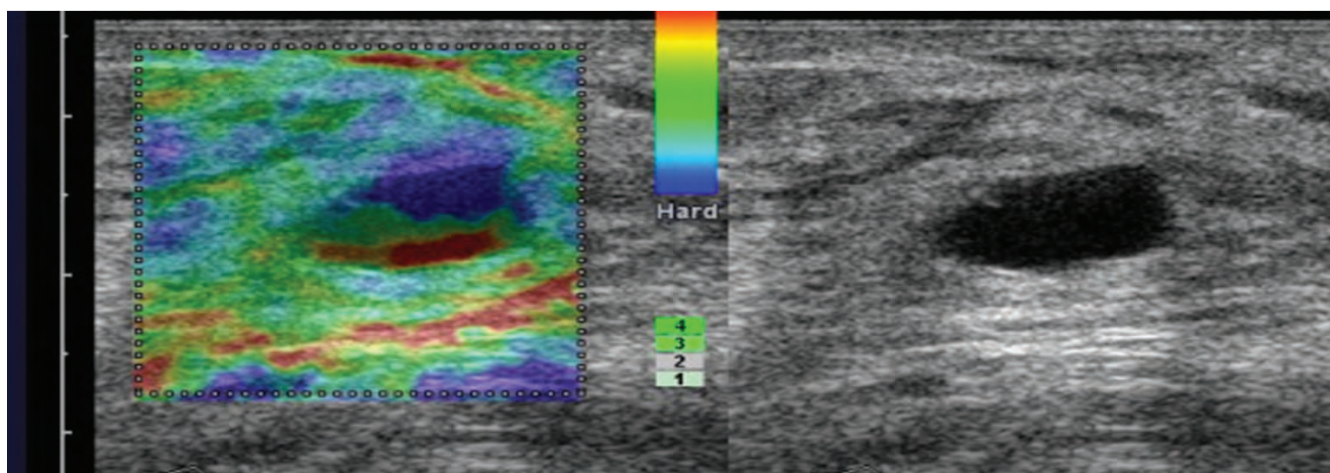


Рис. 2. Киста молочной железы

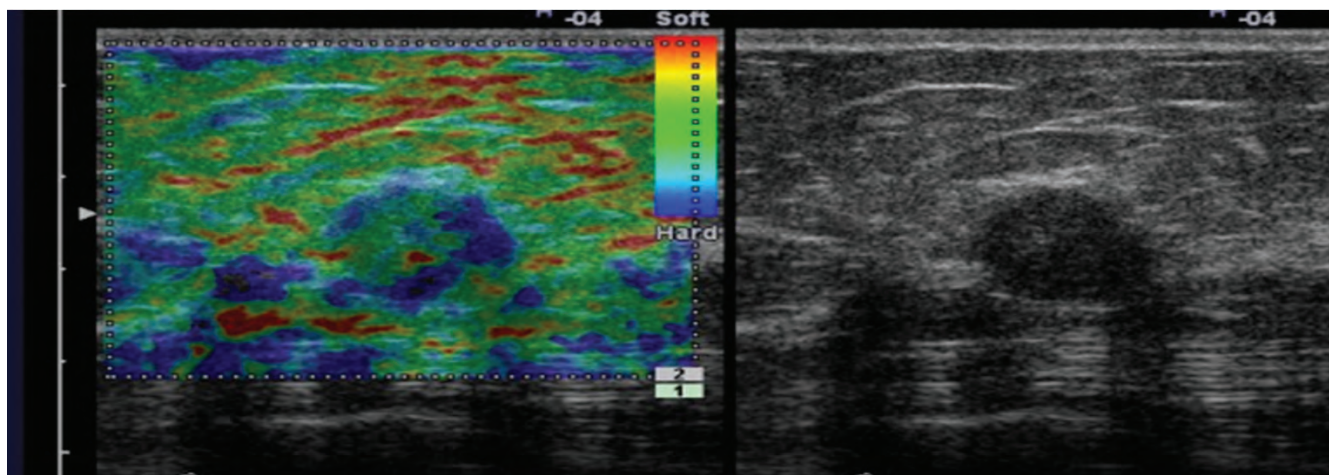


Рис. 3. Фиброаденома молочной железы

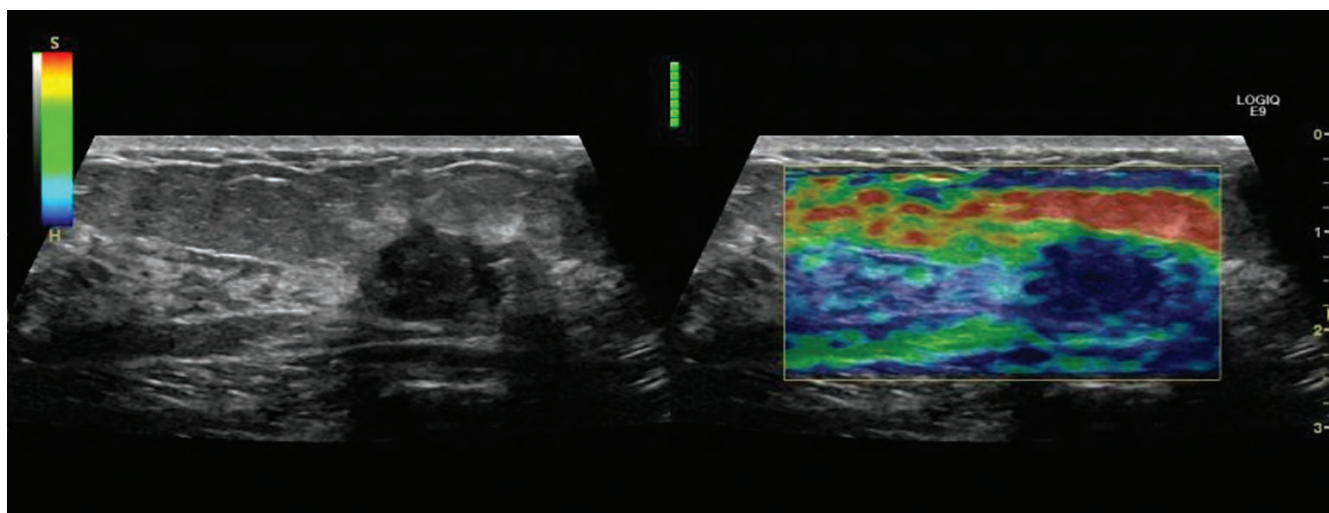


Рис. 4. РМЖ

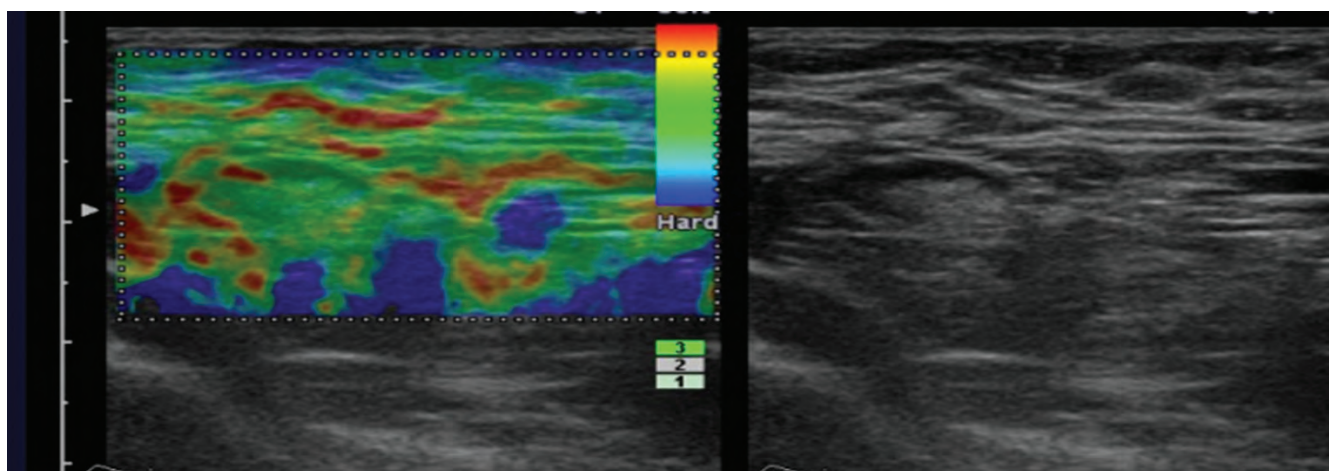


Рис. 5. Неизмененный лимфатический узел

5) оценка состояния регионарных лимфатических узлов.

Маммографический цифровой томосинтез, впервые представленный в начале 2011 г. в качестве одобренной технологии диагностики РМЖ, представляет

собой перспективное направление современной диагностической маммологии [24].

Согласно данным производителя аппаратов Hologic, данная система стала доступной за пределами США с 2008 г.

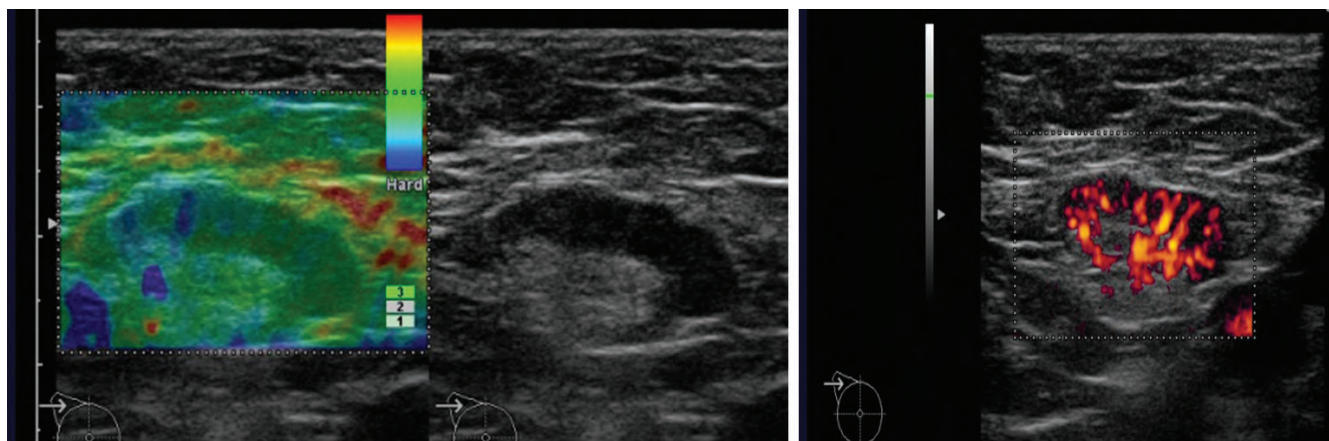


Рис. 6. Реактивный лимфатический узел

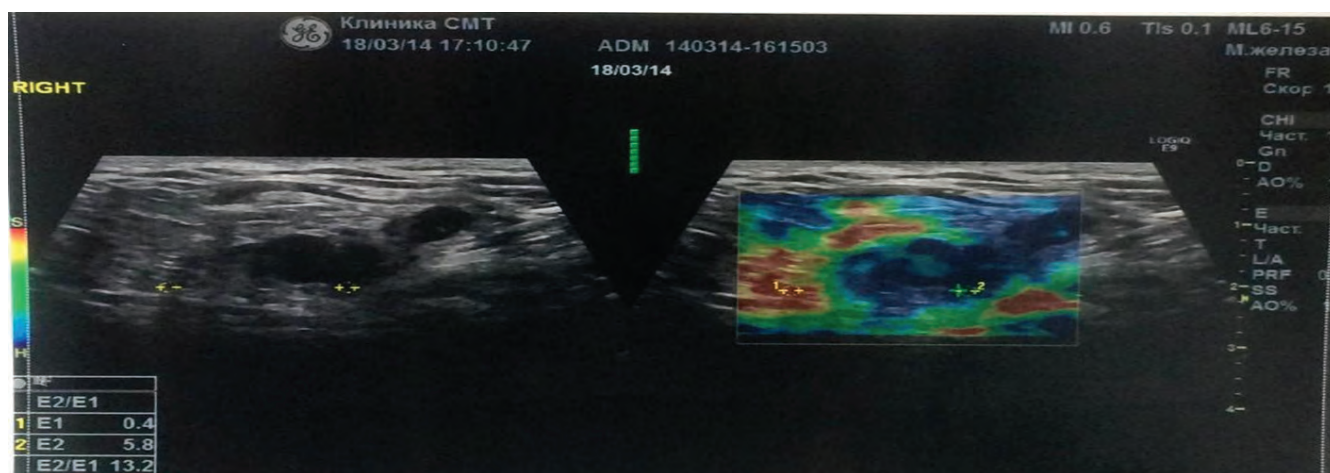


Рис. 7. Метастатически измененный лимфатический узел

Методика томосинтеза заключается в суммировании серии маммограмм в нескольких проекциях. После этого изображения в разных проекциях реконструируют, что дает возможность получить объемное изображение ткани и существенно уменьшить степень проекционного наложения структур молочной железы [25–29].

Экспозиции: 15 проекций в угле 15° (для всех молочных желез). Реконструкции: срезы молочной железы толщиной 1 мм (35 срезов для железы толщиной 3,5 см, 60 срезов для 6 см и т.д.) (рис. 8). Короткое время сканирования в режиме томосинтеза (< 5 с). Возможность получать изображения в режимах 2D, 3D, 2D + 3D.

В целях сравнения стандартной маммографии и томосинтеза Н.И. Рожковой и соавт. обследовано 160 женщин [30]. У 24 из них выявлена фиброзно-жировая инволюция, у 78 — диффузная мастопатия различной степени выраженности, у 58 — фиброзно-кистозная мастопатия. На стандартных маммограммах на фоне диффузных изменений узловые образования и кальцинаты выявлены у 128 (80 %) пациенток, в режиме томосинтеза — у 135 (84 %) больных. При выяв-

лении единичных образований с четкими контурами на маммограммах оценка реконструированных изображений в 4 случаях выявила дополнительные тени образований и в 5 случаях — образования при отсутствии видимости из-за плотного фона. У 5 (3 %) пациенток томосинтез не подтвердил наличия патологической перестройки ткани. По мнению авторов, режим томосинтеза позволяет уточнить характер контуров выявленных образований. У 13 женщин на маммограммах выявлены образования с местами нечеткими (7,8 %) и лучистыми (2,3 %) контурами. При просмотре послойных изображений контуры этих образований четко визуализировались на протяжении всего объема, что дало возможность исключить злокачественную природу выявленных изменений.

По мнению D. Gasel (Йельский институт медицины) [31], томосинтез может применяться в качестве вспомогательного оборудования к привычному 2D-маммографу, но не выступать в качестве его замены. При ретроспективном анализе результатов обследования 14684 женщин, которым проводили маммографию в Йельском университете с августа 2011 г. по июль 2012 г., автором было отмечено увеличение эффектив-

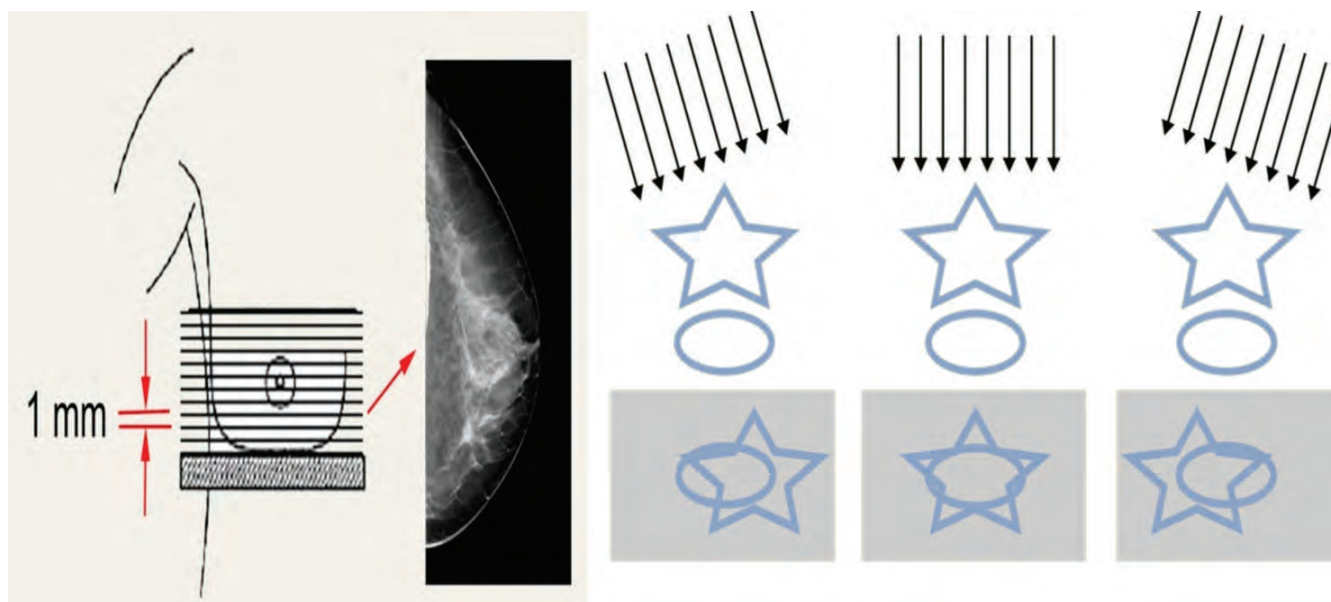


Рис. 8. Схема работы томосинтеза

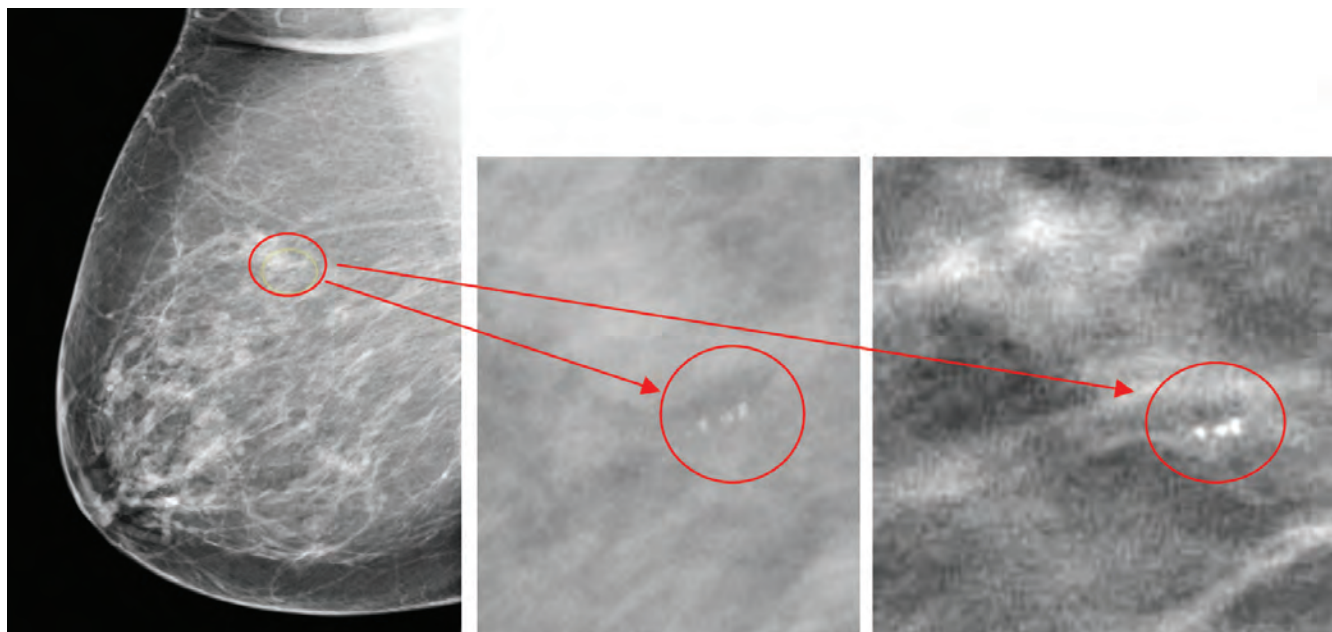


Рис. 9. Микрокальцинаты. Цифровой снимок. Томосинтез

ности диагностирования РМЖ на 11 % среди женщин, проходивших обследование на обоих аппаратах — 2D и 3D. При этом большей информативностью томосинтез отличается при обследовании плотной молочной железы.

В январе 2013 г. в Осло были опубликованы результаты обследования 12 600 пациенток. Внедрение 3D-визуализаций в привычную диагностику формата 2D показало увеличение эффективности диагностики на 40 % при снижении количества ложноположительных диагнозов на 15 %. Аналогичные данные приводятся при оценке результатов проекта STORM (использование томосинтеза или маммографии) [31].

По данным E. Rafferty et al., при сравнении эффективности 2D + 3D против 2D (обследованы 1083 женщины) получено следующее: чувствительность возросла с 66 до 76 %, специфичность — с 81 до 89 %, а количество повторных вызовов снизилось на 43 % (рис. 9, 10).

В настоящее время благодаря разработкам фирмы Hologic в практику внедряется биопсийная приставка, которая позволит производить прицельное исследование для гистологической верификации диагноза при 3D-реконструкции визуализации.

Однако, невзирая на первые и весьма оптимистичные данные, эта методика еще далека от стандарта.

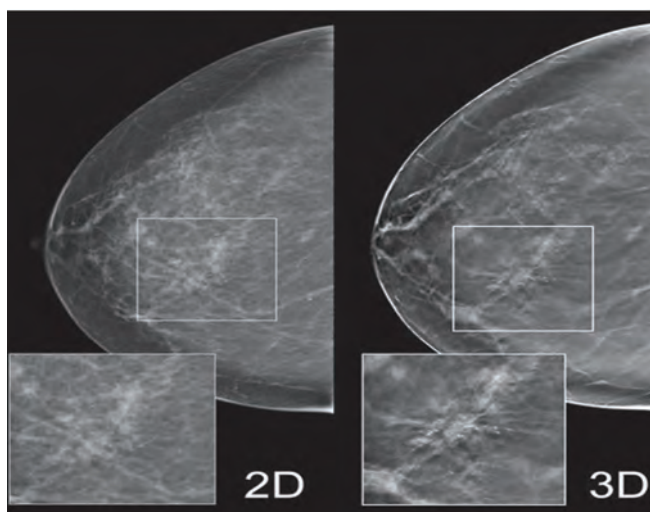


Рис. 10. 2D-маммограмма показывает микрокальцинаты справа. Реконструированный томосинтезный срез демонстрирует структурное растяжение (при биопсии: протоковая интраэпителиальная карцинома)

Необходимо четко представлять, в какой возрастной группе этот метод может быть оптимальным, какие клинические ситуации станут стандартным показанием к его использованию и, наконец, потребуется ли для томосинтеза комбинация с другими методами лучевой диагностики для получения максимального объема информации.

Комплексная диагностика патологии молочных желез помимо клинических данных и результатов визуализации базируется на информации, получаемой при биопсиях. На современном этапе оптимальным способом верификации считается core-биопсия, при которой получаемый материал подвергается иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию. Подобная тактика — стандарт при РМЖ, поскольку определяет молекулярный портрет заболевания с практическим выходом в виде индивидуального алгоритма, прежде всего системной терапии [32–37]. В онкологической практике ИГХ-исследование позволяет выявить молекулярные структуры опухолевых клеток, ассоциированные со степенью дифференцировки, способностью к инвазии и метастазированию, чувствительностью к химиотерапии, особенностями течения и прогнозом заболевания у конкретного пациента. ИГХ-анализ необходимо выполнять, когда имеются непреодолимые трудности в установлении гистогенеза опухоли, при иммунофенотипировании злокачественных лимфом.

Однако ИГХ-исследование, широко применяемое в клинической практике, имеет ряд недостатков. К основным из них относят: потерю, маскировку антигена, а также длительное приготовление препаратов. Некой альтернативой может стать метод определения экспрессии молекулярных маркеров на клеточном уровне — иммуноцитохимическое (ИЦХ) исследование [38–40]. Материал для исследо-

вания получают при обычной тонкоигольной пункционной биопсии, которая проста в исполнении, малотравматична, но при этом позволяет получить достаточное количество клеточного материала. При небольших и непальпируемых образованиях данный вид биопсии осуществляется под навигационным контролем (УЗИ- или рентгенологическая навигация).

ИЦХ-исследование не требует больших временных затрат, выполняется в течение 2–3 ч. Сопоставление результатов экспрессии молекулярных маркеров при ИЦХ- и ИГХ-методах проводилось рядом исследователей. Получена хорошая корреляция: совпадение результатов ИЦХ- и ИГХ-исследований составило от 61 до 92 % [41].

При этом замечено, что мембранные и цитоплазматические маркеры чаще положительно окрашиваются в цитологических, чем в гистологических препаратах. Это может быть результатом более щадящей обработки цитопрепаратов, отсутствия потери и маскировки антигенов при проводке и депарафинизации материала с использованием агрессивных химических реагентов [39, 42].

Однако и для этого метода существуют некоторые недочеты: плохое качество мазков или малое количество клеток в цитопрепаратах [38, 43]. Решить возникающие проблемы позволяет использование жидкостных систем.

Аппарат для подготовки образцов для цитологических исследований, модель ThinPrep 5000 Processor с системой анализа изображений ThinPrep Imaging System — полностью автоматизированная система подготовки цитологических образцов методом жидкостной цитологии. Позволяет сделать несколько предметных стекол из одного образца пациента, каждое из которых обладает способностью быть однородным и позволяет обеспечить воспроизводимость результатов.

Использование консервирующей жидкости позволяет проводить ряд дополнительных исследований, таких как ИЦХ-исследование, выявление инфекционных агентов и молекулярная диагностика на оставшемся материале. Устройство вмещает до 20 образцов в партии с возможностью отсроченного старта и совместимо с компьютерной системой визуализации.

Imaging Station сканирует каждую клетку и клеточную группу на предметном стекле, измеряя содержание ДНК и определяя диагностически значимые клетки или группы клеток с учетом клеточных характеристик. Обработка 1 предметного стекла занимает 4,5–5,5 мин.

Аппарат для подготовки образцов для цитологических исследований, модель ThinPrep 5000 Processor с системой анализа изображений ThinPrep Imaging System имеет следующие характеристики:

1) технология Dual Review — каждое предметное стекло анализируется ThinPrep Imager и просматривается квалифицированным цитологом, объединяя экспертную оценку человека с передовой технологией для достижения более точной клинической диагностики;

2) технология визуализации микроскопических полей диагностического интереса с автоматизированным движением положения микроскопа;

3) обработка партии из 250 предметных стекол с возможностью работы без присутствия оператора;

4) сохранение данных предметного стекла пациента с помощью уникального идентификационного номера. Автоматизированная маркировка объектов для последующего пересмотра.

Таким образом, спектр диагностических возможностей постоянно расширяется. Входящие в повседневную практику высокоинформативные методики уже сейчас позволяют клиницистам добиваться оптимальных результатов в лечении еще большего количества пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корженкова Г.П., Кочергина Н.В. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочной железы. Практическое руководство. М.: ООО «Фирма «СТРОМ», 2004. 128 с. [Korzhenkova G.P., Kochergina N.V. Integrated X-ray sonographic diagnosis of breast diseases. Practical Guide. Moscow: LLC "Firm "STROM", 2004. 128 p. (In Russ.)].
2. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Рентгенологическая и сонографическая семиотика доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы. Клиническая маммология. Тематический сборник. Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. 1-е изд. М.: ООО «Фирма «СТРОМ», 2005. С. 97–138. [Rozhkova N.I., Mesikh E.V. Radiological and sonographic semiotics of benign and malignant breast diseases. Clinical breast care. Thematic collection. Ed. by V.P. Kharchenko, N.I. Rozhkova. 1st ed. Moscow: LLC "Firm "STROM", 2005. Pp. 97–138. (In Russ.)].
3. Синюкова Г.Т., Корженкова Г.П., Данзанова Т.Ю. Ультразвуковое исследование молочной железы в онкологии. Практическое руководство. 1-е изд. М.: ООО «Фирма «СТРОМ», 2007. 160с. [Sinyukova G.T., Korzhenkova G.P., Danzanova T.Yu. Ultrasonography in breast cancer. Practical Guide. 1st ed. Moscow: LLC "Firm "STROM", 2007. 160 p. (In Russ.)].
4. Понедельникова Н.В. Методы биопсии непальпируемых образований молочных желез в зависимости от рентгено-сонографических проявлений. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Ponedelnikova N.V. Methods of biopsy of non-palpable breast formations depending on the X-ray-sonographic manifestations. Thesis ... Ph.D. Med. Moscow, 2011. (In Russ.)].
5. Заболотская Н.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний молочных желез. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. Под ред В.В. Митькова. 2-е изд. М.: Видар, 2011. С. 563–606. [Zabolotskaya N.V. Ultrasonic diagnosis of breast diseases. A practical guide to ultrasonic diagnosis. General ultrasonic diagnosis. Ed. by V.V. Mitkov. 2nd ed. Moscow: Vidar, 2011. Pp. 563–606. (In Russ.)].
6. Orel S.G., Schnell M.D., Newman R.W. et al. MR imaging-guided localization and biopsy of breast lesions: initial experience. Radiology 1994;193(1):97–102.
7. Orel S.G., Rosen M., Mails C., Schnall M.D. MR imaging-guided 9-gauge vacuum-assisted core-needle breast biopsy: initial experience. Radiology 2006;238(1):54–61.
8. Garra B.S. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. Ultrasound Q 2007;23(4):255–68.
9. <http://cyberleninka.ru/article/n/sonoelastografiya-novoe-slovo-v-dagnostikera-molochnoy-zhelezy#ixzz3GfxRdiZ>.
10. Митьков В.В., Чубарова К.А., Заболотская Н.В., Митькова М.Д. Возможности эластографии сдвиговой волны в дифференциальной диагностике очаговой формы злокачественных и доброкачественных опухолей молочных желез. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2013;6:27–38. [Mitkov V.V., Chubarova K.A., Zabolotskaya N.V., Mitkova M.D. The capabilities of rotation wave elastography in the differential diagnosis of focal forms of malignant and benign tumors of breast. Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika = Ultrasonic and functional diagnostics 2013;6:27–38. (In Russ.)].
11. Frey H. Realtime elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity. Radiology 2003;43(10):850–5.
12. Itoh A., Ueno E., Tohno E. et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. Radiology 2006;239(2):341–50.
13. Митьков В.В., Чубарова К.А., Заболотская Н.В., Митькова М.Д. Информативность ультразвуковой эластографии сдвиговой волны в диагностике рака молочной железы. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2014;1:12–24. [Mitkov V.V., Chubarova K.A., Zabolotskaya N.V., Mitkova M.D. Information capacity of rotation wave elastography in the diagnosis of breast cancer. Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika = Ultrasonic and functional diagnostics 2014;1:12–24. (In Russ.)].
14. Bai M., Du L., Gu J. et al Virtual touch tissue quantification using acoustic radiation force impulse technology: initial clinical experience with solid breast masses. J Ultrasound Med 2012;31(2):289–94.
15. http://vestnik.nrcrr.ru/vestnik/v11/papers/khokh_v11.htm.
16. Рожкова Н.И., Зубарев А.В., Запирова С.Б. Новая технология — соноэластография в маммологии. Медицинская визуализация 2010;4:89–99. [Rozhkova N.I., Zubarev A.V., Zapirova S.B. New technology — sonoelastography in breast care. Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Imaging 2010;4:89–99. (In Russ.)].
17. 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.
18. Gheonea I.A., Stoica Z., Bondari S. Differential diagnosis of breast lesions using ultrasound elastography. Indian J Radiol Imaging 2011;21(4):301–5.
19. Лесько К.А. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы у женщин с гипотиреозом. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. [Lesko K.A. Radiological diagnosis of breast diseases in women with hypothyroidism. Thesis ... of candidate of medical sciences Moscow, 2014. (In Russ.)].
20. Varghese T. Quasi-static ultrasound elastography. Ultrasound Clin 2009;4(3):323–38.
21. Weismann C., Mayr C., Egger H., Auer A. Breast sonography — 2D, 3D, 4D ultrasound or elastography? Breast Care (Basel) 2011;6(2):98–103.
22. Cho N., Moon W.K., Park J.S. et al. Nonpalpable breast masses: evaluation by US elastography. Korean J Radiol 2008;9(2):111–8.
23. Khokhlova E., Lukyanova E., Rozhkova N., Zubarev A. Real-time sonoelastography

- in differentiation of solid breast lesion. Abstracts from the 12th Congress of World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. J Ultrasound Med 2009;35(8):153.
24. D'Orsi C.J., Newell M.S. On the frontline of screening for breast cancer. Semin Oncol 2011;38(1):119–27.
25. Baker J.A., Lo J.Y. Breast tomosynthesis: state-of-the-art and review of the literature. Acad Radiol 2011;18(10):1298–310.
26. Bernardi D., Ciatto S., Pellegrini M. et al. Application of breast tomosynthesis in screening: incremental effect on mammography acquisition and reading time. Br J Radiol 2012;85(1020):1174–8.
27. Bernardi D., Ciatto S., Pellegrini M. et al. Prospective study of breast tomosynthesis as a triage to assessment in screening. Breast Cancer Res Treat 2012;133(1):267–71.
28. Reynolds A. Breast density and digital breast tomosynthesis. Radiol Technol 2013;85(1):63–82.
29. Thibault F., Dromain C., Breucq C. et al. Digital breast tomosynthesis versus mammography and breast ultrasound: a multireader performance study. Eur Radiol 2013;23(9):2441–9.
30. Рожкова Н.И., Мазо Л.М. Томосинтез в диагностике заболеваний молочной железы. Бюллетень сибирской медицины 2012;5(прил.). [Rozhkova N.I., Mazo L.M. Tomosynthesis in the diagnosis of breast disease. Bulletin' sibirskoy meditsiny = Bulletin of the Siberian Medicine 2012;5(Suppl). (In Russ.)].
31. <http://www.radiology/today.net/archive/rt0613p26>.
32. Stark A., Hulka B.S., Joens S. et al. Her-2/neu amplification in benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer. J Clin Oncol 2000;18(2):267–76.
33. Page D.L., Schuyler P.A., Dupont W.D. et al. Atypical lobular hyperplasia as unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. Lancet 2003;361(9352):125–9.
34. Shoker B.S., Jarvis C., Sibson D.R. et al. Oestrogen receptor expression in the normal and pre-cancerous breast. J Pathol 1999;188(3):237–44.
35. Shoker B.S., Jarvis S.C., Clarke R.B. et al. Estrogen receptor positive proliferating cells in the normal and precancerous breast. Am J Pathol 1999;155(6):1811–5.
36. O'Shaughnessy J.A. Ductal lavage: clinical utility and future promise. Surg Clin North Am 2003;83(4):753–69.
37. Page D.L., Dupont W.D. Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer. Cancer 1990;66(6 Suppl):1326–35.
38. Глузман Д.Ф., Складенко Л.М., Надгорная В.А., Крячок И.А. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей. Киев: Морион, 2003. С. 28–31. [Gluzman D.F., Sklyarenko L.M., Nadgornaya V.A., Kryachok I.A. Diagnostic immunocytochemistry of tumors. Kiev: Morion, 2003, Pp. 28–31. (In Russ.)].
39. Волченко Н.Н., Савостикова М.В. Атлас цитологической и иммуноцитохимической диагностики опухолей. М.: Репроцентр, 2010. [Volchenko N.N., Savostikova M.V. Atlas of cytological and immunocytochemical diagnosis of tumors. Moscow: Reprocenter, 2010. (In Russ.)].
40. Савостикова М.В. Иммуноцитохимическое определение рецепторов эстрогена и прогестерона в клетках доброкачественных образований молочной железы. Онкогинекология 2013;3:48–54. [Savostikova M.V. Immunocytochemical identification of estrogen and progesterone receptors in benign cells of the breast. Onkoginekologiya = Oncogynecology 2013;3:48–54. (In Russ.)].
41. Елеубаева Ж.Б. Внедрение иммуноцитохимии в диагностику опухолей молочной железы. Материалы 3-го конгресса работников лабораторной медицины. Алма-Аты, 2014. [Eleubaeva J.B. Introduction of immunocytochemistry in the diagnosis of breast tumors. Materials of the 3rd Congress of workers of medical laboratory. Alma-Ata, 2014. (In Russ.)].
42. Волченко Н.Н., Савостикова М.В. Возможности иммуноцитохимического исследования в предоперационной диагностике опухолей. Российский онкологический журнал 2006;5:22–7. [Volchenko N.N., Savostikova M.V. Opportunities of immunocytochemical studies in the preoperative diagnosis of tumors. Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology 2006;5:22–7. (In Russ.)].
43. Введение в молекулярную диагностику. Под ред. М.А. Пальцева. М., 2010. [Introduction to molecular diagnostics. Ed. by M.A. Paltsev. Moscow, 2010. (In Russ.)].

Рентгеносонографическая семиотика медуллярного рака молочной железы

А.Б. Абдураимов¹⁻³, К.А. Лесько², В.Ю. Плетнева³, И.А. Блохин³

¹Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²отделение лучевой диагностики Университетской клинической больницы №2 Клинического центра ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Образовательный проект «Школа мастерства» ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Константин Александрович Лесько k_lesko@mail.ru

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто встречающимся онкологическим заболеванием у женщин и основной причиной женской онкологической смертности в России и в большинстве стран мира. Наряду с наиболее распространенной формой РМЖ — протоковым раком — выделяют целый ряд гистологических форм, отличающихся особенностями внутреннего строения, которые приводят к разнообразию проявлений при клинико-инструментальном обследовании.

Эти гистологические формы РМЖ выделены в группу особых видов, включающую в том числе медуллярный рак. В понятие «медуллярный рак» входят типичный медуллярный РМЖ, атипичный медуллярный РМЖ и инвазивный протоковый РМЖ с признаками медуллярного строения.

Опираясь на данные современной литературы, авторы обсуждают основные эпидемиологические, морфологические и клинико-диагностические особенности медуллярного РМЖ. Особое внимание уделяется патоморфологической картине, формирующей характерные диагностические признаки медуллярного рака, выявляемые при рентгеновской маммографии и ультразвуковом исследовании молочной железы — основных методиках распознавания РМЖ и других заболеваний молочной железы.

В 2003–2013 гг. диагностировано 19 наблюдений медуллярного РМЖ у женщин в возрасте 18–56 лет, при этом 18 из них зафиксированы у пациенток в возрасте 34–56 лет. Авторы подробно описывают особенности клинической, рентгенологической и ультразвуковой картины медуллярного РМЖ. Внимание уделяется ключевым рентгенологическим и ультразвуковым признакам, таким как особенности контура образования и его внутренней структуры, а также результаты энергетического доплеровского картирования. Отдельно описана эластографическая картина медуллярного РМЖ, нашедшая отражение лишь в небольшом количестве научных работ.

Типичный медуллярный РМЖ, атипичный медуллярный РМЖ и протоковый РМЖ с признаками медуллярного строения имеют разный прогноз, что создает необходимость в поиске достоверных отличительных признаков. Особое значение придается выявлению участков нечеткого контура. Авторами установлено, что наличие участков нечеткого контура статистически не значимо для дифференциальной диагностики типичной формы медуллярного РМЖ от атипичной формы и инвазивного протокового РМЖ с признаками медуллярного строения.

Авторы приходят к выводу, что особенности строения и диагностической картины медуллярного РМЖ делают невозможной достоверную дифференциальную диагностику этой формы рака с доброкачественной узловой патологией молочной железы как с помощью рентгеновской маммографии, так и при применении ультразвукового исследования молочной железы. Отсутствие статистически значимых отличий в результатах рентгеносонографического исследования молочной железы при различных гистологических формах медуллярного РМЖ не позволяет использовать их для дифференциальной диагностики. Тем не менее внедрение комплексного рентгеносонографического исследования молочной железы с использованием современных технологий ультразвуковой диагностики позволяет заподозрить злокачественный характер образования.

Ключевые слова: молочная железа, медуллярный рак молочной железы, рентгеновская маммография, ультразвуковое исследование молочной железы, протоковый рак молочной железы, доплерография, эластография, дифференциальная диагностика, редкие формы рака молочной железы, особые виды рака молочной железы

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-27-34

Medullary carcinoma of the breast: roentgenologic and ultrasound semiotics

A.B. Abduraimov¹⁻³, K.A. Lesko², V.Yu. Pletneva³, I.A. Blokhin³

¹Department of Radiodiagnosis and Radiotherapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia;

²Department of Radiodiagnosis, University Clinical Hospital Two, Clinical Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia;

³Educational Project "School of Excellence" I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Breast cancer (BC) is the most common female cancer type and the leading cause of female cancer mortality in Russia and in majority countries of the world. Along with the most common type of BC — ductal carcinoma, there are a lot of histological types, distinguished by structure features, which lead to a variable clinical and instrumental semiotics.

These histological types of BC in the group marked out special types of BC, including medullary carcinoma. The concept of medullary cancer includes typical medullary BC, atypical medullary BC and invasive ductal BC with evidence of medullary morphology.

Based on the current literature data, the authors discuss the main epidemiological, clinical and morphological diagnostic features of medullary BC. The authors pay special influence pathological picture, forming the characteristic diagnostic features of medullary cancer detected using X-ray mammography and ultrasound of the breast — the basic techniques of BC and other breast diseases detection.

In 2003—2013 diagnosed 19 medullary BC cases in women aged 18—56 years, with 18 of them were recorded in patients aged 34—56 years. The authors describe in detail the features of clinical, mammographic and ultrasound semiotics of medullary BC. Article is focused on the main X-ray and ultrasound characteristics, such as mass shape and margin features, as well as its internal structure, and also the results of power Doppler. One of the main features of this article is description of ultrasound elastography pattern of medullary BC, which could be find in only a small number of scientific articles.

Typical medullary BC, atypical medullary cancer and ductal carcinoma with medullary signs have different prognosis. This problem leads to necessity find reliable distinguishing features in mammographic and ultrasound semiotics. It is seems important to reveal sites with indistinct margin. We have found the indistinct margin detection is not statistically significant for the differential diagnosis of typical forms of medullary BC from atypical forms and invasive ductal BC with evidence of medullary structure.

The authors conclude that the mammographic and ultrasound semiotics of medullary BC makes accurate differential diagnosis with benign breast pathology by X-ray mammography as well as breast ultrasound impossible. There are no statistically significant differences in the results of the mammography and breast ultrasound in different histological types of medullary BC. So these diagnostic features are not reliable for the differential diagnosis. However, the application of a comprehensive usage of mammography and breast ultrasound using modern technology of ultrasound diagnosis allows to suspect BC.

Key words: breast, medullary carcinoma of the breast, mammography, breast ultrasound, ductal carcinoma of the breast, Doppler, elastography, differential diagnosis, rare types of breast cancer, special types of breast cancer

Введение

Ведущей онкологической патологией у женщин во всем мире, по данным GLOBOCAN 2012, является рак молочной железы (РМЖ), составляя 25 % от общего количества злокачественной патологии. От общего количества причин онкологической смертности РМЖ составляет 14,3 % в менее развитых странах и 15,4 % в более развитых, уступая лишь раку легкого [1].

РМЖ занимает лидирующую позицию по значениям онкологической заболеваемости и смертности в России у женщин в возрасте 15—89 лет — 20,7 % и 17,1 % соответственно [2].

На основе морфологических и биологических особенностей РМЖ подразделяют на 21 гистологический тип. В последнем, 4-м издании Классификации опухолей молочной железы Всемирной организации здравоохранения рекомендуется выделять группу особых видов РМЖ наряду с неспецифическим (инвазивным протоковым РМЖ) и редкими типами РМЖ. В группу особых видов РМЖ, составляющую, по данным M.V. Dieci et al., до 25 % всех случаев РМЖ, входит рак с признаками медуллярного строения (медуллярный РМЖ). В это понятие включены типичный медуллярный РМЖ, атипичный медуллярный РМЖ и инвазивный протоковый РМЖ с признаками медуллярного строения [3, 4].

РМЖ с признаками медуллярного строения встречается достаточно редко, по данным разных авторов, в 2—5 % наблюдений РМЖ. Среди особых видов РМЖ

медуллярный рак определяется реже тубулярного и слизистого, при этом типичный медуллярный рак диагностирован менее чем в 1 % наблюдений РМЖ [3, 5—7]. Другие результаты представлены в работе J.S. Nigam et al.: медуллярный рак диагностирован в 10,36 % наблюдений РМЖ, на 2-м месте после инвазивного протокового рака (81,4 %), превосходя по встречаемости инвазивный дольковый РМЖ и прочие более редкие варианты РМЖ [8]. Они не вполне согласуются с данными другого крупного исследования РМЖ в том же регионе, согласно которым медуллярный РМЖ встречается лишь в 1 % наблюдений [9].

Возрастной интервал выявления медуллярного рака широк и колеблется в диапазоне 27—80 лет. Хотя, по данным большинства исследователей, медуллярный РМЖ чаще определяется в возрасте 45—55 лет, для него характерна более молодая популяция, чем для протокового РМЖ [3, 5, 6, 10—14]. В исследовании I. Park et al. медуллярный рак диагностировали у женщин в возрасте 35—53 лет [13]. По данным И.В. Высоцкой и соавт., 36,4 % наблюдений медуллярного РМЖ приходились на возрастную группу младше 45 лет, что значительно превысило количество наблюдений инвазивного протокового РМЖ в этой возрастной группе (19,6 %) [10]. Более того, по данным других исследователей, 26 % наблюдений медуллярного РМЖ определялись у пациенток младше 35 лет [3, 15]. Эти данные согласуются с результатами исследования W.F. Anderson et al., согласно которым медуллярный РМЖ в большинстве наблюдений (46 %) определялся

в возрастной группе младше 50 лет [11]. В отличие от указанных авторов А.У. Сао et al. не выявили достоверных отличий между частотой встречаемости медуллярного и инвазивного протокового РМЖ у пациенток младше 40 лет — 16,5 и 13,2 % соответственно [12]. Описаны единичные наблюдения медуллярного рака у пациенток младше 20 лет, отличающиеся нередко более агрессивным характером течения, чем у взрослых пациентов [14, 16].

Исходя из данных о возрастном распределении медуллярного РМЖ, можно сделать вывод, что он чаще развивается на фоне сохранной менструально-овариальной функции [10].

Многие авторы обращают внимание на значительную роль генетических нарушений как одну из основных особенностей медуллярного рака — мутации гена *BRCA1* определяются в 30–60 % наблюдений РМЖ с признаками медуллярного строения [7, 11, 17, 18].

У мужчин РМЖ с признаками медуллярного строения встречается крайне редко и преимущественно представлен инвазивным протоковым РМЖ с признаками медуллярного строения [19–21].

Согласно результатам различных исследований, метастазирование при медуллярном РМЖ определяется в 7–30 % наблюдений в регионарные лимфатические узлы, а в 11 % случаев отмечается отдаленное метастазирование [5, 10, 12, 13, 19, 22, 23]. Метастазы в лимфатические узлы характерны для атипичной формы медуллярного рака и инвазивного протокового РМЖ с признаками медуллярного строения и достаточно редко определяются при типичном медуллярном РМЖ [5]. I. Park et al. сообщают, что у единичных пациенток с метастазами в лимфатические узлы было поражено не более двух лимфатических узлов [13].

По данным большинства исследователей, показатели выживаемости пациенток с медуллярным РМЖ существенно выше, чем у больных с инвазивным протоковым раком [12, 15, 24]. Так, по данным А.У. Сао et al., показатели общей и безрецидивной выживаемости у пациенток с медуллярным РМЖ составили 91 и 74 % соответственно, у пациенток с инвазивным протоковым раком эти показатели были 81 и 64 % соответственно [12].

Есть противоположное мнение, согласно которому показатели выживаемости у пациенток с медуллярным и инвазивным протоковым РМЖ не отличаются [13, 25]. Значения показателей общей и безрецидивной выживаемости за 5-летний период у пациенток с медуллярным РМЖ составили 93,4 и 88 % соответственно, что достоверно не отличается от значений указанных показателей у пациенток с инвазивным протоковым раком — 94,4 и 89,2 % соответственно [13]. Показатели выживаемости снижаются при метастазировании [12, 13, 26].

Морфологические особенности медуллярного рака молочной железы

Макроскопически медуллярный РМЖ представляет собой хорошо очерченный узел с ровными достаточно четкими контурами, плотно спаянный с окружающими тканями. Консистенция образования от мягкой до умеренно плотной. На разрезе опухоль имеет серый цвет и нередко содержит очаги некроза и кровоизлияний, организация которых приводит к образованию кист. Форма и характер внутренней структуры опухоли при макроскопическом исследовании напоминают ткань головного мозга, отсюда происходит ее название. Описанные характеристики относятся в первую очередь к типичному медуллярному РМЖ, при этом атипичные формы и инвазивный протоковый РМЖ с признаками медуллярного строения имеют большую склонность к формированию нечетких контуров. Распространение медуллярного РМЖ на кожные покровы не описано. Средний диаметр опухоли составляет 2–2,9 см, что не превышает диаметр инвазивного протокового РМЖ у пациенток в исследовании I. Park et al. [3, 5, 7, 10, 12, 13]. По данным А.У. Сао et al., размеры медуллярного рака могли достигать 5 см, а в 2,6 % наблюдений превышать этот рубеж [12]. Согласно результатам Л.М. Федяевой, инвазивный протоковый РМЖ с медуллярными признаками при схожей макроскопической картине с типичным медуллярным РМЖ чаще имеет более нечеткий неровный контур, склонность к мультицентрическому характеру роста и распространению на кожные покровы [5].

При микроскопическом исследовании медуллярный РМЖ отличается ровными и четкими контурами опухоли, выраженной перифокальной лимфоцитарной инфильтрацией, которая может проникать вглубь образования, а также имеет синцитиальный тип строения более чем на 75 % объема образования. Определяются обширные поля крупных полиморфных клеток с многочисленными митозами, плеоморфными ядрами, содержащими одно или несколько ядрышек. Иногда встречаются гигантские атипичные клетки. Сочетание всех этих признаков позволяет верифицировать типичную форму медуллярного РМЖ. Для обозначения опухолей, отвечающих только некоторым из описанных критериев, используют термины «атипичный медуллярный рак» и «инвазивный протоковый рак с признаками медуллярного строения». Атипичный медуллярный РМЖ, как правило, отличается присутствием единичных железистых структур, трабекул или цепочек клеток, в которых могут определяться признаки слизееобразования, выраженность лимфоидной инфильтрации и площадь некрозов ниже, а количество коллагеновых волокон больше, чем при типичной форме. Указанные отличия еще более выражены при инвазивном протоковом РМЖ с признаками медуллярного строения [3, 5, 10].

Клетки РМЖ с признаками медуллярного строения характеризуются отрицательной реакцией к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам, а также к HER-2, т.е. относятся к трижды негативному РМЖ, при этом отмечается высокий уровень Ki-67. Тройной негативный медуллярный РМЖ встречается чаще, чем тройной негативный инвазивный протоковый РМЖ [3–5, 10, 12].

Клинико-диагностическая картина

При клиническом осмотре медуллярный РМЖ определяется как узел округлой или овоидной формы с мелкобугристыми четко отграниченными контурами, мало смещаемый относительно окружающих тканей. Кожа над опухолью, как правило, не изменена. При пальпации может появиться некоторая болезненность. Мелкие образования чаще не пальпируются. Увеличенные лимфатические узлы определяются редко [3, 10, 27]. По данным L. M. Newcomer et al., две трети наблюдений медуллярного РМЖ (66,7 %) выявлены при самообследовании [28].

Учитывая сходство макроскопической картины различных вариантов РМЖ с медуллярными признаками, при рассмотрении рентгеносонографической семиотики удобно использовать термин «медуллярный РМЖ».

При рентгеновской маммографии медуллярный РМЖ определяется в виде округлого или овального образования с четкими бугристыми контурами, однородной структуры, высокой или сопоставимой с окружающими тканями рентгенологической плотности. Кальцинаты не характерны для рентгенологической картины медуллярного РМЖ, но иногда участки некроза могут обызвествляться. Таким образом, патогномичных признаков медуллярного рака при рентгеновской маммографии не существует, а рентгенологическая картина напоминает фиброаденому. Для атипичной формы медуллярного РМЖ и инвазивного РМЖ с признаками медуллярного строения более характерны неправильная форма образования, нечеткие, неровные, иногда тяжистые контуры, а также кальцинаты. Однако эти особенности не являются строго характерными для указанных форм и недостаточны для их дифференциальной диагностики от типичного медуллярного РМЖ по данным рентгеновской маммографии. Мелкие образования могут быть неотличимы от скоплений железистой ткани молочной железы, особенно на фоне диффузной мастопатии [7, 27, 29–31].

В исследовании L. M. Newcomer et al. отмечается более низкая эффективность рентгеновской маммографии в диагностике медуллярного РМЖ по сравнению с рентгеномаммографической диагностикой инвазивного протокового РМЖ. В указанном исследовании 17 % наблюдений медуллярного рака диагностированы при маммографии. Однако в работе нет

указаний на то, что остальные 17 % выявленных при клиническом обследовании и 66 % при самообследовании наблюдений медуллярного РМЖ в принципе не визуализировались при рентгеновской маммографии. Таким образом, результаты исследования L. M. Newcomer et al. можно интерпретировать в рамках первичной диагностики РМЖ; описанные особенности диагностики медуллярного рака обусловлены характером роста опухоли [28].

Ультразвуковая семиотика медуллярного РМЖ также неспецифична. Медуллярный рак при ультразвуковом исследовании молочной железы чаще всего представлен образованием округлой, овальной, реже неправильной формы с четкими мелкобугристыми контурами, гипо- или изоэхогенной структуры. Контуров могут быть нечеткими при атипичной форме медуллярного РМЖ и при инвазивном протоковом РМЖ с признаками медуллярного строения. Иногда образование имеет солидно-кистозный характер строения. Образование может быть окружено гиперэхогенным [27] или анэхогенным [32] ободком. Наблюдаются различные дистальные акустические феномены: усиление и тень. Дорсальная акустическая тень чаще определяется при типичном медуллярном РМЖ, чем при атипичном. Медуллярный РМЖ, особенно небольших размеров, практически неотличим от фиброаденомы. В атипичном медуллярном РМЖ могут определяться гиперэхогенные трабекулы. При доплеровском картировании определяется картина кровотока по смешанному типу [7, 27, 29–31].

Подробного описания эластографической картины медуллярного РМЖ в научной литературе нами не обнаружено, за исключением единичных наблюдений медуллярного рака в крупных работах, посвященных ультразвуковой эластографии в диагностике образований молочной железы [33–36]. Согласно приведенным в работах данным, медуллярный РМЖ представлен разнообразной эластографической картиной, не всегда соответствующей злокачественной природе образования.

Все эти признаки не позволяют достоверно отличить медуллярный РМЖ от доброкачественной узловой патологии молочной железы, в частности от фиброаденомы.

Результаты собственных исследований

В 2003–2013 гг. диагностировано 18 наблюдений медуллярного РМЖ у женщин в возрасте 34–56 лет, кроме того, зафиксировано 1 наблюдение медуллярного РМЖ у пациентки в возрасте 18 лет; таким образом, всего диагностировано 19 наблюдений медуллярного РМЖ.

Все наблюдения гистологически верифицированы. Диагностировано 9 (47,4 %) наблюдений типичного РМЖ, 7 (36,8 %) случаев инвазивного протокового

РМЖ с признаками медуллярного строения и 3 (15,8 %) наблюдения атипичной формы медуллярного РМЖ.

При клиническом обследовании, состоящем из внешнего осмотра и пальпации в положении стоя, лежа на спине и боку, опухоль выявлена в 17 (89,5 %) наблюдениях. Отрицательный результат пальпации в 2 (10,5 %) наблюдениях связан с небольшими размерами опухоли и ее глубоким расположением в молочной железе. При пальпации медуллярный РМЖ определялся в виде овального образования, слабо смещающегося относительно окружающих тканей. В 6 (31,6 %) наблюдениях медуллярного РМЖ образование было слабо болезненным при пальпации.

Всем пациенткам проведена рентгеновская маммография в двух проекциях: косой медиолатеральной и прямой краниокаудальной. При выявлении завуалированного контура образования в 7 (36,8 %) наблюдениях выполняли прицельную маммографию с локальной компрессией.

При рентгеновской маммографии овальная форма образования определялась в 8 (42,1 %) наблюдениях, округлая форма — в 5 (26,3 %), образования дольчатой формы диагностированы в 6 (31,6 %) случаях. Образования имели мелкобугристые контуры в 8 (42,1 %) наблюдениях, четкие и ровные контуры — в 5 (26,3 %). Контуры образования в 6 (31,6 %) случаях имели участки неровности и нечеткости, из них в 1 (5,3 %) наблюдении контур был локально тяжистым. Это связано с морфологическими особенностями, так как 3 (15,8 %) наблюдения с неровными нечеткими контурами, в том числе 1 (5,3 %) случай с локально тяжистым контуром, представлены инвазивным протоковым РМЖ с признаками медуллярного строения, а 1 (5,3 %) наблюдение представлено атипичным медуллярным РМЖ. Тем не менее в 2 (10,5 %) наблюдениях типичной формы медуллярного рака контур был локально неровный и нечеткий. Во всех наблюдениях образования имели однородную структуру.

При ультразвуковом исследовании молочной железы округлая форма образования определялась в 5 (26,3 %) наблюдениях, овальная форма — в 6 (31,6 %), дольчатая форма — в 8 (42,1 %) случаях, включавших 2 образования овальной формы, описанные при рентгеновской маммографии, контур их имел плавный полициклический вид, что обуславливает различия в описании. Четкие ровные контуры определялись в 5 (26,3 %) наблюдениях, мелкобугристые контуры — в 8 (42,1 %), в остальных 6 (21,1 %) случаях контур образования имел частично или полностью нечеткий неровный контур, в том числе в 1 (5,3 %) наблюдении определялась локальная тяжистость контуров. Образования с неровными контурами были представлены теми же гистологическими формами медуллярного РМЖ, что описанные при рентгеновской маммографии. В 11 (57,9 %) наблюдениях определялась одно-

родная гипоехогенная структура, в 8 (42,1 %) случаях структура образования была изоэхогенная, умеренно неоднородная за счет гипоехогенных элементов. В 13 (68,4 %) наблюдениях образования имели тонкий неравномерный частично размытый гиперэхогенный ободок. В 7 (36,8 %) наблюдениях определялась дорсальная акустическая тень, в 6 (31,6 %) — дорсальное акустическое усиление с боковыми тенями и в 6 (31,6 %) случаях дорсальных акустических феноменов не выявлено. Корреляция дорсальных акустических феноменов с гистологическим строением опухоли не определяется.

Всем пациенткам проведено энергетическое доплеровское картирование, по данным которого во всех наблюдениях определялись доплерографические признаки кровотока по смешанному типу. Таким образом, выявленные нами особенности не противоречат современным представлениям о рентгеносонографической семиотике медуллярного РМЖ.

Для расчета отношения шансов (ОШ) наблюдения атипичной формы медуллярного РМЖ и инвазивного протокового РМЖ с признаками медуллярного строения объединены в одну группу. Статистически значимых отличий в наличии участков нечеткого контура между типичной формой медуллярного РМЖ и группой атипичной формы и инвазивного протокового РМЖ с признаками медуллярного строения не определяется: ОШ составило 2,3 при 95 % доверительном интервале от 0,2 до 28,4 ($p = 0,6$).

Ультразвуковая качественная эластография проведена в 8 (42,1 %) наблюдениях. Из них в 4 (50 %) случаях определялся 3-й тип эластограммы, характерный как для доброкачественной, так и для злокачественной патологии. В 2 (25 %) наблюдениях эластографическая картина соответствовала 4-му типу эластограммы, характеризующемуся резким повышением плотности тканей в пределах видимых границ образования, вплоть до полного отсутствия окрашивания, что свойственно злокачественному образованию; в 1 (12,5 %) наблюдении — 2-му типу эластограммы, который чаще определяется при доброкачественных образованиях. В 1 (12,5 %) наблюдении определялась эластограмма 5-го типа, характеризующегося резким повышением плотности образования, переходящим за видимые границы образования на окружающие ткани. Этот тип эластограммы определялся в образовании с участками тяжистого контура, описанном выше.

Медуллярный РМЖ чаще диагностировали на стадии IIA (T2N0M0) — 8 (42,1 %) наблюдений, несколько реже на стадии IIB в варианте T2N1M0 — 4 (21,1 %) случая и в варианте T3N0M0 — 3 (15,8 %) наблюдения. Наиболее редко медуллярный РМЖ диагностировали на стадии IIIA в вариантах T2N2M0 и T3N1M0 — по 2 (10,5 %) наблюдения. При типичном медуллярном РМЖ метастазов в регионарные лимфатические узлы

не выявлено. В 7 (77,8 %) из 9 (47,4 %) наблюдений типичного медулярного рака его диагностировали на стадии IIA (T2N0M0) и в 2 (22,2 %) случаях на стадии IIB (T3N0M0). В 3 (42,9 %) из 7 (36,8 %) наблюдений инвазивного протокового РМЖ с признаками медулярного строения его диагностировали на стадии IIB (T2N1M0), в 2 (28,6 %) случаях — на стадии IIIA (T2N2M0) и в 2 (28,6 %) наблюдениях на стадии IIIA (T3N1M0). Три (15,8 %) наблюдения атипичной формы медулярного РМЖ диагностированы на стадиях IIA (T2N0M0), IIB (T2N1M0 и T3N0M0) — по 1 (33,3 %) наблюдению.

Для иллюстрации описанных особенностей рентгеносонографической картины медулярного РМЖ приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Б., 18 лет, обратилась в отделение лучевой диагностики УКБ №2 с жалобами на пальпируемое образование в верхне-наружном квадранте правой молочной железы.

При клиническом обследовании молочные железы симметричны, кожные покровы интактны. Околососковые зоны не деформированы, выделений из сосков нет. При пальпации в верхне-наружном квадранте правой молочной железы определяется образование плотноватой консистенции, слабо подвижное при пальпации. Пациентка страдает ожирением II степени (индекс массы тела 36,3 кг/м²).

При маммографии в верхне-наружном квадранте правой молочной железы определяется участок уплотнения овальной формы с бугристыми контурами, однородной структуры, высокой рентгенологической плотности, размером 37 × 26 мм (рис. 1).

При ультразвуковом исследовании в верхне-наружном квадранте, на 11 ч в правой молочной железе определяется образование овальной формы с четкими бугристыми контурами, неоднородной изоэхогенной структуры с единичными гипозоногенными элементами,

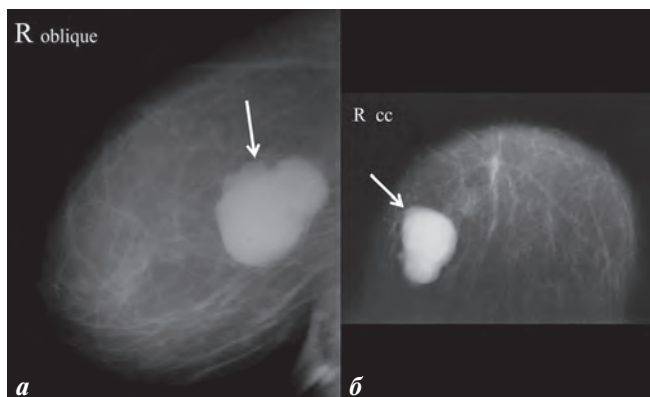


Рис. 1. Рентгеновская маммография в косой медиолатеральной (а) и прямой краниокаудальной (б) проекциях. В верхне-наружном квадранте правой молочной железы определяется участок уплотнения овальной формы с бугристыми контурами, однородной структуры, высокой рентгенологической плотности (стрелка)



Рис. 2. Ультразвуковое исследование правой молочной железы в В-режиме. Определяется образование овальной формы с четкими бугристыми контурами, неоднородной изоэхогенной структуры с единичными гипозоногенными элементами. В области верхнего полюса образования определяется участок нечеткости контура (стрелка)

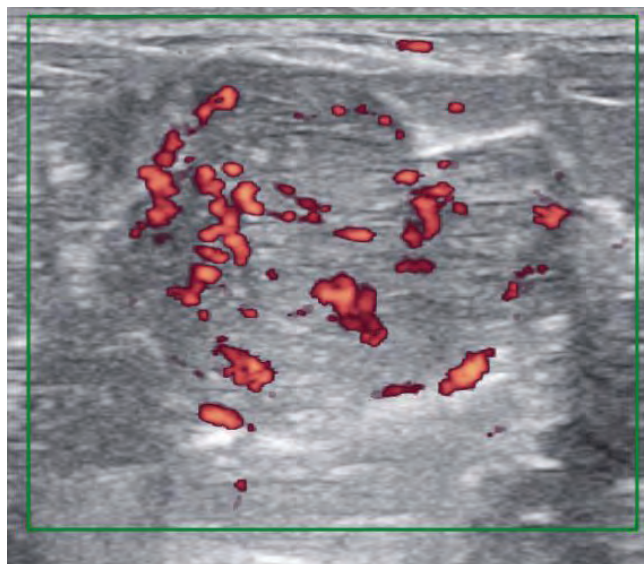


Рис. 3. Энергетическое доплеровское картирование. Определяются признаки усиленного кровотока по смешанному типу

размером 32 × 24 мм. Образование окружено тонким неравномерным гипозоногенным ободком. В области верхнего полюса образования определяется участок нечеткости контуров. Отмечается дорсальное акустическое усиление и боковые акустические тени (рис. 2). При энергетическом доплеровском картировании определяются признаки усиленного кровотока по смешанному типу (рис. 3). При качественной ультразвуковой эластогра-

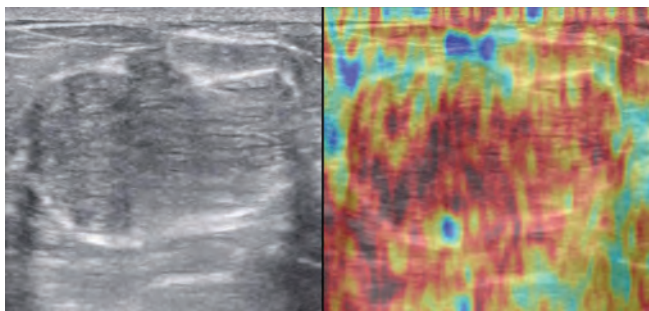


Рис. 4. Ультразвуковая качественная эластография образования правой молочной железы. Определяется мозаичное снижение эластичности образования, соответствующее 3-му типу эластограммы по А. Итох

фии определялось мозаичное снижение эластичности образования, соответствующее 3-му типу эластограммы (рис. 4).

В результате трепанобиопсии выявленного образования получена картина обширных полей крупных полиморфных клеток с многочисленными митозами и единичными гигантскими атипичными клетками; определяется выраженная перифокальная лимфоцитарная инфильтрация, проникающая вглубь образования. Клинико-диагностические и патоморфологические особенности соответствовали типичной форме медуллярного РМЖ. Произведена

широкая секторальная резекция. При гистологическом исследовании препарата молочной железы определяется патоморфологическая картина типичной формы медуллярного РМЖ на стадии IIA (T2N0M0).

Выводы

Внедрение комплексного рентгеносонографического исследования молочной железы с использованием современных технологий ультразвуковой диагностики может способствовать улучшению диагностики медуллярного РМЖ по сравнению с использованием методик отдельно благодаря формированию общей картины, позволяющей заподозрить злокачественный характер образования.

Несмотря на это, особенности строения и диагностической картины медуллярного РМЖ делают невозможной достоверную дифференциальную диагностику образования с доброкачественной узловой патологией молочной железы как с помощью рентгеновской маммографии, так и при ультразвуковом исследовании молочной железы.

Отсутствие статистически значимых отличий в результатах рентгеносонографического исследования молочной железы при различных гистологических формах медуллярного РМЖ не позволяет использовать их для дифференциальной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v. 1.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. (Дата обращения 04.10.2014 г.).
2. 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. [Malignant diseases in Russia in 2012 (incidence and morbidity). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Oncologic Research Institute, Ministry of Health of Russia, 2014. 250 p. (In Russ.)].
3. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J. et al. WHO classification of tumours of the breast. Lyon: IARC, 2012. Pp. 8–32, 46–7.
4. Dieci M.V., Orvieto E., Dominici M. et al. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *Oncologist* 2014;19(8):805–13.
5. Федяева Л.М. Клинико-морфологическая характеристика вариантов медуллярного рака молочной железы. Дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2010. 106 с. [Fedyeva L.M. Clinical and morphological characteristic of breast medullary cancer variants. Thesis ... of doctor of medical sciences Chelyabinsk, 2010. 106 p. (In Russ.)].
6. Hashmi A.A., Edhi M.M., Naqvi H. et al. Clinicopathologic features of triple negative breast cancers: an experience from Pakistan. *Diagn Pathol* 2014;9(43). URL: <http://www.diagnosticpathology.org/content/9/1/43>. (Дата обращения 10.10.2014 г.).
7. Larribe M., Thomassin-Piana J., Jalaguier-Coudray A. Breast cancers with round lumps: correlations between imaging and anatomopathology. *Diagn Interv Imaging* 2014;95(1):37–46.
8. Nigam J.S., Yadav P., Sood N. A retrospective study of clinico-pathological spectrum of carcinoma breast in a West Delhi, India. *South Asian J Cancer* 2014;3(3):179–81.
9. Sandhu D.S., Sandhu S., Karwasra R.K., Marwah S. Profile of breast cancer patients at a tertiary care hospital in north India. *Indian J Cancer* 2010;47(1):16–22.
10. Высоцкая И.В., Ермилова В.Д., Летягин В.П. и др. Клинические и морфопрогностические особенности редких гистологических типов рака молочной железы. М.: АБВ-пресс, 2011. 142 с. [Vysotskaya I.V., Ermilova V.D., Letyagin V.P. et al. Clinical and morphoprogностic properties of rare histological breast cancer types. Moscow: ABV-press, 2011. 142 p. (In Russ.)].
11. Anderson W.F., Pfeiffer R.M., Dores G.M., Sherman M.E. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(10):1899–05.
12. Cao A.Y., He M., Huang L. et al. Clinicopathologic characteristics at diagnosis and the survival of patients with medullary breast carcinoma in China: a comparison with infiltrating ductal carcinoma-not otherwise specified. *World J Surg Oncol* 2013;11:91.
13. Park I., Kim J., Kim M. et al. Comparison of the characteristics of medullary breast carcinoma and invasive ductal carcinoma. *J Breast Cancer* 2013;16(4):417–25.
14. Galzerano A., Rocco N., Accurso A. et al. Medullary breast carcinoma in an 18-year-old female: report on one case diagnosed on fine-needle cytology sample. *Diagn Cytopathol* 2014;42(5):445–8.
15. Vu-Nishino H., Tavassoli F.A., Ahrens W.A., Haffty B.G. Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(4):1040–7.
16. Kennedy R.D., Boughey J.C. Management of pediatric and adolescent breast masses. *Semin Plast Surg* 2013;27(1):19–22.

17. Bertucci F., Finetti P., Cervera N. et al. Gene expression profiling and clinical outcome in breast cancer. *OMICS* 2006;10(4):429–43.
18. Vargas A.C., Da Silva L., Lakhani S.R. The contribution of breast cancer pathology to statistical models to predict mutation risk in BRCA carriers. *Fam Cancer* 2010;9(4):545–53.
19. Anderson W.F., Devesa S.S. In situ male breast carcinoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database of the National Cancer Institute. *Cancer* 2005;104(8):1733–41.
20. Sedighi A., Hamed E.A., Mohammadian K. et al. Clinicopathologic characteristics of male breast cancer: a report of 21 cases in radiotherapy center of hamedan, iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(12):7381–3.
21. Gombos E.C., Kelemen K., Poppiti R.J. Jr. Infiltrating carcinoma with medullary features in the male breast: imaging and pathologic findings. *Breast J* 2004;10(6):548–9.
22. Flucke U., Flucke M.T., Hoy L. et al. Distinguishing medullary carcinoma of the breast from high-grade hormone receptor-negative invasive ductal carcinoma: an immunohistochemical approach. *Histopathology* 2010;56(7):852–9.
23. Foschini M.P., Eusebi V. Rare (new) entities of the breast and medullary carcinoma. *Pathology* 2009;41(1):48–56.
24. Oh J.W., Park S., Kim J.H. et al. Clinical analysis of medullary carcinoma of the breast. *J Breast Cancer* 2009;12:47–53.
25. Thurman S.A., Schnitt S.J., Connolly J.L. et al. Outcome after breast-conserving therapy for patients with stage I or II mucinous, medullary, or tubular breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(1):152–9.
26. Martinez S.R., Beal S.H., Canter R.J. et al. Medullary carcinoma of the breast: a population-based perspective. *Med Oncol* 2011;28(3):738–44.
27. Фишер У., Баум Ф., Люфтвер-Нагель С. Заболевания молочных желез. Пер. с англ. Под общ. ред. Б.И. Долгушина. М.: МЕД-пресс-информ, 2009. С. 181–3. [Fisher U., Baum F., Luftner-Nagel S. Direct Diagnosis in Radiology: Breast Imaging. Transl. from English. Under the general editorship of B.I. Dolgushin. Moscow: MEDpress-inform, 2009. Pp. 181–3. (In Russ.)].
28. Newcomer L.M., Newcomb P.A., Trentham-Dietz A. et al. Detection method and breast carcinoma histology. *Cancer* 2002;95(3):470–7.
29. Karan B., Pourbagher A., Bolat F.A. Unusual malignant breast lesions: imaging-pathological correlations. *Diagn Interv Radiol* 2012;18(3):270–6.
30. Kopans D.B. Breast Imaging. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. P. 862.
31. Yilmaz E., Lebe B., Balci P. et al. Comparison of mammographic and sonographic findings in typical and atypical medullary carcinomas of the breast. *Clin Radiol* 2002;57(7):640–5.
32. Заболоцкая Н.В., Заболоцкий В.С. Новые технологии в ультразвуковой маммографии. М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2010. С. 216–8. [Zabolotskaya N.V., Zabolotsky V.S. New technologies in ultrasound mammography. Moscow: Firm “STROM” LLC, 2010. Pp. 216–8. (In Russ.)].
33. Fleury Ede F., Assuncao-Queiros Mdo C., Roveda D. Jr. Breast carcinomas: variations in sonoelastographic appearance. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2014;6: 135–43.
34. Parajuly S.S., Lan P.Y., Yan L. et al. Breast elastography: a hospital-based preliminary study in China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11(3):809–14.
35. Sohn Y.M., Kim M.J., Kim E.K. et al. Sonographic elastography combined with conventional sonography: how much is it helpful for diagnostic performance? *J Ultrasound Med* 2009;28(4):413–20.
36. Athanasiou A., Tardivon A., Tanter M. et al. Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging – preliminary results. *Radiology* 2010;256(1):297–303.

Сравнительный анализ результатов ультразвукового исследования и рентгеновской маммографии у мужчин с объемной патологией в проекции грудной железы

В.Б. Акимова¹, Д.В. Акимов²

¹Медико-санитарная часть Московской печатной фабрики ФГУП «Гознак»; Россия, 115162, Москва, ул. Мытная, 19;

²ГБУЗ «Клинико-диагностический центр №4» Департамента здравоохранения г. Москвы;
Россия, 121609, Москва, ул. Крылатские холмы, 3

Контакты: Дмитрий Владимирович Акимов mtiyaakimov.72@mail.ru

В статье по материалам работ отечественных и зарубежных авторов, а также собственных наблюдений представлены результаты ультразвукового и маммографического исследований при наличии объемной патологии в проекции грудной железы у мужчин в процессе дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными образованиями при сходной клинической картине. Методологически проведен анализ характерных и редко встречающихся признаков доброкачественного процесса и злокачественного перерождения при объемной патологии в проекции грудной железы у мужчин. Для сравнения рентгенологических и ультразвуковых характеристик объемных образований в проекции грудных желез у пациентов парами рассматривались сходные визуальные эффекты в процессе формирования допункционного клинического диагноза. Критически рассматривались изображения на маммографии, визуализация в В-режиме: правильность формы, локализация, неровность и нечеткость контуров, наличие патологических включений, а также данные при цветовой и спектральной доплерографии и при сканировании в трехмерном режиме. По результатам визуального исследования представлены объективные показания для пункционной биопсии объемных образований в проекции грудной железы у мужчин. Произведен расчет операционных характеристик различных методов исследования грудной железы и их комбинации. Выявлена закономерность повышения информативности с увеличением количества использованных методов. На катamnестических примерах 317 мужчин проанализирована необходимость комбинированных вариантов обследования грудной железы как единственно достоверной возможности получения клинического диагноза.

Ключевые слова: гинекомастия, рак грудной железы у мужчин, маммография, ультразвуковое исследование, анализ изображения в В-режиме, цветовая доплерография, спектральная доплерография, сканирование в трехмерном режиме, пункционная биопсия, характеристика информативности инструментальных методов

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-35-42

The comparative analysis of the ultrasonic examination and X-ray mammography of the men with mass pathology in the mammary gland projection

V.B. Akimova¹, D.V. Akimov²

¹Industrial Hospital of Moscow Printing Factory, "Goznak"; 19 Mytnaya St., Moscow, 115162, Russia;

²Clinical and Diagnostic Center No. 4, Moscow Healthcare Department; 3 Krylatskie Kholmy St., 121609, Moscow, Russia

Based on the scientific materials of domestic and foreign authors as well as on own observations, the results of the ultrasonic and mammographic research of the man's mass pathology in the mammary gland projection being found in the process of differential diagnosis between malignant and benign tumors with similar clinical picture are presented in the article. Methodologically there has been carried out the analysis of the distinctive and rare signs of the benign process and malignant transformation of the man's mass pathology in the mammary gland projection. In order to compare X-Ray and ultrasonic characteristics of the mass pathology in the patients' mammary gland projection similar visual effects in the process of the prebiopsy clinical diagnosis forming has been studied in pairs. Mammography pictures and visualization in B-regime have been studied critically: shape correctness, localization, irregularity and obscurity of contours, presence of pathological inclusions), data of the colour and spectral Doppler sonography and 3D-regime scanning. According to the results of visual examination objective indications for needle biopsy of the man's mass pathology in the mammary gland projection have been presented to the reader. The calculation of operation characteristics of different research methods of the mammary gland and combination of these methods has been done. The regularity of the information increase with an increase of the methods applied has been revealed. Based on the catamnesis examples of 317 men, the analysis of the necessity to make a combined examination variants of the mammary gland as the only definite opportunity to get a clinical diagnosis has been done.

Key words: gynecomastia, man's cancer of the mammary gland, mammography, ultrasonic examination, analysis of the picture in B-regime, colour Doppler sonography, spectral Doppler sonography, 3D-regime scanning, needle biopsy, the characteristics of the instrumental methods' informational content

Введение

Патология грудной железы у мужчин встречается гораздо реже, чем у женщин, однако гинекомастия, особенно длительно текущая, является фоном для развития рака грудной железы. В литературных источниках выявлено, что 30–70 % случаев рака грудной железы у мужчин диагностировано на фоне узловой (очаговой) формы гинекомастии [1, 2]. Считается, что рак грудной железы прогностически гораздо более патогенен и имеет больший процент метастазирования и смертности в пересчете на онкологическую патологию молочной железы у женщин [3]. Представляя собой серьезный косметический дефект, гинекомастия затрудняет своевременную диагностику рака грудной железы у мужчин. Комплексная диагностика с обязательным использованием как клинических, так и инструментальных методов исследования способствует раннему выявлению рака, что предопределяет успех лечения заболевания [2]. Врачи различных специальностей в своей деятельности все чаще сталкиваются с этим заболеванием. В литературе статистических данных по заболеваемости не найдено, но социальную значимость проблемы подчеркивает тот факт, что среди заболевших подавляющее большинство составляют мужчины трудоспособного возраста (от 18 до 60 лет) [4]. Кроме того, ограничено количество публикаций на эту тему и остается еще много нерешенных вопросов. В литературе появляются лишь единичные работы, освещающие доброкачественную патологию грудной железы, что обусловлено, по-видимому, тем, что гинекомастия рассматривается как сравнительно редкий симптом эндокринных заболеваний. Вероятно, поэтому в имеющихся работах клинические аспекты гинекомастии отражены в форме описания ее локализации и размеров без учета состояния организма в целом, а проблема лечения укладывается в стандартные схемы общеукрепляющей и гормональной терапии, в то время как патогенетическому подходу к лечению данного заболевания уделено недостаточное внимание [2, 4].

В имеющейся литературе не встречено сведений о том, что гинекомастия — это симптом, обязывающий врачей проводить комплексное обследование больных для выяснения причины ее развития, отсутствует информация о целесообразности и преимуществах тех или иных диагностических подходов [5–7]. Делаются разрозненные шаги к рассмотрению гинекомастии как единого симптомокомплекса многих и взаимосвязанных гормональных процессов в организме [8].

Не встречено также публикаций, в которых бы проводилась сравнительная характеристика ультразвукового исследования (УЗИ) и маммографического (МГ) исследования доброкачественной патологии грудных желез [9–13].

Цель исследования — сравнить диагностическое значение методов УЗИ и МГ-исследования у паци-

ентов с патологией грудной железы и показать необходимость комплексного обследования таких пациентов.

Материалы и методы

В качестве клинического материала исследования использованы результаты обследования, лечения и наблюдения пациентов мужского пола, обратившихся на прием к онкологу-маммологу с направительным диагнозом «гинекомастия» в Клинико-диагностический центр № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы и Медико-санитарную часть Московской печатной фабрики ФГУП «Гознак» (Москва) в период с 2008 по 2013 г. В исследовании приняли участие 317 мужчин в возрасте от 15 до 85 лет. Критерием включения в исследование было наличие уплотнения в проекции ареолы грудной железы, выявляемое визуально, пальпаторно и инструментально. У 234 (73,8 %) пациентов патология грудных желез была доказана клиническими и инструментальными методами. У 83 (26,2 %) мужчин, составивших контрольную группу, при аналогичном обследовании выявлено отсутствие железистой и жировой ткани в ретроареолярной области. После комплексного клинико-лабораторного обследования выявлены: истинная гинекомастия — в 184 (78,6 %) случаях, липомастия — у 39 (16,7 %) мужчин и рак — у 11 (4,7 %) пациентов.

Результаты исследования

Главная задача диагноста при наличии узлового образования в проекции грудной железы — верифицировать диагноз в рамках исключения злокачественного новообразования. При инструментальных методах исследования грудной железы в процессе накопления клинических случаев с узловой патологией был получен целый блок типичных ошибок, с которыми и познакомьте читателя.

Ввиду того, что аппаратура в названных лечебно-профилактических учреждениях аналоговая, всего проведено только 187 (79,9 %) МГ-исследований. На снимках получали 3 вида изображений: соответствующие липомастии (рис. 1а), дендритической гинекомастии (рис. 1б) и паренхиматозной гинекомастии (рис. 1в).

У остальных из-за малого размера грудных желез процедура была малоинформативна. Технические сложности в получении качественного изображения возникали при наличии воронкообразной деформации грудины, келоидных рубцов передней грудной стенки, наложения гипертрофированной большой грудной мышцы.

Специалистам, конечно, знакомы такие варианты изображения различных видов гинекомастии. Рентгенологическая диагностика при таких формах не составит труда. Аналогично, не составит труда у коллег ди-

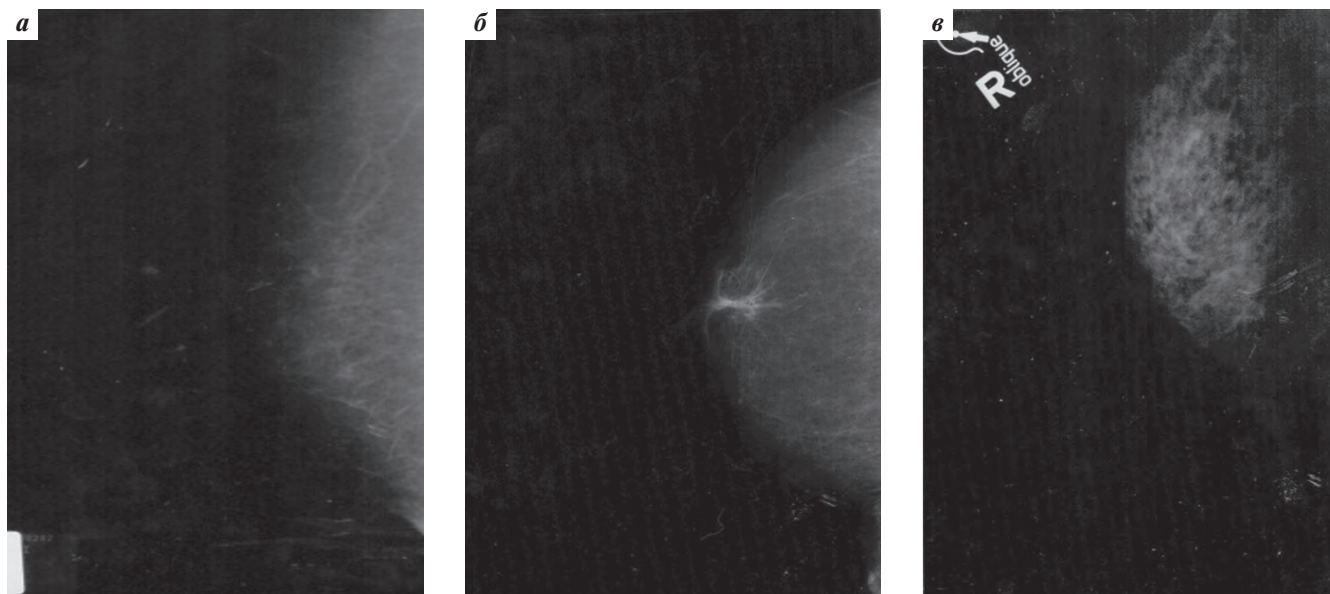


Рис. 1. МГ-исследование: липомастия (а); дендритическая гинекомастия (б); паренхиматозная гинекомастия (в)



Рис. 2. МГ-изображение узлового образования грудной железы, впоследствии верифицированного как злокачественное (стрелкой указан патогномоничный признак рака — тень обызвествленной сосудистой «дорожки», направленной к ареоле, на фоне узловой гинекомастии)

агностика рака грудной железы с патогномоничным признаком: наличие «дорожки» кальцинатов по ходу рудиментарных сосудов (рис. 2).

Однако проблема заключается в том, что такой вид патогномоничных признаков злокачественного новообразования, по данным И.М. Островской [12], выявляется лишь в 17 % рентгенологических заключений.

К сожалению, чаще всего дифференциальную диагностику приходится проводить при объемных патологиях в проекции грудной железы, изображения которых представлены на рис. 3.

Самым частым визуальным проявлением рака грудной железы на МГ-изображении является картина узловой гинекомастии без явных патогномоничных признаков.

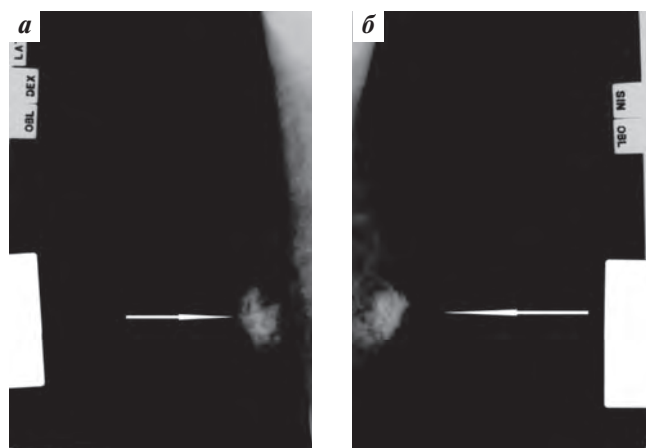


Рис. 3. МГ-исследование: рак грудной железы (а) и узловая гинекомастия (б) — практически одинаковые изображения

Таким образом, если абсолютных признаков рака грудной железы при МГ-исследовании клиницист не обнаруживает, логично следующим этапом присоединить УЗИ-диагностику.

У всех пациентов (234 мужчины) с выявленным объемным образованием при эхографическом исследовании определялись:

- его форма (правильная или неправильная);
- локализация и размеры;
- наличие капсулы, патологических включений (кист, кальцинатов, выводных протоков);
- четкость и ровность контуров;
- пространственная ориентация (вертикальная, горизонтальная или неопределенная);
- экзогенность образования;
- наличие акустических эффектов позади образования (латеральные тени, акустическая тень, дорсальное усиление).



Рис. 4. Типичное УЗИ-изображение рака грудной железы в В-режиме

С помощью цветового доплеровского картирования оценивался сосудистый рисунок в области выявленного образования.

Спектральную доплерографию использовали для оценки кровотока. Поэтому логично попытаться найти патогномоничные УЗИ-признаки рака грудной железы.

Правильность формы

По классическому описанию УЗИ-картины рака грудной железы читатель представляет наличие нарушения архитектоники [5]. При раке (11 наблюдений) кожные изменения представлены в виде нарушенной горизонтальной ориентации дермы и наличия утолщения в виде локального изменения эхогенности. Само образование неправильной формы, гипоехогенное. Большое количество межтучной ткани создало условие возникновения дорсального ослабления эхосигнала (рис. 4).

Но злокачественное новообразование грудной железы, показанное на рис. 4, было верифицировано

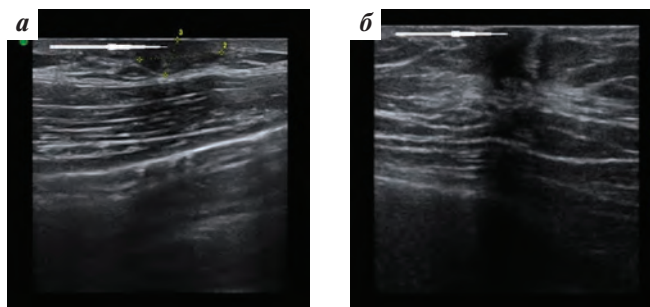


Рис. 5. Эхограмма цитологически диагностированного рака грудной железы, располагающегося интимно спаянно с ареолой (а); эхограмма цитологически верифицированной узловой гинекомастии, интимно спаянной с задней поверхностью ареолы (б)

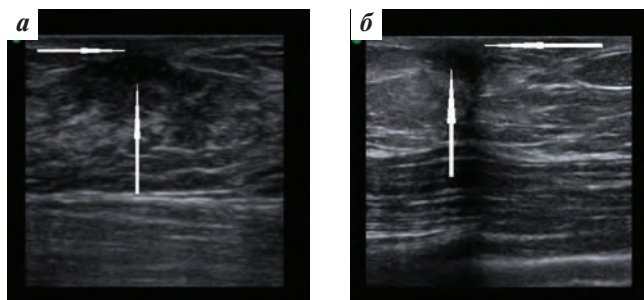


Рис. 6. Эхограмма: истинная гинекомастия, располагающаяся в толще подкожно-жировой клетчатки (а); рак грудной железы, располагающийся в толще подкожно-жировой клетчатки (б) (стрелками указаны узел и жировая прослойка между узлом и задней поверхностью ареолы)

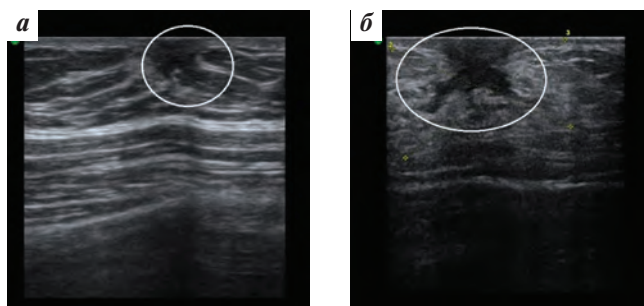


Рис. 7. Эхограмма с неровностью контуров при раке грудной железы (а); на эхограмме узловой гинекомастии в 75,8 % случаев визуализировалась инфильтрирующая форма роста (б)

не по изображению, а впоследствии, цитологически. С таким же изображением может существовать любой случай узловой гинекомастии.

Локализация

Образование проекции грудной железы может топически располагаться интимно за ареолой – 146 (74,9 %) случаев (рис. 5) или в толще подкожно-жировой клетчатки – 49 (25,1 %) случаев (рис. 6). Такие расположения встречены как при узловой форме гинекомастии, так и при злокачественных новообразованиях.

Можно сделать вывод, что локализация не может быть визуальным патогномоничным признаком.

Неровность и нечеткость контуров узлового образования грудной железы

Встречаемая объемная патология проекции грудной железы плохо отграничена, с инфильтрирующим ростом как при раке (рис. 7а), так и при узловой форме гинекомастии (рис. 7б). При надавливании датчиком на узловое образование отмечается незначительное изменение его формы и симптом соскальзывания или смещения среди окружающих тканей при обоих видах патологии (во всех 195 случаях выявления узловой патологии в проекции грудной железы).

Следовательно, только неровность и нечеткость контуров не может быть признаком озлокачествления узла.

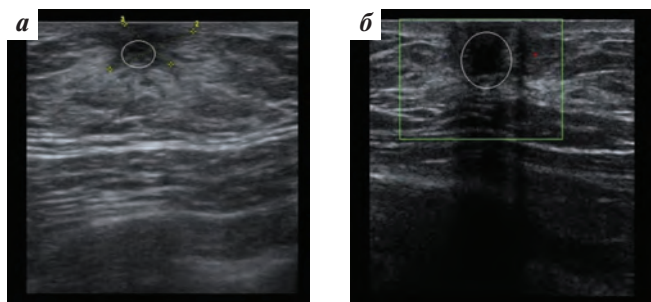


Рис. 8. Эхограмма: узловая гинекомастия — в центре гипозоногенного образования визуализируются округлые анэхогенные включения (а); рак грудной железы — вся центральная часть занята анэхогенной полостью (б)

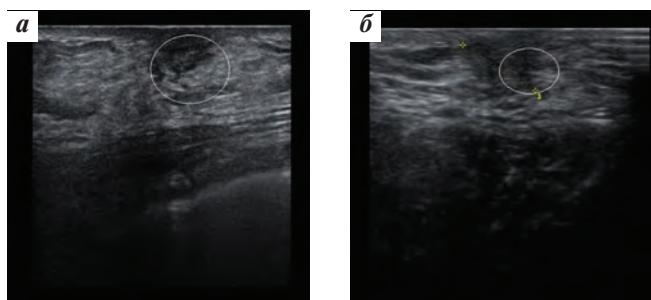


Рис. 9. Эхограмма: истинная гинекомастия — анэхогенные ломаные линии рудиментарных выводных протоков (а); рак грудной железы — аналогичные выводные протоки (б)

Наличие патологических включений (кист, кальцилатов, выводных протоков)

Патологические включения могут встречаться в узлах грудных желез. На фоне повышенного уровня пролактина истинная гинекомастия характеризуется наличием кистозных полостей в узле (рис. 8а) — 10 (5,4 %) случаев; при длительно протекающих раках центральная часть опухоли также имеет кистозные полости с некротизированной взвесью — 3 (27,3 % от всех раков) наблюдения (рис. 8б).

Рудиментарные выводные протоки при истинной гинекомастии не склерозируются и периодически, по нашим наблюдениям — в 13 (7,1 %) случаях, визуализируются на эхограмме (рис. 9а). При малигнизации узловой формы гинекомастии выводные протоки также могут выявляться ввиду их обтурационной поддержки раковыми эмболами — у 2 (18,2 %) пациентов (рис. 9б).

Это означает, что патологические включения не могут быть патогномичным признаком рака.

Цветовая и спектральная доплерографии позволяют получить дополнительную информацию, характеризующую образования грудной железы. Данные цветового доплеровского картирования позволяют выявить дополнительные критерии дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных объемных образований железы по изменению сосудистого рисунка как самих опухолей, так и окружающих их тканей. Злокачественным новообразованиям присущ неовасогенез

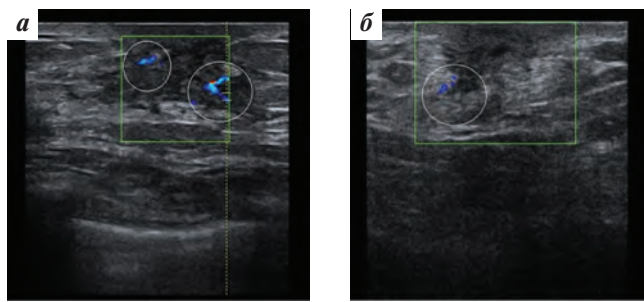


Рис. 10. Эхограмма: узловая гинекомастия с мощным интранодулярным кровотоком (а); рак грудной железы — осквуждение перинодулярного кровотока, интранодулярный кровоток не выявлен (б)

с формированием собственной сосудистой сети. Сосуды опухоли расположены хаотично, имеют большое количество анастомозов и артериовенозных шунтов. Повышение васкуляризации грудной железы, выявляемое методами количественных характеристик спектрального анализа кровотока, ассоциируется с процессом малигнизации. Предположить злокачественный характер опухоли возможно при выявлении вокруг или внутри нее сосудистых структур [3, 5, 7]. По нашим наблюдениям, усиление кровотока выявлялось в части узловых форм гинекомастии — у 58 (31,5 %) больных и не было отмечено в нескольких случаях рака — у 4 (36,4 %) пациентов (рис. 10).

Таким образом, усиление кровотока не всегда говорит о малигнизации.

Для проведения дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными образованиями грудной железы с помощью спектральной доплерографии некоторые авторы считали достаточным измерение только максимальной скорости кровотока в сосудах опухоли или определение индекса резистентности (RI) и индекса пульсативности (PI) [7, 14, 15].

В литературе нет единого мнения о значении индексов сопротивления при опухолевых заболеваниях грудной железы. Ряд авторов указывают на снижение RI ниже 0,78 в сосудах внутри и/или вокруг зоны ракового поражения [14]. В других работах представлен противоположный взгляд на значение RI при опухолевом поражении грудной железы: RI более 0,7–0,8 указывает на малигнизацию процесса [15]. В работе Н. Madjar (2003), напротив, указывается на низкую информативность как RI, так и PI при проведении дифференциальной диагностики между злокачественными и доброкачественными образованиями грудной железы [7].

В собственных наблюдениях выявлено отсутствие закономерности в количественных оценках доплеровских спектров (рис. 11): у 87 (47,3 %) пациентов с истинной гинекомастией максимальная систолическая скорость составляла более 12 см/с, что не соответствует мнению о фоновых скоростных режимах при доброкачественном поражении грудной железы. И наоборот,

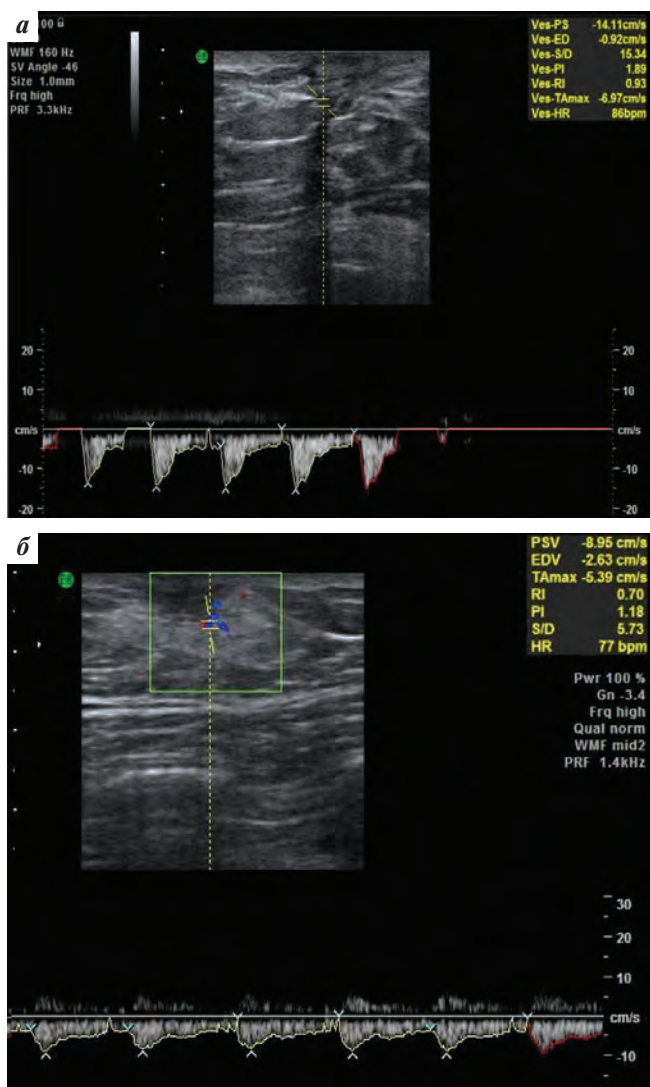


Рис. 11. Наблюдения спектральных характеристик: истинная гинекомастия (а); рак грудной железы (б)

в 5 (45,5 %) злокачественных новообразованиях систолическая скорость в сосудистом русле не достигала 10 см/с.

В приведенном примере максимальная скорость при раке ниже 10 см/с, что также опровергает патогномоничность озлокачествления в грудной железе (при узловой гинекомастии максимальная систолическая скорость 14 см/с; RI при раке — 0,7, при гинекомастии — 0,93).

Все шире в практику маммолога входит применение сканирования желез в 3D-режиме [6], но работы посвящены молочной железе. УЗИ грудной железы в трехмерном изображении в литературе нами не встречено, хотя метод очень перспективен для моделирования образования при разных формах гинекомастии, когда начальный этап малигнизации не может быть визуализирован при стандартном двухмерном сканировании.

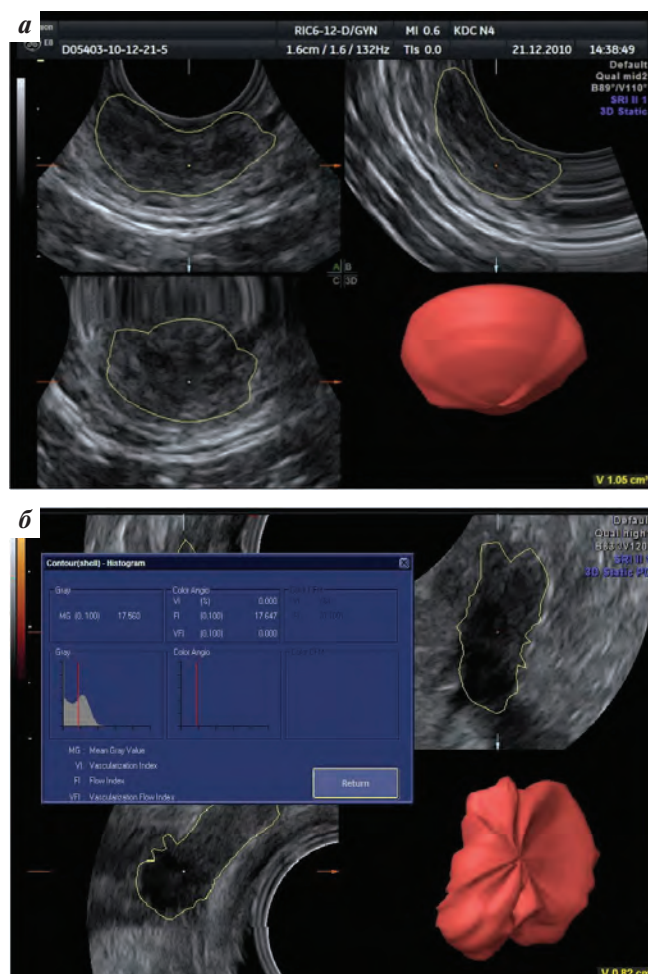


Рис. 12. Трехмерная реконструкция УЗИ-изображения объемного образования грудной железы: истинная гинекомастия (а); рак грудной железы (б)

При 3D-реконструкции образования появилась возможность отдифференцировать инфильтративность роста при раке и четкость контуров при истинной гинекомастии (рис. 12).

Решение о необходимости пункции выносилось на основании клинической, УЗИ- и рентгенологической картин. В процессе данной работы было проведено 91 пункционное вмешательство.

Показания к пункционной биопсии:

- наличие ретроареолярного узла неправильной формы без четких контуров;
- вертикальная ориентация узлового образования;
- все паренхиматозные варианты истинной гинекомастии как наиболее крупные и васкуляризированные формы патологии грудной железы;
- наличие кальцинатов (на МГ и гиперэхогенность включений при УЗИ);
- наличие анэхогенных включений (кист, выводных протоков);
- выраженность акустических эффектов;

Сравнение различных комбинаций инструментальных методов обследования грудной железы

Операционные характеристики метода	МГ	УЗИ	МГ + УЗИ	МГ + УЗИ + пункционная биопсия
Чувствительность, %	94,6	96,2	98,1	98,5
Специфичность, %	86,5	90,3	95,8	95,8
Точность, %	91,9	94,7	97,2	97,8

— наличие кровотока при цветовом доплеровском картировании.

Сравнение различных комбинаций инструментальных методов обследования грудной железы представлено в таблице.

Как видно из таблицы, показатели информативности тем выше, чем больше вариантов обследования используется для верификации диагноза патологии грудной железы. Самые низкие показатели информативности выявлены у отдельно проводимого МГ-исследования грудной железы. При комбинированном использовании в диагностике МГ- и УЗИ-методов уменьшается количество ложноположительных результатов, и, как следствие, показатели информативности возрастают. Наибольшая диагностическая эффективность выявлена при комплексном применении МГ- и УЗИ-методов, завершающихся пункционной биопсией с цитологическим анализом. Достоверно патогномичных признаков рака не выявлено, поэтому только комплексное обследование, включающее УЗИ, МГ и пункционную биопсию, имеет наилучшие показатели информативности (по сравнению с каждым из отдельно взятых методов инструментального обследования) и позволяет снизить процент диагностических ошибок.

Выводы

В работе показаны МГ- и УЗИ-характеристики (в В-режиме, при цветовом доплеровском картировании и спектральной доплерографии) различных форм объемной патологии в проекции грудной железы у мужчин. Сравнительный анализ эффективности инструментальных методов исследования показал практически равные возможности УЗИ и МГ в выявлении патологии: чувствительность УЗИ составила 96,2 против 94,6 % при МГ; специфичность — 90,3 и 85,5 % соответственно; точность — 94,7 против 91,9 % соответственно. Но УЗИ — неионизирующий, а потому более безопасный скрининговый метод.

Комплексное обследование, включающее УЗИ, МГ и пункционную биопсию, наиболее информативно в диагностике гинекомастии (чувствительность 98,5 %; специфичность 95,8 %; точность 97,8 %), его достоверность выше ($p < 0,05$) по сравнению с другими отдельно взятыми вариантами инструментального обследования.

Для более точного отображения объема и насыщенности участка гинекомастии сосудами рекомендуется проводить построение его 3D-изображения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельников А.А. Клинико-эпидемиологические особенности дисгормональных заболеваний и рака молочных желез у мужчин в процессе адаптации к условиям среды обитания. Дис. ... канд. мед. наук. Благовещенск, 2005. С. 6, 11–6. [Melnikov A.A. Clinical and epidemiological peculiarities of dishormonal diseases and breast cancer in men during the adaptation to living environment. Thesis ... of candidate of medical sciences Blagoveshchensk, 2005. Pp. 6, 11–6. (In Russ.)].
2. Пунга Ж.В. Клинико-диагностические аспекты рака молочной железы у мужчин в республике Молдова. Материалы IX Всероссийского съезда онкологов «Гормонозависимые опухоли». СПб., 2002. С. 161–5. [Punga Zh.V. Clinical and diagnostic aspects of breast cancer in men in the Republic of Moldova. Materials of IX All-Russian Conference of Oncologists "Hormone-dependent tumors". Saint-Petersburg, 2002. Pp. 161–5. (In Russ.)].
3. Narula H.S., Carlson H.E. Gynecomastia. Endocrinol Metab Clin North Am 2007;36(2):497–519.
4. Тодуа Р.А. Диагностика опухолевых заболеваний молочной железы у мужчин. I съезд онкологов стран СНГ: Материалы съезда. М., 1996. С. 249–50. [Todua R.A. Diagnostics of cancer diseases of mamma in men. I Conference of Oncologists of CIS countries: Materials of the Conference. Moscow, 1996. Pp. 249–50. (In Russ.)].
5. Olsson H. Male gynecomastia and risk for malignant tumours — a cohort study. BMC Cancer 2002;2:26.
6. Weismann C.F. 3-D expands horizons in daily clinical practice. Diagn Imaging (San Franc) 2000;Suppl:12–5.
7. Kim M.G., Kim E.K., Youk J.H. et al. Application of power Doppler vocal fremitus sonography in breast lesions. J Ultrasound Med 2006;25(7):897–906.
8. Hines S.L., Tan W., Larson J.M. A practical approach to guide clinicians in the evaluation of male patients with breast masses. Geriatrics 2008;63(6):19–24.
9. Gregl A., Horst D., Muschter R. Gynakomastie und mammography (author's transl). Rofo 1979;130(4):439–47.
10. Юдин А.Л., Сологубова Г.Ф. Маммография у мужчин. Медицинская визуализация 2002;(2):94–5. [Yudin A.L., Sologubova G.F. Mammography in men. Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical

Imaging 2002;(2):94–5.

(In Russ.)].

11. Синюкова Г.Т., Манзюк Л.В., Артамонова Е.В. Использование энергетической доплерографии образований грудной железы в прогнозировании поражения регионарных лимфоузлов. Тезисы II съезда онкологов Закавказских государств. Баку, 2001. С.158. [Sinyukova G.T., Manzyuk L.V.,

Artamonova E.V. Using Doppler ultrasonography of mammary tumors in prognosing of regional lymph nodes lesions. Points of II Conference of Oncologists of Transcaucasian States. Baku, 2001. P. 158. (In Russ.)].

12. Островская И.М., Островцев Л.Д., Ефимова О.Ю. Рак молочной железы

у мужчин. М.: Медицина, 1988. С. 55–67.

[Ostrovskaya I.M., Ostrovcev L.D., Efimova O.Yu. Breast cancer in men. Moscow: Meditsina, 1988. Pp. 55–67. (In Russ.)].

13. Королёв В.И., Шумаков А.Г., Топчий В.Б. и др. Клинико-рентгенологическая диагностика гинекомастии и рака молочной железы у мужчин. Респ. Межведомств. сб. Украинского Респ. науч. мед. о-ва рентгенологов и радиологов «Клиническая рентгенология и радиология». 1988;19:17–20. [Korolev V.I., Shumakov A.G., Topchiy V.B. et al. Clinical and X-ray diagnostics of gynecomastia and breast cancer in men. Republican Intergovernmental Issue

of Ukrainian Republican Scientific Medical Society of Roentgenologist and Radiologists “Clinical Roentgenology and Radiology”. 1988;19:17–20. (In Russ.)].

14. Sohn C., Stolz W., Grischke D. Doppler sonographie Untersuchung von in Mamma tumoren mit Hilfe der Farb Doppler sonographie, der Duplex sonographie und des CW-Doppler. Stuttgart: Thieme, 2008. 206 p.

15. Yitta S., Singer C.I., Toht H.B., Mercado C.L. Image presentation. Sonographic appearances of benign and malignant male breast disease with mammographic and pathologic correlation. J Ultrasound Med 2010;29(6):931–47.

Возможности терапии HER-2-позитивного местно-распространенного рака молочной железы

А.С. Белохвостова, Ю.А. Рагулин

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» Минздрава России; Россия, 249036, Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Анна Сергеевна Белохвостова anna.belokhvostova@gmail.com

Рак молочной железы занимает первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин, при этом у 1/4 больных выявляются местно-распространенные формы. Лечение местно-распространенного рака начинается с системной терапии и направлено на достижение операбельного состояния. Выбор современной лечебной стратегии основывается на определении молекулярного подтипа опухоли. К одному из них относится HER-2-позитивный рак, требующий назначения дополнительной таргетной терапии. Данная форма рака относится к прогностически неблагоприятным опухолям, так как является более агрессивной, приводит к быстрому метастазированию и ранней смерти больных. «Золотым стандартом» для проведения системной химиотерапии являются доцетаксел и трастузумаб, также доказана эффективность антрациклиновых препаратов. Однако из-за кардиотоксичности трастузумаба и антрациклинов совместное их назначение ограничено. Химиотерапия не всегда оказывается эффективной, и по рекомендациям российских и зарубежных онкологов следующим этапом лечения является проведение лучевой терапии. Вопрос о радиочувствительности HER-2-позитивных опухолей остается открытым и требует изучения. Включение лучевой терапии в схему лечения местно-распространенного рака в комбинации с таргетной терапией и химиотерапией может дать возможность достижения лучших показателей выживаемости и контроля заболевания. До сих пор нет четко выработанного стандарта по последовательности назначения химиолучевой терапии. С одной стороны, одновременная химиолучевая терапия приводит к достоверно лучшему локорегионарному контролю опухоли и позволяет добиться высокой степени патоморфологического ответа, с другой — может привести к развитию серьезных нежелательных явлений. В стремлении улучшить непосредственные результаты противоопухолевого лечения, в том числе и местного, комбинированием различных методик нельзя не учитывать возрастающую токсичность воздействия, что существенным образом может сказаться на качестве жизни больных. Продолжение экспериментальных и клинических исследований в данном направлении является актуальным, так как позволяет получить новые сведения по лечению местно-распространенного рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, местно-распространенный рак, HER-2-позитивный рак, химиотерапия, таргетная терапия, лучевая терапия, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость, нежелательные явления, комбинированное лечение

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-43-47

Possibilities of therapy of HER-2-positive regional breast cancer

A.S. Belokhvostova, Yu.A. Ragulin

A.F. Tsyb Scientific Centre of Radiology — Branch of P.A. Herzen Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

Breast cancer heads the list of malignant neoplasms in women. In this connection the regional forms of cancer are diagnosed in one fourth of the patients. The treatment of regional cancer begins with systemic therapy and aimed at gaining of state fit for operation. The choice of modern treatment strategy is based on determination of molecular subtype of the tumor. One of them is referred to HER-2-positive cancer, requiring the administration of additional targeted therapy. This form of cancer is referred to prognostically pejorative tumors, as it's more aggressive, leads to fast metastasis and early death of the patients. The "golden standard" of systemic chemotherapy is defined as administration of docetaxel and trastuzumab, and antracycline drugs, which also prove to be efficient. However concomitant administration of trastuzumab and antracyclines is limited due to their cardiotoxicity. Chemotherapy is not always efficient and, upon recommendations both of Russian and international oncologists, radiotherapy is the next stage of treatment. The question about radiosensitivity of HER-2-positive tumors is still open and worth studying. Addition of radiotherapy to regional cancer treatment regimen in combination with the targeted therapy and chemotherapy may contribute to obtaining better survival rate and disease control. There are still no clearly defined standard for the sequence of chemo-radiation therapy. Simultaneous chemo-radiation therapy results in reliably better loco-regional control of tumor and enables to gain a higher degree of pathomorphological response on the one hand, and it may result in development of serious adverse effects on the other hand. Striving for improvement of immediate results of antineoplastic therapy, including that of regional cancer, by combining various methods, one should keep in mind the increasing action toxicity, which may have a considerable impact on the patients' quality of living. Continuation of experiments and clinical trials in this direction is rather actual, as it allows getting new data for treatment of regional breast cancer.

Keywords: breast cancer, regional cancer, HER-2-positive cancer, chemotherapy, targeted therapy, radiotherapy, overall survival rate, recurrence-free survival, adverse effects, combined treatment

В России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место, что составило 392,5 случая на 100 тыс. населения в 2013 г. Этот показатель значительно вырос с 276,8 случая на 100 тыс. населения в 2003 г. При этом частота первично выявленных местно-распространенных форм (III стадия) составляет 23,2 % [1]. Для сравнения, в США в 2013 г. число впервые выявленных случаев составило 232,34 на 100 тыс. населения, частота местно-распространенных форм была крайне мала, а число впервые выявленных форм *in situ* достигло 64 640 [2]. Под местно-распространенным РМЖ понимается опухолевый процесс при наличии по крайней мере одного из следующих признаков: распространение опухоли на кожу молочной железы; подлежащую грудную стенку; метастазы в ипсилатеральных надключичных или подключичных лимфатических узлах; ипсилатеральные аксиллярные метастазы, спаянные между собой или фиксированные к другим структурам; большая опухоль в маленькой молочной железе [3]. Под такое определение попадает рак IIIA–C стадий и, частично, IIB стадии по классификации TNM (6-я редакция). Отдельное место занимает отечно-инфильтративная форма (ОИФ) РМЖ, которая является вариантом местно-распространенного РМЖ, сопровождающимся отеком и/или гиперемией кожи молочной железы. Для истинной, или первичной, ОИФ РМЖ характерно диффузное распространение опухоли по тканям молочной железы, отсутствие выявляемого первичного опухолевого узла, торпидное течение и плохой прогноз. Сходная клиническая симптоматика заболевания наблюдается и при вторичной ОИФ, когда узловатая форма РМЖ сопровождается отеком кожи. Любой вариант ОИФ РМЖ классифицируется как T4: истинная или первичная ОИФ – T4d, вторичная ОИФ – T4b или T4c (при врастании опухоли в грудную стенку) [4]. Некоторые авторы относят ОИФ к отдельной группе злокачественных новообразований молочной железы, требующей определенного подхода к диагностике и лечению [5]. Помимо стадии заболевания в настоящее время ключевым вопросом в терапии РМЖ является его молекулярный тип. В экспериментальной и клинической онкологии широко ведутся поиски успешных методов лечения HER-2-позитивного РМЖ, который отличается агрессивным течением, ранним метастазированием, в том числе и в головной мозг, резистентностью к химио- и гормонотерапии [6]. Частота встречаемости данной формы заболевания довольно высока и составляет 15–20 % всех случаев.

Лечение местно-распространенного РМЖ складывается из предоперационной (индукционной) химио/гормонотерапии, местного лечения (операция, лучевая терапия и/или их сочетание) и адъювантной

лекарственной терапии. В настоящее время по рекомендациям российских и зарубежных специалистов лечение опухолевого процесса такой распространенности должно начинаться с системной терапии. В случае неэффективности лекарственных препаратов в схему лечения включается лучевая терапия. Такой алгоритм в первую очередь направлен на перевод неоперабельного процесса в операбельный. Лечение РМЖ на современном уровне проводится в соответствии с молекулярно-генетическими характеристиками опухоли. В литературе представлено недостаточно экспериментальных и клинических данных, отражающих, как облучение воздействует на HER-2-позитивный РМЖ. Возможно, проведение лучевой терапии у данной группы больных позволит достичь более высоких результатов лечения.

Лекарственная терапия HER-2-позитивного рака молочной железы

В настоящее время доказано, что в лечебные схемы HER-2-позитивного местно-распространенного РМЖ обязательно должны включаться химио- и таргетная терапия. В России для лечения больных HER-2-позитивным местно-распространенным РМЖ зарегистрировано 4 таргетных препарата: трастузумаб, лапатиниб, пертузумаб, T-DM1. Первый назначается на всех этапах терапии, в неоадъювантном, адъювантном режимах, при лечении метастатического РМЖ. Наиболее эффективными считаются антрациклинсодержащие схемы с переходом на таксаны в комбинации с трастузумабом. Такой подход позволяет получить высокие результаты лечения и снизить явления токсичности [7]. Так, по данным исследования неоадъювантного применения трастузумаба (NOAH) у пациенток с местно-распространенным РМЖ, показано, что добавление к неоадъювантной химиотерапии, включавшей антрациклины и таксаны, трастузумаба приводит к увеличению частоты полного патоморфологического ответа с 20 до 40–65 %. Несмотря на одновременное назначение трастузумаба с доксорубицином и паклитаксолом, симптоматическая кардиотоксичность была низкой (< 2 %). Это подтверждает, что трастузумаб может использоваться в комбинации с антрациклинами при условии низкой кумулятивной дозы, применения менее кардиотоксичных антрациклинов и под тщательным мониторингом [8].

Согласно государственному реестру России, лапатиниб зарегистрирован для применения при распространенной и/или метастазирующей опухоли молочной железы с гиперэкспрессией ErbB-2+ (HER-2+) в составе сочетанной терапии с капецитабином у больных, ранее получавших терапию, включавшую трастузумаб. В рамках исследований лапатиниб широко изучается в комбинациях с другими химиопрепаратами, гормонотерапией, а также в сочетании с другими

таргетными препаратами, в том числе и с трастузумабом [9].

Оба лекарственных средства ингибируют сигнальный путь рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Их использование достоверно увеличивает безрецидивную и общую выживаемость. Существуют и другие эффективные препараты для лечения этой группы больных, такие как пертузумаб, Т-DM1, которые показывают уникальные достоверные результаты в отношении ответа на терапию, а также выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.

Пертузумаб зарегистрирован в России в 2013 г. Это новое моноклональное антитело с избирательным ингибированием димеризации HER-2-рецептора с другими HER-рецепторами (EGFR/HER-1, HER-3, HER-4). Комбинация пертузумаба с трастузумабом может обеспечить более значимое блокирование сигнальных путей, опосредованных HER-рецепторами, чем каждый из препаратов в отдельности. Препарат зарегистрирован в качестве терапии 1-й линии у больных с распространенным РМЖ с гиперэкспрессией HER-2 в сочетании с трастузумабом и доцетакселом, но в настоящее время исследуется в других линиях терапии и в лечении раннего РМЖ. Препарат Т-DM1 (трастузумаб эмтанзин) — новое направление в таргетной терапии распространенного РМЖ. Это конъюгат моноклонального антитела трастузумаба и цитотоксического препарата DM1, связанных между собой линкером — агентом, предотвращающим высвобождение DM1 до попадания в опухолевую клетку. Благодаря этому при значимом увеличении эффективности терапии уменьшается число нежелательных явлений, связанных с лечением, что особенно актуально для предлеченных пациенток. Препарат показал достоверную эффективность и хороший профиль безопасности в сравнении с комбинацией лапатиниба и капецитабина во 2-й линии терапии метастатического РМЖ с гиперэкспрессией HER-2. Применение пертузумаба и трастузумаба эмтанзина в 1-й и 2-й линиях терапии распространенного РМЖ с гиперэкспрессией HER-2 включено в рекомендации NCCN (3.2014) и ASCO (2014).

Ряд злокачественных опухолей молочной железы оказываются положительными как по HER-2-статусу, так и по наличию рецепторов к эстрогенам и прогестерону. Таким пациентам показано назначение гормонотерапии совместно с таргетной терапией, предпочтение отдается ингибиторам ароматазы [10].

Лучевая терапия

РМЖ относится к группе новообразований с умеренной радиочувствительностью. В то же время отличительной чертой значительной части опухолей является гормональная зависимость. К настоящему времени не получено убедительных данных о связи

рецепторного статуса опухоли и ее радиочувствительности. Тем не менее показано, что при добавлении в не содержащую эстрогены культуральную среду эстрадиола радиочувствительность эстрогенопозитивных клеток РМЖ достоверно возрастает. Механизм повышения радиочувствительности при этом связывают с перераспределением клеток по циклу (в три раза возрастает их процент в G2/М-фазе) и с подавлением репарации сублетальных повреждений. Не столь однозначно влияние антиэстрогенов на радиочувствительность гормонально-зависимых опухолевых клеток. Если в одних исследованиях изменений под влиянием тамоксифена или его метаболитов не выявлено, то в других обнаружен радиопротекторный эффект. И прямо противоположное действие характерно, по крайней мере, для некоторых чистых антиэстрогенов. Радиосенсибилизаторами оказались и другие блокаторы рецепторов ростовых факторов. Такого рода активность проявляют антитела С-225: ингибиторы рецепторов EGFR, моноклональные антитела к HER-2/neu-рецепторам. Как радиосенсибилизирующее действие эстрогенов, так и вероятное радиопротекторное свойство тамоксифена в реальных клинических условиях могут в значительной мере нивелироваться малой величиной пролиферативного пула подавляющего большинства опухолей молочной железы. В то же время потенциальные преимущества чистых антиэстрогенов перед тамоксифеном, а также возможность сочетанного применения антиэстрогенов и ингибиторов IGF-1R и/или HER-2/neu в качестве радиомодификаторов заслуживают самого пристального внимания [11].

Местно-распространенный рак молочной железы

В России к местно-распространенному РМЖ относят опухолевый процесс IIIA—C стадий. При установлении диагноза возможности хирургического лечения ограничены. Поэтому на первом этапе комбинированного лечения применяется химиотерапия, лучевая терапия или их сочетание с целью перевести процесс в операбельное состояние. До сих пор нет четко выработанного стандарта по последовательности назначения химиолучевой терапии. С одной стороны, одномоментная химиолучевая терапия приводит к достоверно лучшему локорегионарному контролю опухоли и позволяет добиться высокой степени патоморфологического ответа [12], с другой — к развитию серьезных осложнений. В стремлении улучшить непосредственные результаты противоопухолевого лечения, в том числе и местного, комбинированием различных методик нельзя не учитывать возрастающую токсичность воздействия, что существенным образом может сказаться на качестве жизни больной и ее продолжительности. В литературе к настоящему моменту представлены данные различных исследова-

ний по безопасности и эффективности данного подхода.

В одном из исследований В.Е. Hickey et al. показали, что пациентки, получавшие лучевую терапию на первом этапе, по сравнению с пациентками, получавшими первоначально химиотерапию, имели меньшую частоту местных рецидивов заболевания, что составило 5 и 14 % соответственно, и большую частоту отдаленных метастазов — 32 и 20 % соответственно. При одновременном назначении этих методов лечения увеличивалась частота токсических проявлений, таких как анемия, нейтропения, пигментация кожи и телеангиэктазии [13]. Также есть и другие исследования по изучению нежелательных явлений и осложнений при использовании сочетанной терапии. В нашей стране при неоперабельном местно-распространенном РМЖ, как правило, проводится лучевая терапия в дозах 40–60 Гр на молочную железу и зоны лимфооттока в последовательном варианте. После этого оценивается эффект и определяются показания к хирургическому вмешательству [14]. Согласно рекомендациям Российской ассоциации онкологов, после неэффективной лекарственной терапии возможно проведение радикального курса лучевой терапии, включающего облучение молочной железы с опухолью и пути регионарного лимфооттока в разовой очаговой дозе (РОД) 2–2,5 Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 45–50 Гр. Лечение может проводиться с параллельным либо последовательным назначением химио- или гормонотерапии [15]. Согласно NCCN, лучевая терапия при местно-распространенном РМЖ проводится на молочную железу, грудную стенку и пути лимфооттока в РОД 1,8–2 Гр до СОД 50–50,4 Гр [16]. По рекомендациям исследователей, оптимальная СОД для радикального курса лучевой терапии составляет 50 Гр с дополнительным облучением буста до 76 Гр [17].

Согласно публикациям С.А. Perez et al., трехкомпонентная схема лечения (радикальная мастэктомия, лучевая терапия, химиотерапия) местно-распространенного РМЖ (не включая ОИФ) достоверно улучшает прогноз. Так, 5-летняя и 10-летняя выживаемость у таких больных достигает 45 и 36 % соответственно, тогда как при сочетании химио- и лучевой терапии — 31 и 10 % соответственно, только при лучевой терапии — 19 и 11 % соответственно. Что касается 5-летнего локального опухолевого контроля, то он отмечен у 91, 54 и 31 % больных соответственно [18]. Эффективность данной схемы лечения подтверждают и другие исследования. Работа G.N. Hortobagyi et al. показала, что назначение трехкомпонентного режима терапии позволяет достичь удовлетворительных результатов. Пятилетняя выживаемость при IIIA стадии составляет 84 %, а при IIIB — 44 %, 10-летняя выживаемость — 56 и 26 % соответственно. Частота локорегионарных рецидивов — 26 %. Результаты варьировали

в зависимости от возраста больных и гормоночувствительности опухоли. При этом авторы считают, что модификация данной схемы лечения может привести к лучшим результатам [19].

Комбинация лучевой и таргетной терапии

В настоящее время активно изучается радиочувствительность опухолей, обладающих гиперэкспрессией HER-2/neu [20, 21]. Клинических исследований по изучению безопасности и эффективности таргетной и лучевой терапии в лечении РМЖ единицы. Одно из них показало, что сочетанное назначение лучевой и таргетной терапии трастузумабом увеличивает число полных патоморфологических ответов без выраженной токсичности. В него включены 12 больных с первичной опухолью T4, получавших трастузумаб еженедельно 2 мг/кг в комбинации с лучевой терапией до СОД 50 Гр. Семь пациенток были прооперированы в объеме радикальной мастэктомии, было достигнуто 43 % полных морфологических регрессов, а при только лучевой терапии их частота составила лишь 5 %. При этом не отмечено явлений кардиотоксичности выше I степени, у 2 пациенток развились кожные реакции и у 1 — лейкопения III степени. Это первое исследование в клинической практике, доказывающее радиосенсибилизирующий эффект трастузумаба [22]. Французские ученые провели проспективный анализ 173 случаев терапии трастузумабом в стандартном режиме каждые 3 нед в течение 12 мес и лучевой терапии. Медиана наблюдения составила 52 мес. Острые кожные реакции I степени отмечены у 76,3 % пациенток, II степени — у 18,5 % и III степени — у 3,4 %. Вторым критерием оценки токсичности являлись фиброзы мягких тканей грудной стенки, их частота составила 18,8 % (I степень) и 4,6 % (II степень). Кардиотоксичность оценивалась по уровню фракции выброса левого желудочка. До начала лучевой терапии нормальные показатели отмечены у 91,9 % пациенток, после завершения курса лечения снижение фракции выброса левого желудочка отмечено у 11,3 %. У 1 больной развились явления сердечной недостаточности. Ученые посчитали, что такие реакции и осложнения являются незначительными, поэтому дальнейшие исследования эффективности сочетанного применения лучевой и таргетной терапии оправданны [23]. Огромное исследование по изучению резистентности HER-2-позитивных опухолей молочной железы проведено при I стадии заболевания. Проанализировано 11 552 случая лечения раннего РМЖ, из них 18,6 % составили HER-2-позитивные варианты, 58,7 % больных прошли курс лучевой терапии, только 0,2 % в адъювантном режиме получали таргетную терапию трастузумабом. Общая 10-летняя выживаемость практически не отличалась в группах HER-2– и HER-2+. В случае проведения адъювантного курса лучевой терапии этот показатель

составил 97,6 и 93,9 % соответственно. В группах, где лучевая терапия не проводилась, 10-летняя выживаемость также достигает высоких значений — 96,5 и 96,8 % соответственно. Показатели выживаемости оказались ниже в группе гормоно- и HER-2-негативных опухолей и составили 93,2 % при проведении лучевой терапии и 92 % без нее. Современное лечение HER-2-позитивных опухолей не представляется без таргетных препаратов, поэтому исследования по сочетанному применению лекарственной и лучевой терапии могут определить возможность увеличения продолжительности жизни этих больных.

Таким образом, изучение сочетанного применения лучевой и таргетной терапии является актуальным. Пока нет четких данных о радиочувствительности HER-2-позитивных опухолей, при этом есть исследования, показывающие, что включение трастузумаба в схему комбинированной терапии местно-распространенного РМЖ позволяет улучшить результаты лечения. Доказано, что одновременное назначение трастузумаба и лучевой терапии не приводит к развитию серьезных осложнений. Данная тема является актуальной и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. С. 18–26. [Status of cancer care for the people of Russia in 2013. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2014. Pp. 18–26. (In Russ.)].
2. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1): 9–29.
3. Hortobagyi G.N., Singletary S.E., Buchholz T.A. Locally advanced breast cancer. In: *Advanced therapy of breast disease*. 2nd ed. London, 2004. Pp. 498–508.
4. Беришвили А.И. Отечно-инфильтративная форма рака молочной железы (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. [Berishvili A.I. Inflammatory breast carcinoma (clinical picture, diagnostics, treatment, prognosis factors). Author's abstract of thesis ... of doctor of medical sciences Moscow, 2011. (In Russ.)].
5. Anderson W.F., Chu K.C., Chang S. Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? *J Clin Oncol* 2003;21(12):2254–9.
6. Kim H.A., Kim E.K., Kim M.S. et al. Association of human epidermal growth factor receptor 2 with radiotherapy resistance in patients with T1N0M0 breast cancer. *J Breast Cancer* 2013;16(3):266–73.
7. Saracchini S., Foltran L., Tuccia F. et al. Phase II study of liposome-encapsulated doxorubicin plus cyclophosphamide, followed by sequential trastuzumab plus docetaxel as primary systemic therapy for breast cancer patients with HER2 overexpression or amplification. *Breast* 2013;22(6):1101–7.
8. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Божок А.А. и др. Неоадьювантная терапия рака молочной железы с повышенной экспрессией HER-2. *Фарматека* 2010;14(208): 12–7. [Semiglazov V.F., Manikhas A.G., Bozhok A.A. et al. Neoadjuvant therapy of breast cancer with HER-2 overexpression. *Farmateka* 2010;14(208):12–7. (In Russ.)].
9. Botrel T.E., Paladini L., Clark O.A. Lapatinib plus chemotherapy or endocrine therapy (CET) versus CET alone in the treatment of HER-2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Core Evidence* 2013;8:69–78.
10. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R. et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5529–37.
11. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Маммология: национальное руководство. М., 2009. С. 251–3. [Kharchenko V.P., Rozhkova N.I. Breast Care: National Guide. Moscow, 2009. Pp. 251–3. (In Russ.)].
12. Formenti S.C., Dunnington G., Uzieli B. et al. Original p53 status predicts for pathological response in locally advanced breast cancer patients treated preoperatively with continuous infusion 5-fluorouracil and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(5):1059–68.
13. Hickey B.E., Francis D.P., Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD005212.
14. Ткачев С.И., Михина З.П., Трофимова О.П. и др. Лучевая терапия рака молочной железы. Доклад Заседания Московского онкологического общества. М., 2008. [Tkachev S.I., Mikhina Z.P., Trofimova O.P. et al. Breast cancer radiotherapy. Report of meeting of the Moscow Cancer Society. Moscow, 2008. (In Russ.)].
15. Болотина Л.В., Закиряходжаев А.Д., Малыгин С.Е. и др. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению больных раком молочной железы. М., 2014. С. 31–2. [Bolotina L.V., Zakiryakhodzhaev A.D., Malygin S.E. et al. Clinical recommendations for prevention, diagnostics and treatment of breast cancer patients. Moscow, 2014. Pp. 31–2. (In Russ.)].
16. www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
17. Senkus E., Kyriakides S., Penault F. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi7–23.
18. Perez C.A., Graham M.L., Taylor M.E. Management of locally advanced carcinoma of the breast. I. Noninflammatory. *Cancer* 1994;74(1 Suppl):453–65.
19. Hortobagyi G.N., Ames F.C., Buzdar A.U. et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988;62(12):2507–16.
20. Hoang B., Reilly R.M., Allen C. Block copolymer micelles target Auger electron radiotherapy to the nucleus of HER-2-positive breast cancer cells. *Biomacromolecules* 2012;13(2):455–65.
21. Costantini D.L., Chan C., Cai Z. et al. (111)In-labeled trastuzumab (Herceptin) modified with nuclear localization sequences (NLS): an Auger electron-emitting radiotherapeutic agent for HER-2/neu-amplified breast cancer. *J Nucl Med* 2007;48(8):1357–68.
22. Horton J.K., Halle J., Ferraro M. et al. Radiosensitization of chemotherapy-refractory, locally advanced or locally recurrent breast cancer with trastuzumab: a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(4):998–1004.
23. Jacob J., Belin L., Gobillion A. et al. Prospective monocentric study of the toxicity and the efficacy of concurrent trastuzumab and radiotherapy. *Cancer Radiother* 2013;17(3):183–90.

Первично-множественный двусторонний метакхронный рак молочной железы у мужчины. Клинический случай

Э.К. Сарибекян, А.Д. Зикиряходжаев, М.Ю. Шкурников, Е.В. Тыщенко,

Е.Ю. Фетисова, Л.В. Москвина, А.Н. Петров

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» Минздрава России;

Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Эрик Карлович Сарибекян tammolog3@yandex.ru

Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) представляют собой сложную и многогранную проблему клинической онкологии.

В настоящее время по мере накопления наблюдений осуществляются попытки выяснить истинную частоту появления множественных опухолей. Изучение проблемы ПМЗО приобретает все большую актуальность и значимость в онкологии. Только за последние 30 лет во всем мире описано несколько десятков тысяч наблюдений ПМЗО. Сохраняется устойчивая тенденция к увеличению числа пациентов с данной патологией. Это связано в первую очередь с улучшением диагностики, лечения, с увеличением продолжительности жизни.

Факторами, влияющими на рост заболеваемости ПМЗО, являются увеличение средней продолжительности жизни, возрастание интенсивности канцерогенных воздействий, урбанизация, накопление наследственной отягощенности, улучшение диагностики онкологических заболеваний. Выявление и регистрация этой патологии базируются, во-первых, на обнаружении одновременно существующих опухолей; во-вторых, на диагностировании опухоли и установлении ретроспективно по анамнестическим данным факта первого новообразования; в-третьих, на выявлении последующей опухоли при диспансерном наблюдении, что требует проведения длительного и качественного обследования больных.

ПМЗО чаще всего развиваются у лиц старше 50 лет, причем у мужчин в более пожилом возрасте, чем у женщин. В статье представлен случай двустороннего рака молочной железы у мужчины. Изучены клинко-морфологические и иммуногистохимические характеристики опухоли, методом полимеразной цепной реакции исследованы генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития рака молочной железы, проведен генетический анализ *BRCA1* и *BRCA2*, определены онкомаркеры крови. Отмечена полная идентичность клинко-морфологической и биологической характеристик опухолей правой и левой молочных желез, что свидетельствует в пользу единой этиологии и патогенеза опухолевого процесса. Каждый случай двустороннего рака молочных желез у мужчин должен быть особенно тщательно изучен и представлен в международной медицинской литературе для анализа патогенеза данного заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак молочной железы у мужчин, первично-множественный рак, метакхронная опухоль, синхронная опухоль, клинические, морфологические, иммуногистохимические характеристики опухоли молочной железы

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-48-52

Multifocal bilateral metachronous breast cancer in man. Clinical case

E.K. Saribekyan, A.D. Zikiryakhodzhaev, M. Yu. Shkurnikov, E. V. Tyschenko, E. Yu. Fetisova, L. V. Moskvina, A. N. Petrov

P.A. Herzen Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia

Multifocal malignant tumors (MMT) represent a comprehensive and multifaceted problem of clinical oncology.

Today, as far as observations are accumulated, there are attempts to determine a real incidence rate of multifocal tumors. Research of MMT problem becomes more and more actual and significant in oncology. Several dozen thousands of MMT observations have been described all over the world for the recent 30 years. There is a stable trend towards the increase of the number of patients with such pathology. This is primarily concerned with the improvement of diagnostics, medical treatment and increased expectation of life.

The increase in incidence of MMT is due to such factors as increased average expectation of life, increased intensity of carcinogenic effects, urbanization, accumulation of hereditary loading and improved diagnostics of oncologic diseases. Detection and record of such pathology are based first on detection of simultaneous tumors, second — on diagnostics of tumor and retrospective determination according to life record data of the first neoplasm, third — on determination of further tumor at regular follow-up, which requires prolonged and high quality examination of the patients.

MMT most commonly develop in patients elder than 50 y. o., even in elder age in men than in women. The article describes a case of bilateral breast cancer in man. Clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of the tumor were studied, the genetic polymorphisms were investigated by the method of polymerase chain reaction, associated with the risk of breast cancer development, genetic analysis of *BRCA1* and *BRCA2*, blood cancer markers was done. Full equivalence of clinicopathologic and biological properties of tumor of the right and left mammae, witnessing the common etiology and pathogenesis of neoplastic process, was established. Each case of bilateral breast cancer in men shall be studied with particular care and referred in international medical literature for analysis of pathogenesis of such disease.

Key words: breast cancer, breast cancer in men, multifocal cancer, metachronous tumor, synchronous tumor, clinical, morphological, immunohistochemical properties of breast cancer

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) у мужчин — редкое заболевание, которое наблюдается в 1 случае из 100 выявленных РМЖ [1–4]. Частота встречаемости билатерального поражения РМЖ у мужчин составляет 1,5–2 %, у женщин — 5–20 %. Частота метакронных опухолей у женщин достигает 4,5 %, синхронных — 0,9 % [5–9].

Онкологи едины во мнении, что РМЖ обусловлен дисбалансом между эстрогеном и тестостероном [4, 10]. РМЖ у мужчин встречается в более пожилом возрасте по сравнению с женщинами [10]. Средний возраст больных РМЖ мужчин составляет 60 лет, женщин — 55,4 года [11].

Морфологические характеристики РМЖ у мужчин схожи с таковыми у женщин в постменопаузальном периоде [3], однако содержание гормональных рецепторов и терапевтический эффект ингибиторов ароматазы при РМЖ различны [12–16].

К факторам риска развития РМЖ у мужчин относят: аномалию гена *BRC42* [17], синдром Клайнфельтера [18], генетические предпосылки, такие как семейная история РМЖ, гормональные нарушения как последствия ожирения или заболевания яичка (крипторхизм, орхит, орхиэктомия), действие ионизирующего облучения [1–4, 10, 19].

По данным литературы, в последние годы имеется устойчивая тенденция увеличения частоты возникновения первично-множественных опухолей [20].

Представляем вниманию крайне редкий случай — наличие первично-множественного двустороннего метакронного РМЖ у мужчины.

Клиническое наблюдение

Пациент III. (история болезни 11-11801). Диагноз: первично-множественный метакронный двусторонний рак. Рак правой молочной железы 0 стадии — *pTisN0M0*. Состояние после хирургического лечения в 2012 г. Без рецидива. Рак левой молочной железы I стадии — *pT1N0M0*. Люминальный подтип A.

Из анамнеза: в апреле 2011 г. самостоятельно обнаружил уплотнение в правой молочной железе, которое медленно увеличивалось в размере.

Впервые обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена в декабре 2012 г. Мужчина 70 лет индийского происхождения, житель г. Москвы. Работает преподавателем, профессиональных факторов риска развития РМЖ не имеет. Семейный анамнез, со слов пациента, неотягощен. Телосложение нормальное, вредных привычек не имеет. Рост — 174 см, вес — 72 кг, индекс массы тела — 23,8 кг/м². Группа крови АВ (IV), резус-фактор положи-

тельный. Сопутствующие заболевания не выявлены, имеется склонность к развитию келоидных рубцов.

Произведен стандартный для РМЖ объем обследования, включающий ультразвуковое исследование (УЗИ), цифровую рентгенографию органов грудной клетки, сканирование костей скелета, морфологическую верификацию диагноза, иммуногистохимическое и генетическое исследования.

При осмотре — правая молочная железа увеличена за счет выбухающей опухоли, расположенной субареоларно (рис. 1).

Пальпаторно-узловое образование, ограниченно подвижное, с неровными и нечеткими контурами, диаметром до 6 см. УЗИ от 11.03.12: кистозно-солидное образование до 45 × 40 мм, размеры солидного компонента — 29 × 13 мм. При доплерографии определяются признаки васкуляризации в солидном компоненте (рис. 2). В левой молочной железе картина инволюции и диффузного фиброза. Надключичные, подключичные, парастернальные и подмышечные зоны и лимфоузлы без патологии. Заключение: картина кистозно-солидного образования правой молочной железы, подозрительного на рак.

Произведена тонкоигольная аспирационная биопсия образования под УЗИ-навигацией с одновременной эвакуацией 20 мл мутноватой жидкости желтого цвета. Цитологическое заключение: высокодифференцированная цистаденокарцинома.

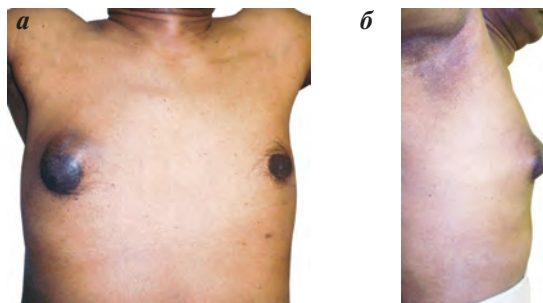


Рис. 1. Вид грудной стенки с выбухающим образованием правой молочной железы: фронтальный вид (а); вид сбоку (б)

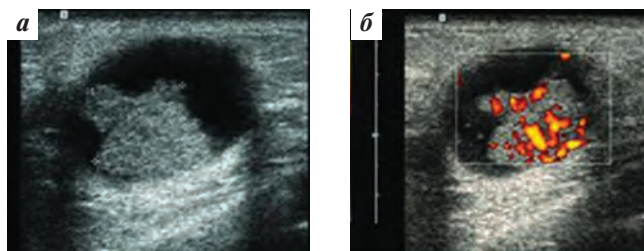


Рис. 2. УЗИ правой молочной железы: кистозно-солидное образование размером 45 × 40 мм, в стенке кисты разрастания солидного компонента 29 × 13 мм (а); васкуляризация при доплерографии (б)

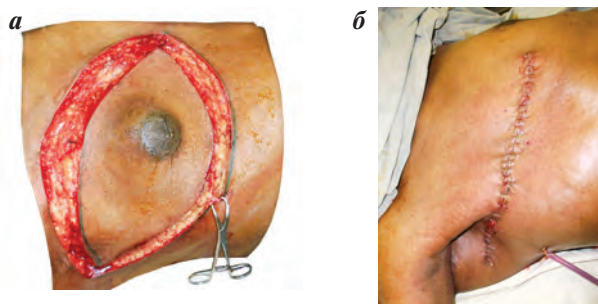


Рис. 3. Вид операционного поля: разрез кожи (а); послеоперационный рубец (б)



Рис. 4. Удаленный препарат правой молочной железы



Рис. 5. Образование правой молочной железы в разрезе

Пациенту 24.01.12 выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии справа (рис. 3, 4).

Гистологическое исследование: кистозная полость диаметром 5 см, внутренняя поверхность бугристого типа, заполнена бурым содержимым. Микроскопически: внутри кисты разрастания внутрипротокового папиллярного рака, 2 балла злокачественности, без прорастания стенки кисты (рис. 5, 6). В 16 исследованных лимфо-

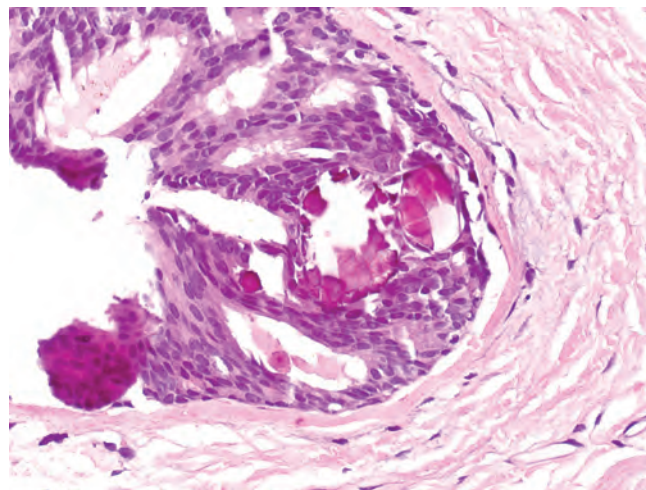


Рис. 6. Картина разрастания внутрипротокового рака. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$

узлах метастазов нет. Иммуногистохимический анализ: рецепторы эстрогенов — 8 баллов, рецепторы прогестерона — 8 баллов, HER-2/neu — 0.

На консилиуме принято решение дополнительное лечение не назначать, проводить динамическое наблюдение.

Пациент регулярно проходил обследование в поликлинике МНИОИ им. П.А. Герцена. При контрольном обследовании в апреле 2014 г. выявлено опухолевое образование в левой молочной железе.

При осмотре: на грудной стенке справа имеется келоидный рубец после мастэктомии протяженностью около 20 см. Левая молочная железа макроскопически не изменена. В центральном квадранте (под ареолой) пальпаторно определяется узловое образование ограниченной подвижности с неровными и нечеткими контурами, диаметром до 2 см. При надавливании на сосок появилось геморрагическое отделяемое. Цитологическое исследование отделяемого из соска выявило протоковый рак.

УЗИ: гипозохогенное узловое образование с неровным нечетким контуром размерами $10 \times 8,5 \times 9$ мм с кровотоком. В левой подмышечной области визуализируется лимфоузел размером 9×6 мм, подозрительный на метастаз. В послеоперационном рубце на грудной стенке справа патологических образований не выявлено. В подмышечных, надключичных, подключичных, парастеральных областях очаговых зон нет (рис. 7).

Учитывая редкий клинический случай, представляющий научный интерес, больной дообследован. Проведено исследование генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития РМЖ, методом полимеразной цепной реакции: при исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, мутаций не выявлено. Генетический анализ BRCA1 и BRCA2 отрицательный. Исследование определения концентрации опухолевых маркеров крови: раково-эмбриональный

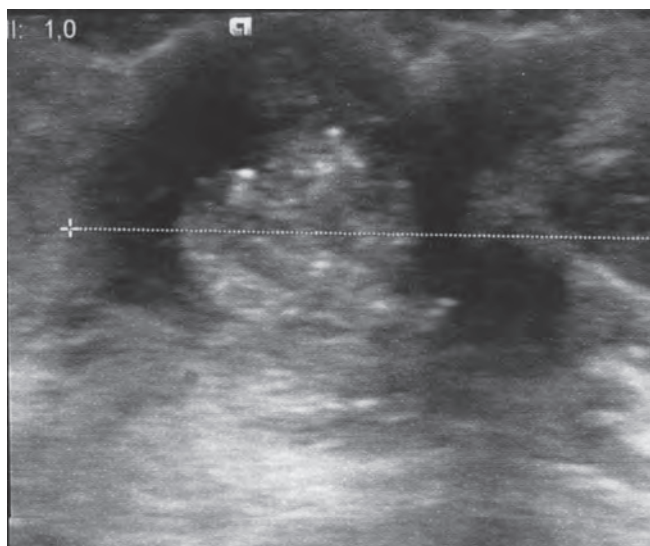


Рис. 7. Эхографическая картина опухоли левой молочной железы



Рис. 8. Образование левой молочной железы в разрезе

антиген — 3,5 нг/мл (норма (N) < 5 нг/мл), СА-125 — 8,2 ед/мл (N < 35 ед/мл), СА-19-9 — 12,8 ед/мл (N < 37 ед/мл), СА-15-3 — 6,7 ед/мл (N < 28 ед/мл), НЕ-4 — 54,3 ед/мл (N < 70 ед/мл).

Больному 05.06.14 выполнена операция: радикальная мастэктомия слева.

При гистологическом исследовании препарата в разрезе в толще ткани центрального сегмента железы субареоларно обнаружен мелкопапиллярный опухолевый узел диаметром 0,6 см. На остальном протяжении ткань железы представлена дольчатой жировой тканью и тонкими фиброзными прослойками. Сосок не изменен. Микроскопически: на фоне внутрипротоковой папилломы с атипической гиперплазией эпителия и множественных структур внутрипротокового рака (размер очага $24 \times 13 \times 6$ мм) имеется фокус высокодифференцированной инвазивной карциномы без признаков специфичности, 4 балла злокачественности, размер $7 \times 4 \times 3$ мм (рис. 8, 9).

Иммуногистохимическое исследование: рецепторы эстрогенов — 8 баллов, рецепторы прогестерона — 8 бал-

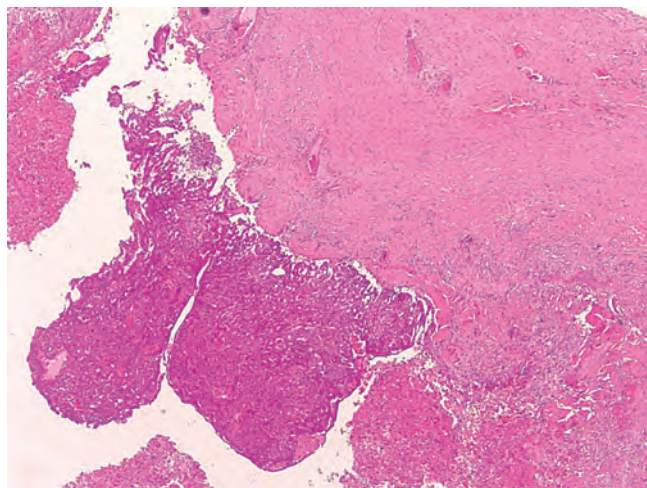


Рис. 9. Высокодифференцированная инвазивная карцинома без признаков специфичности. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 50$

лов, HER-2/neu — 0, степень пролиферативной активности — 10 %. Люминальный подтип А.

Дальнейшая тактика лечения обсуждена на консилиуме с участием онколога, радиолога, химиотерапевта, гистолога и генетика. Обращено внимание на сходство клинической и морфологической картины в обоих наблюдениях: рак развивался в субареоларной зоне центрального сегмента на фоне папиллярно-кистозных изменений и сопровождался карциномой *in situ*. Кроме того, опухоли имеют одинаковые молекулярно-генетические характеристики.

Учитывая благоприятную прогностическую картину, решено дополнительное лечение не назначать, оставить пациента под динамическим наблюдением.

Заключение

Исследование причин появления и особенностей развития первично-множественных метакронных опухолей молочной железы у мужчин затруднено малым числом наблюдений. В отличие от женщин у мужчин не выполняют органосохраняющих операций, поэтому случаи метакронного рака можно изучить только при двустороннем РМЖ, что встречается крайне редко. В представленном наблюдении имеется полная идентичность клинико-морфологической и биологической характеристик опухолей правой и левой молочных желез на фоне отсутствия мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, что свидетельствует в пользу единой этиологии и патогенеза опухолевого процесса. Некоторые отличия в размере опухоли и макроскопической картине можно объяснить разным временем выявления заболевания. Окончательные выводы по данному вопросу могут быть получены при накоплении достаточного количества наблюдений. Поэтому каждый случай двустороннего РМЖ у мужчин должен быть особенно тщательно изучен и представлен в международной медицинской литературе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tischkowitz M.D., Hodgson S.V., Fentiman I.S. Male breast cancer: aetiology, genetics and clinical management. *Int J Clin Pract* 2002;56(10):750–4.
2. Levi F., Lucchini F., Vecchia C.L. Epidemiology of male breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 2002;11(4):315–8.
3. Weiss J.R., Moysich K.B., Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):20–6.
4. Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(2):193–202.
5. Lambley J., Maguire E., Yin Lam K. Synchronous bilateral breast cancer in an elderly man. *Breast J* 2005;11(2):153.
6. Forloni F., Giovilli M., Pecis C. et al. Pituitary prolactin-secreting macroadenoma combined with bilateral breast cancer in a 45-year-old male. *J Endocrinol Invest* 2001;24(6):454–9.
7. Volm M.D., Talamonti M.S., Thangavelu M., Gradisher W.K. Pituitary adenoma and bilateral male breast cancer: an unusual association. *J Surg Oncol* 1997;64(1):74–8.
8. Olsson H., Alm P., Kristofferson U., Landin-Olsson M. Hypophyseal tumor and gynecomastia preceding bilateral breast cancer development in a man. *Cancer* 1984;53(9):1974–7.
9. Напалков Н.П., Бохман Я.В., Семиглазов В.Ф. Первично-множественные злокачественные опухоли. Л., 1987. 168 с. [Napalkov N.P., Bokhman Ya.V., Semiglazov V.F. Multifocal malignant tumors. Leningrad, 1987. 168 p. (In Russ.)].
10. Giordano S.H. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005;10(7):471–9.
11. DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. *Cancer: principles and practice of oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008. Pp. 1643–4.
12. Giordano S.H., Hortobagyi G.N. Leuprolide acetate plus aromatase inhibition for male breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(21):42–3.
13. Nahleh Z.A. Hormonal therapy for male breast cancer: A different approach for a different disease. *Cancer Treat Rev* 2006;32(2):101–5.
14. Olsson H. Estrogen receptor content in malignant breast tumors in men – a review. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000;5(3):283–7.
15. Zabolotny B.P., Zalai C.V., Meterissian S.H. Successful use of letrozole in male breast cancer: a case report and review of hormonal therapy for male breast cancer. *J Surg Oncol* 2005;90(1):26–30.
16. Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2013;155(5):619–24. [Shkurnikov M.Yu., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* = *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2013;155(5):619–24. (In Russ.)].
17. Narod S.A., Offit K. Prevention and management of hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(8):1656–63.
18. Swerdlow A.J., Schoemaker M.J., Higgins C.D. et al. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(16):1204–10.
19. Maltseva D.V., Khaustova N.A., Fedotov N.N. et al. High-throughput identification of reference genes for research and clinical Rt-qPCR analysis of breast cancer samples. *J Clin Bioinforma* 2013;3(1):13.
20. Злокачественные заболевания в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. С. 32–40. [Malignant diseases in Russia in 2011 (incidence and morbidity). Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2013. Pp. 32–40. (In Russ.)].

Ультразвуковые критерии ранней диагностики рака яичников

Л.А. Ашрафян, Н.А. Бабаева, И.Б. Антонова, С.В. Ивашина,
А.В. Люстик, О.И. Алешикова, Е.В. Герфанова, А.А. Добренко

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Наталия Александровна Бабаева natbabaeva@yandex.ru

Введение. Рак яичников (РЯ) в России занимает седьмое место в структуре общей онкологической заболеваемости и третье — среди гинекологических опухолей, в связи с этим проблема ранней диагностики остается весьма актуальной. Новые технологии, такие как цветная доплеровская сонография, трехмерная энергетическая доплерография, позволяют повысить возможности ультразвукового исследования в выявлении признаков злокачественности.

Материалы и методы. В работе представлены результаты комплексного ультразвукового обследования 68 больных с морфологически верифицированным РЯ стадий IA—B, IIA—B. Группу контроля составили 100 пациенток с морфологически верифицированными доброкачественными опухолями яичников (серозные цистаденомы, текомы, фибромы). При проведении исследования был применен комплекс следующих ультразвуковых методик: обследование в двух- и трехмерном В-режиме, в режиме цветовой доплеровской и энергетической картирования, трехмерной ангиографии, спектральной доплерографии.

Результаты. Максимальные размеры опухоли колебались в пределах от 37 до 300 мм ($108 \pm 61,2$ мм). Следует отметить, что прямой зависимости между размером опухолевого образования и стадией процесса установлено не было. При оценке эхоструктуры все опухоли яичников были разделены на 3 типа строения: кистозный (57,8 % наблюдений), кистозно-солидный (33,3 % наблюдений), солидный (8,9 % наблюдений). Проведенный анализ типов эхоструктуры образований малого таза позволил выделить эхографические типы опухолей яичников, ассоциирующиеся в меньшей или большей степени с малигнизацией. Наиболее значимые доплерометрические показатели, характерные для доброкачественных и злокачественных процессов: индекс резистентности в доброкачественных опухолях составил 0,56, при РЯ — 0,32 ($p < 0,001$); средняя скорость артериального кровотока в доброкачественных опухолях — 7,8 см/с, при РЯ — 20,1 см/с ($p < 0,001$); средний показатель максимальной венозной скорости в доброкачественных опухолях — 3,2 см/с, при РЯ — 9,3 см/с ($p < 0,001$).

Заключение. Таким образом, современная сонография способна достаточно эффективно выявлять и дифференцировать локализованные варианты РЯ. При этом основная часть диагноза формируется в режиме цветовой и энергетической доплеровской картирования, что необходимо учитывать в рамках первичной диагностики РЯ.

Ключевые слова: рак яичников, ранняя диагностика, ультразвуковое исследование, доброкачественные опухоли яичников, эхоструктура опухолей яичников, трехмерная ультразвуковая ангиография, доплерография, внутриопухолевый кровоток, цветовой доплеровский и энергетический картирование

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-53-60

Ultrasound criteria of early diagnostics of ovarian carcinoma

L.A. Ashrafyan, N.A. Babaeva, I.B. Antonova, S.V. Ivashina,
A.V. Lyustik, O.I. Aleshikova, E.V. Gerfanova, A.A. Dobrenko

Russian Roentgenology and Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia;
86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Ovarian cancer (OC) in Russia is ranked the seventh within the structure of general cancer diseases and the third within the gynecological tumors, due to such reasons the problem of early diagnostics is still actual. New technologies, such as color Doppler ultrasonography, 3D power Doppler ultrasonography contribute to increasing of opportunities of ultrasound analysis to detect any malignancy signs.

Materials and methods. The paper sets out the results of comprehensive ultrasound study of 68 patients with morphologically verified OC at stages IA—B, IIA—B. The control group was made of 100 female patients with morphologically verified ovarian tumors (serosal cystadenomas, thecomas, fibromas). A complex of the following ultrasound methods was used during the study: 2D and 3D ultrasonography in B mode, in color Doppler and power mapping mode, 3D angiography, spectrum Doppler imaging.

Results. Maximum size of tumor varied within a range between 37 and 300 mm (108 ± 61.2 mm). It worth noting that no direct dependence between the size of neoplasm and process phase was established. When assessing the echostructure, all ovarian tumors were divided into 3 structure types: cystic type (57.8 % of cases), cystic and solid type (33.3 % of cases), solid type (8.9 % of cases). The conducted analysis of types of small pelvis neoplasm echostructures enabled to evolve the sonographic types of ovarian tumors, more or less associated with the malignant transformation. The most relevant Doppler ultrasonography exponents characteristic for benignant and malignant processes: resistance index in benignant tumors was 0.56, at OC — 0.32 ($p < 0.001$); average arterial blood velocity in benignant tumors — 7.8 cm/s, at OC — 20.1 cm/s ($p < 0.001$); average maximum venous flow velocity in benignant tumors — 3.2 cm/s, at OC — 9.3 cm/s ($p < 0.001$).

Conclusion. Therefore modern ultrasonography can detect and differentiate rather efficiently the localized variants of OC, provided that the main part of diagnosis is formed in mode of color and power Doppler mapping, which shall be taken into consideration during the primary diagnostics of OC.

Key words: ovarian cancer, early diagnosis, ultrasonography, benignant ovarian tumors, ovarian tumors echostructure, 3D ultrasonic angiography, Doppler imaging, intratumoral blood flow, color Doppler and power mapping

Введение

Рак яичников (РЯ) в России ежегодно выявляется более чем у 12 тыс. женщин (10,87 на 100 тыс. населения), занимая седьмое место в структуре онкологической заболеваемости женского населения (4,6 %) и третье – среди гинекологических опухолей, после рака тела и шейки матки. В связи с поздней диагностикой заболевания летальность больных РЯ на первом году после установления диагноза составляет 24,3 %, преимущественно за счет больных III и IV стадиями заболевания, доля которых достигает 60 % [1]. Вследствие высокой смертности вопросы ранней диагностики РЯ продолжают оставаться важными и актуальными в современной онкологии.

Проблема ранней диагностики РЯ, учитывая отсутствие клинических проявлений на начальных этапах развития опухолевого процесса, остается весьма актуальной. Новые технологии, такие как цветовая доплеровская сонография, трехмерная энергетическая доплерография, позволяют повысить возможности ультразвукового исследования (УЗИ) в выявлении признаков злокачественности. Для злокачественных новообразований характерны увеличение скорости артериального и венозного кровотока; снижение резистентности артериального кровотока в зависимости от размера опухоли, от периферии к центру опухоли, по мере прогрессирования злокачественного процесса; снижение скорости артериального и венозного кровотока; увеличение скорости и снижение резистентности артериального кровотока в зависимости от степени дифференцированности злокачественного процесса; более высокая максимальная скорость внутриопухолевого венозного кровотока по сравнению с доброкачественными новообразованиями [2–5].

Материалы и методы

В основу данной части работы легли результаты комплексного УЗИ-обследования 68 больных с морфологически верифицированным РЯ стадий IA–V, IIA–V. Группу контроля составили 100 пациенток с морфологически верифицированными доброкачественными опухолями яичников (серозные цистаденомы, текомы, фибромы).

УЗИ проводилось на сканере Voluson 530 MT фирмы Kretztechnik. Изучались возможности новых режи-

мов сканирования, таких как трехмерная эхография, различные доплерографические методики и трехмерная ультразвуковая ангиография.

При проведении УЗИ нами был применен комплекс следующих методик:

а) УЗИ в двухмерном В-режиме. На первом этапе комплексного УЗИ всем пациенткам проводилось трансабдоминальное сканирование. Затем после опорожнения мочевого пузыря выполнялось трансагинальное сканирование. Для полноценной оценки степени распространенности опухолевого процесса производилась эхография регионарных лимфатических узлов;

б) УЗИ в трехмерном В-режиме. Для получения объемного изображения исследуемого объекта первоначально (в двухмерном В-режиме) выбиралась «зона интереса», затем устанавливались угол В-изображения (от 20° до 130°), угол поворота В-изображения вокруг оси датчика (от 8° до 90°), глубина и скорость сканирования. Таким образом, объем сканирования представлял собой усеченную пирамиду. Время сбора объемной информации зависело от угла, глубины и скорости сканирования и находилось в диапазоне от 3 до 6 с. При изучении полученного массива данных использовались различные режимы трехмерной реконструкции. Для более точного расчета объема эндометрия использовалась специальная трехмерная программа VOCAL;

в) УЗИ в режиме цветового доплеровского и энергетического картирования. Для изучения состояния гемодинамики внутренних половых органов и внутриопухолевого кровотока использовалась методика ультразвуковой ангиографии. Визуализация сосудов проводилась с помощью цветового доплеровского и энергетического картирования, что позволило быстро определить локализацию сосуда;

г) УЗИ в режиме трехмерной ангиографии. Данный режим использовался для получения пространственной картины внутриопухолевого сосудистого рисунка;

д) спектральная доплерография. Спектральная оценка кровотока в сосудах матки и яичников, а также в опухолевых сосудах осуществлялась с помощью импульсного доплеровского режима. При исследовании внутриопухолевого кровотока определялись три различных по своим доплерометрическим показателям типа цветовых локусов: с наибольшим значением

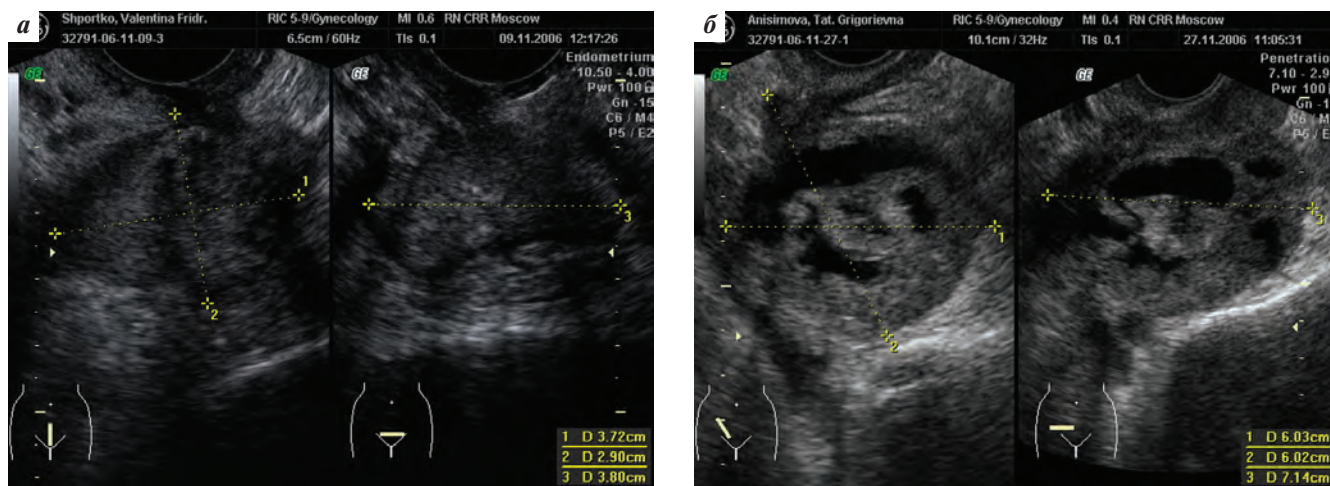


Рис. 1. РЯ: стадия T1aN0M0 (а); стадия T3cN0M0 (б)

максимальной систолической скорости (МСС) и индексом резистентности (ИР); с минимальным значением ИР и с наибольшей скоростью венозного кровотока;

е) определение информативности данных УЗИ. Для оценки диагностической значимости методик УЗИ использовались показатели непараметрического метода определения диагностической точности, чувствительности, специфичности.

Результаты

В-режим. Максимальные размеры опухоли колебались от 37 до 300 мм ($108 \pm 61,2$ мм). Следует сразу же отметить, что нами не установлено прямой зависимости размера опухолевого образования от стадии процесса (рис. 1). Объем образования в среднем составил $319,1 \pm 245,4$ см³ (от 29 до 968 см³).

При оценке эхоструктуры все опухоли яичников были разделены на 3 типа строения:

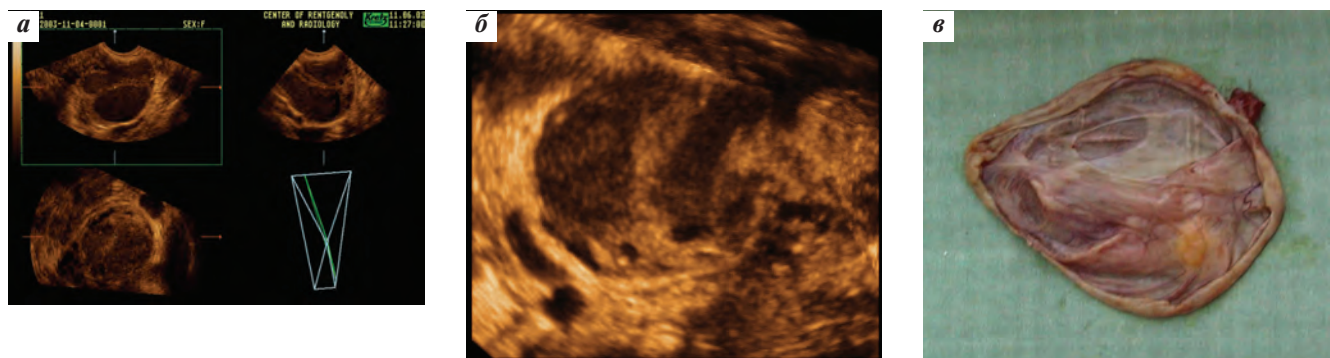


Рис. 2. РЯ, стадия T1aN0M0: трехмерная эхограмма (многопланный режим) (а); трехмерная эхограмма (режим поверхностной реконструкции) (б); макропрепарат (в)

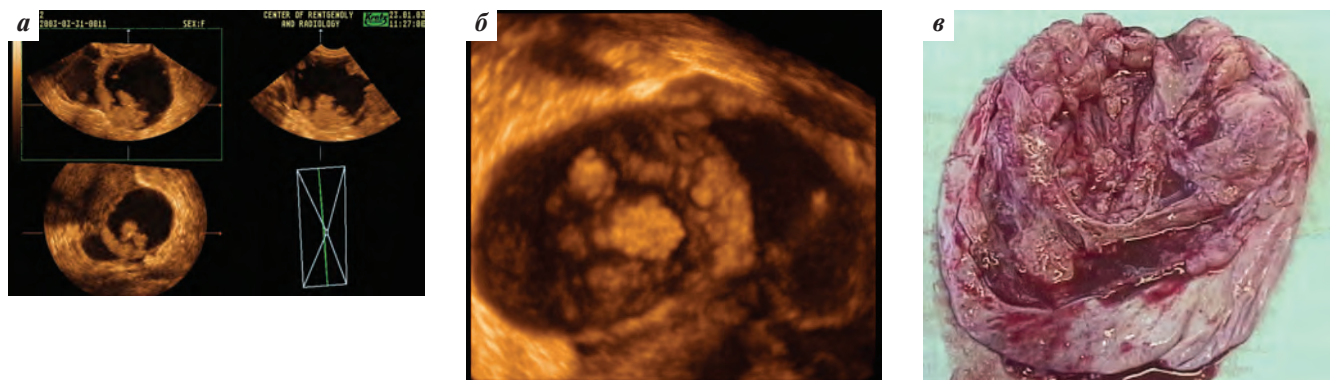


Рис. 3. РЯ, стадия T2bN0M0: трехмерная эхограмма (многопланный режим) (а); трехмерная эхограмма (режим поверхностной реконструкции) (б); макропрепарат (в)

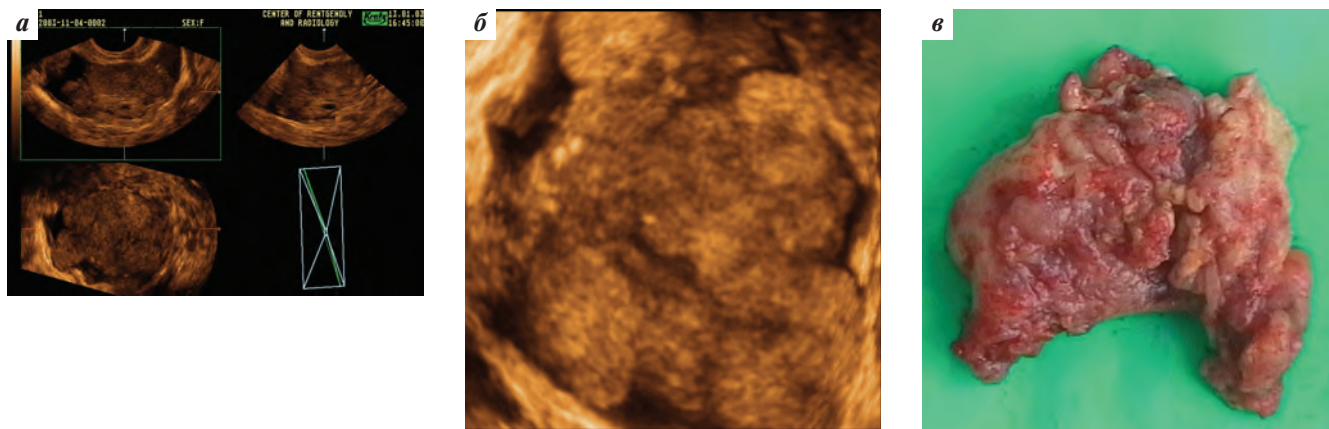


Рис. 4. РЯ, стадия T2bN0M0: трехмерная эхограмма (многопланный режим) (а); трехмерная эхограмма (режим поверхностной реконструкции) (б); макротрепарат (в)

I тип — кистозный;

II тип — кистозно-солидный;

III тип — солидный.

В 57,8 % наблюдений был выявлен I тип строения опухоли, он характеризовался наличием округлого образования с четкими границами, ровными контурами, анэхогенной структуры с единичными или множественными перегородками различной толщины (от 3 до 12 мм) и неравномерным их утолщением (рис. 2).

При II типе строения опухоли (33,3 % наблюдений) определялось образование округлой формы, с достаточно четкими границами, ровными контурами, анэхогенной структуры, с перегородками (в 53,3 % наблюдений) и наличием эхогенных включений, расположенных как по внутренней поверхности капсулы образования, так и на перегородках. Солидный компонент в 40 % случаев имел правильную округлую форму с четкими ровными контурами, гиперэхогенную структуру, а в 60 % случаев — неправильную форму, четкие неровные контуры, гиперэхогенную структуру (рис. 3).

При III типе (8,9 % наблюдений) строения опухоли в основном (92,9 %) определялись образования округлой либо неправильной формы, с достаточно четкими, неровными контурами, сниженной эхогенностью, а в 31,1 % наблюдений с наличием единичных анэхогенных включений округлой формы (рис. 4).

При изучении эхоструктуры опухолей яичников I и II типов строения нами использовалась трехмерная эхография в режиме поверхностной реконструкции. Данная методика позволила получать объемное изображение внутренней поверхности образования, тем самым улучшив визуальную оценку солидного компонента опухоли и папиллярных разрастаний. Следует отметить, что для злокачественных опухолей характерна преимущественно эхонегативная структура с линейными включениями. Среди эхонегативных злокачественных опухолей оказалось достоверно больше новообразований с большим количеством

внутренних линейных включений (> 3–6) по сравнению с доброкачественными опухолями (67 и 8 % соответственно). Эти данные позволяют использовать данный признак в качестве критерия малигнизации с прогностической ценностью положительного результата 92 % (см. рис. 4).

Сравнительный анализ толщины перегородок при злокачественных и доброкачественных опухолях не установил каких-либо существенных различий. Наиболее значимым дифференциально-диагностическим признаком следует считать характер включений. Как правило, для злокачественных опухолей характерны множественные нелинейные включения, причем их количество достаточно большое (> 5). Включения эти имеют разный уровень эхосигнала, форму и размеры. Этот признак, мы считаем, следует использовать в качестве основного диагностического критерия.

Проведенный нами анализ типов эхоструктуры образований малого таза позволил выделить эхографические типы опухолей яичников, ассоциирующиеся в меньшей или большей степени с малигнизацией. Так, однородные изо-, гипо- и гиперэхогенные образования в меньшей степени ассоциировались со злокачественным процессом.

Вместе с тем мы обнаружили достоверное преобладание преимущественно эхопозитивного типа с гипо-, изо- и гиперэхогенными включениями, а также смешанного типа среди злокачественных новообразований. В связи с этим мы сочли возможным рассматривать этот тип эхоструктуры в качестве критерия злокачественности новообразований яичников с прогностической ценностью положительного результата 84 %.

Таким образом, если учесть ряд достаточно патномоничных эхографических признаков малигнизации в рамках возможного скринингового исследования, то вероятная точность диагностики РЯ может составить 84 %.

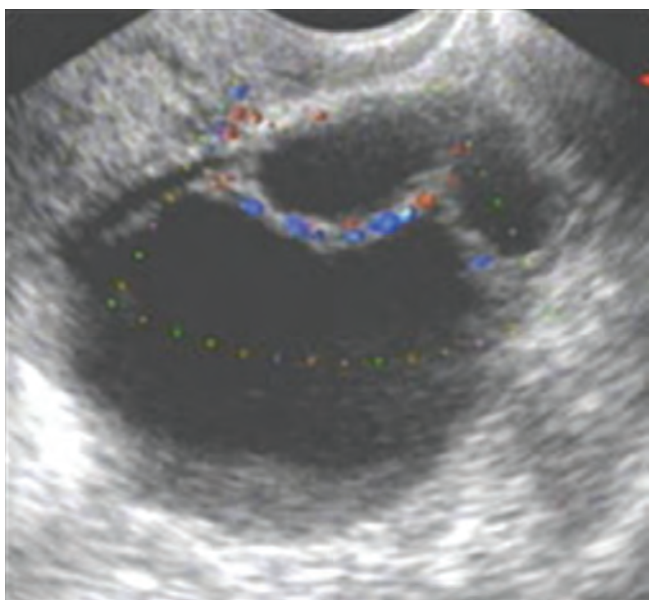


Рис. 5. Серозная цистаденома

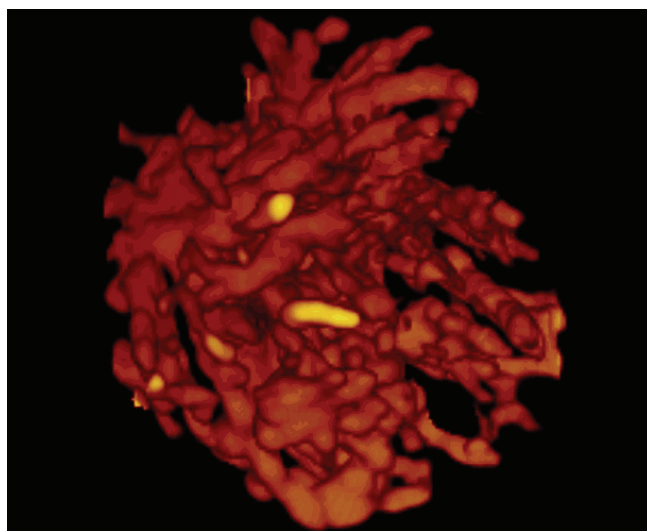


Рис. 8. Трехмерная ангиограмма (режим энергетического доплеровского картирования). РЯ, стадия T2bN0M0

Использование доплерографии позволило добиться существенного увеличения точности дифференциации доброкачественных и злокачественных новообразований в онкологии, в частности РЯ. Основа метода заключается в том, что для злокачественного роста характерен феномен неоваскуляризации, при котором опухоль сама индуцирует рост своих капилляров, а последние способствуют ее росту. Существенной особенностью новообразованных злокачественных сосудов является недостаток гладкомышечной ткани, и соответственно,

низкая резистентность стенок. Другая особенность — это множественные шунты, способствующие высокой скорости внутриопухолевого кровотока [6, 7].

При цветовой доплерографии цветковые локусы были обнаружены нами в 47 % доброкачественных и 95 % злокачественных опухолей. При этом обращали на себя внимание немногочисленные сосуды в доброкачественных и многочисленные хаотично расположенные сосуды в злокачественных опухолях (рис. 5, 6).

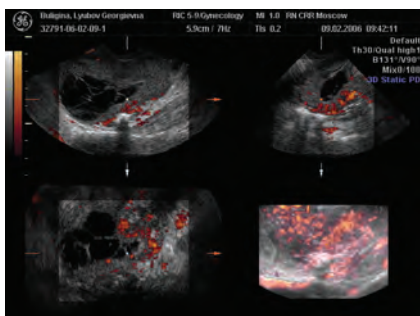


Рис. 6. Примеры трехмерных эхограмм при РЯ

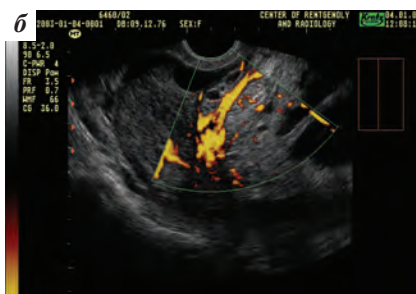
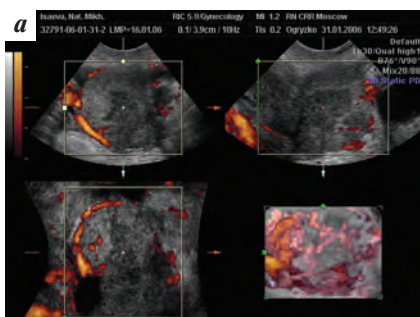
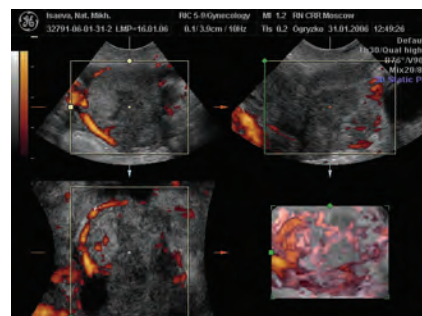
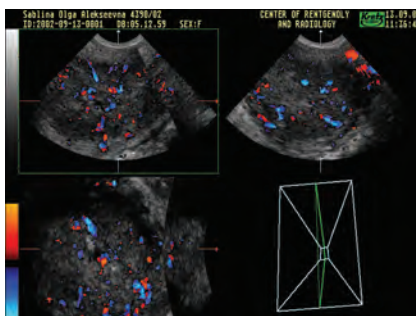


Рис. 7. Эхограмма: РЯ, стадия T1aN0M0, I тип (режим цветowego доплеровского картирования) (а); РЯ, стадия T2aN0M0, II тип (режим энергетического доплеровского картирования) (б); РЯ, стадия T2bN0M0, III тип (режим цветowego доплеровского картирования) (в)

Гемодинамические показатели внутриопухолевого кровотока при РЯ

Тип эхоструктуры	Локализация сосудов	МСС, см/с	ИР	МВС, см/с
I тип	Капсула	$27,5 \pm 4,8$	$0,52 \pm 0,04$	$9,2 \pm 3,5$
	Перегородки	$19,7 \pm 5,7$	$0,48 \pm 0,05$	
II тип	Капсула	$33,1 \pm 7,3$	$0,5 \pm 0,07$	$10,5 \pm 3,5$
	Перегородки	$22,8 \pm 4,7$	$0,43 \pm 0,02$	
	Солидный компонент	$30,2 \pm 6,1$	$0,34 \pm 0,09$	
III тип	Периферическая зона	$27,4 \pm 11,6$	$0,42 \pm 0,04$	$10,3 \pm 3,9$
	Центральная зона	$35,2 \pm 9,4$	$0,31 \pm 0,2$	

При I типе строения в капсуле опухоли в 100 % случаев определялся усиленный кровоток, а в перегородках кровотоков визуализировался в 75 % случаев (см. рис. 6).

При II эхоструктурном типе кровотоков визуализировался в капсуле (100 %), в перегородках (73,3 %) и в солидных участках (80 %) опухоли.

При III типе строения было характерно усиление кровотока как по периферии, так и в центре образования, при этом отмечалось повышенное количество неравномерно расположенных цветовых локусов, преимущественно в центре, с различной интенсивностью окраски (рис. 7).

При трехмерной реконструкции внутриопухолевой сосудистой сети визуализировалось большое количество хаотично расположенных, прерывистых, неравномерно утолщенных и имеющих штопорообразный ход сосудов (рис. 8).

Таким образом, трехмерная эхография дает возможность получать объемную картину сосудистой сети образования, тем самым улучшая зрительное восприятие и качественную оценку внутриопухолевого кровотока.

Изучение гемодинамических показателей опухолевого кровотока проводилось с помощью спектральной доплерографии. При этом показатели кровотока регистрировались в 93,3 % случаев. Результаты исследования представлены в таблице.

Как следует из приведенных в таблице данных, при I типе опухоли в капсуле образования определялся артериальный кровоток с МСС $27,5 \pm 4,8$ см/с, ИР $0,52 \pm 0,04$, а в перегородках эти показатели составили $19,7 \pm 5,7$ см/с и $0,48 \pm 0,05$ соответственно. В 50 % случаев в перегородках регистрировался венозный кровоток с максимальной венозной скоростью (МВС) $9,2 \pm 3,5$ см/с. Таким образом, отмечается тенденция к снижению значений гемодинамических показателей в перегородках относительно кровотока в капсуле опухоли (рис. 9).

При II типе значения МСС кровотока в капсуле опухоли составили $33,1 \pm 7,3$ см/с, а ИР — $0,5 \pm 0,07$. В перегородках регистрировался кровоток с МСС $28,8 \pm 4,7$ см/с, ИР $0,43 \pm 0,02$, а в солидных компонентах с МСС $30,2 \pm 6,1$ см/с, ИР $0,34 \pm 0,09$. Венозный кровоток определялся в 66,7 % случаев с МВС $10,5 \pm 3,5$ см/с.

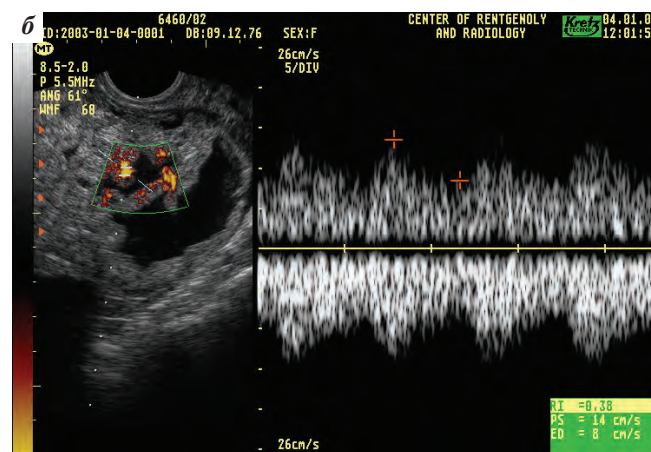
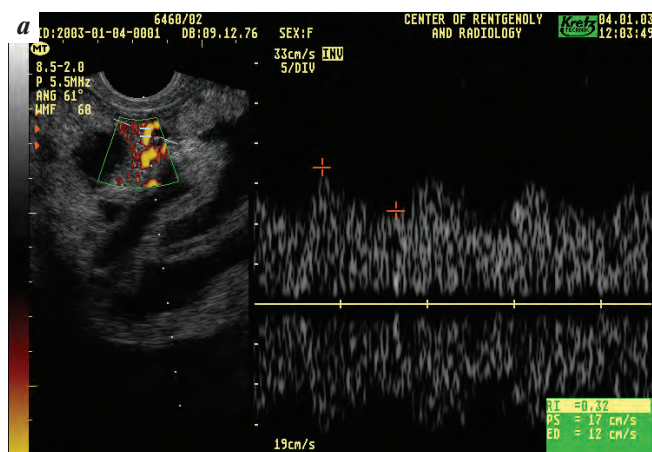


Рис. 9. Эхограмма (триплексный режим). РЯ, стадия T1aNOm0: кровоток в капсуле опухоли (а); кровоток в перегородке (б)

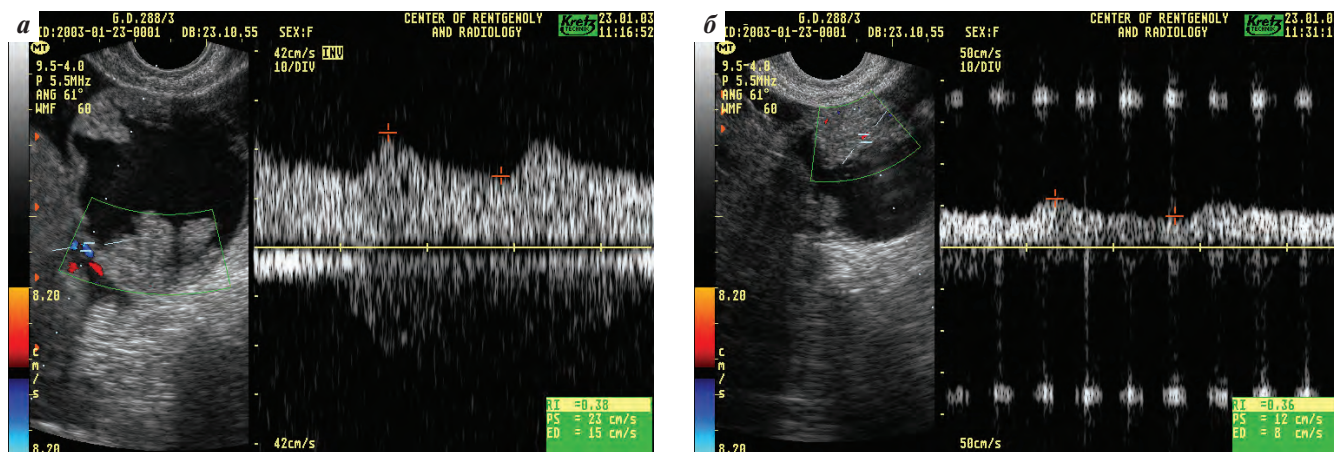


Рис. 10. Эхограмма (триплексный режим). РЯ, стадия T2aN1M0: кровоток в капсуле опухоли (а); кровоток в пристеночном компоненте (б)

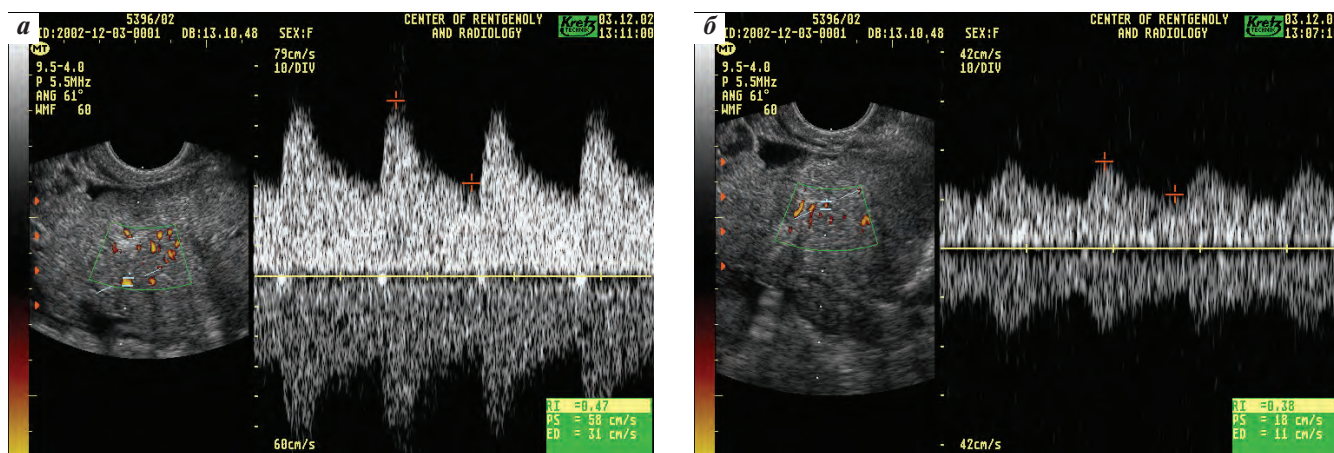


Рис. 11. Эхограмма (триплексный режим). РЯ, стадия T2bN0M0: кровоток в периферической зоне (а); кровоток в центральной зоне (б)

Таким образом, отмечено, что при II экстроструктурном типе отмечается повышение скоростных показателей кровотока и снижение значений ИР в солидном компоненте опухоли по сравнению с таковыми в ее капсуле и перегородках (рис. 10).

При III типе определялся усиленный кровоток как в центре, так и по периферии опухоли. При этом доплерометрические показатели кровотока по периферии образования в среднем составили: МСС $27,4 \pm 11,6$ см/с, ИР $0,42 \pm 0,04$, а в центральной зоне — $35,2 \pm 9,4$ см/с и $0,31 \pm 0,1$ соответственно. Показатели венозного кровотока регистрировались в 75,6 % случаев с МВС $10,3 \pm 3,9$ см/с. Таким образом, отмечается тенденция к увеличению скорости кровотока и снижению индекса периферического сопротивления от периферии к центру опухоли (рис. 11).

Использование широкого спектра доплерографических методик при РЯ позволяет выявлять целый ряд характерных особенностей кровоснабжения опухоли, что играет важную роль в первичной диагностике РЯ.

Резюмируя этот раздел исследования, необходимо четко обозначить наиболее значимые доплерометрические

показатели, способные четко обозначить разницу между доброкачественным и злокачественным процессом:

- ИР доброкачественных опухолей составил 0,56, при РЯ — 0,32 ($p < 0,001$);
- средняя (или усредненная по времени) скорость артериального кровотока в доброкачественных опухолях составила 7,8 см/с, при РЯ — 20,1 см/с ($p < 0,001$);
- средний показатель МВС в доброкачественных опухолях составил 3,2 см/с, при РЯ — 9,3 см/с ($p < 0,001$).

Заключение

Таким образом, современная сонография способна достаточно эффективно выявлять и дифференцировать локализованные варианты РЯ. При этом основная часть диагноза формируется в режиме цветового и энергетического доплеровского картирования, что необходимо учитывать в рамках первичной диагностики РЯ. Еще раз обратимся к наиболее важным признакам:

- 1) у пациенток постменопаузального возраста любое увеличение яичников > 30 мм должно стать предметом повышенного внимания и углубленного обследования;
- 2) для злокачественных опухолей яичников характерны множественные нелинейные включения;

3) отсутствие внутриопухолевого кровотока с высокой вероятностью предполагает доброкачественный процесс;

4) при цветовой доплерографии злокачественное образование яичника отличается большее количество сосудов в опухоли; преимущественно центральное расположение зон васкуляризации в образовании; наличие множественных цветовых локусов в перегородках и солидных папиллярных разрастаниях опухоли;

5) в целом для доброкачественных опухолей яичников характерны низкая скорость и высокая резистентность артериального внутриопухолевого кровотока, а для злокачественных — высокая скорость и низкая резистентность;

6) для злокачественных новообразований характерно снижение резистентности артериального кровотока от периферии к центру опухоли;

7) для злокачественных новообразований характерна более высокая максимальная скорость внутриопухолевого венозного кровотока по сравнению с доброкачественными новообразованиями.

стентность артериального внутриопухолевого кровотока, а для злокачественных — высокая скорость и низкая резистентность;

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2014. С. 15, 158. [Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. Moscow: N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 2014. Pp. 15, 158. (In Russ.)].
2. Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Опухоли яичника (клиника, диагностика, лечение). Пособие для врачей. СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2012. С. 5–31. [Urmancheeva A.F., Kutusheva G.F., Ulrich E.A. Ovarian tumors (clinical picture, diagnostics and treatment). Physician's Guide. Saint-Petersburg: N-L

- Publishing House LLC, 2012. Pp. 5–31. (In Russ.)].
3. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Димитрейд График Групп, 2007. 216 с. [Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. Reproductive organs tumors (etiology and pathogenesis). M.: Dimitrade Graphic Group, 2007. 216 p. (In Russ.)].
4. Чекалова М.А., Синицына М.Е. Особенности ранней диагностики рецидивов рака яичников ультразвуковым методом. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2007;2:40–7. [Chekalova M.A., Sinitsina M.E. Peculiarities of early diagnosis of recurrent ovarian carcinoma by ultrasound examination. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya

- diagnostika = Ultrasonic and Functional Diagnostics 2007;2:40–7. (In Russ.)].
5. Emoto M., Obama H., Horiuchi S. et al. Transvaginal color Doppler ultrasonic characterization of benign and malignant ovarian cystic teratomas and comparison with serum squamous cell carcinoma antigen. Cancer 2000;88(10):2298–304.
6. Kalmantis K., Rodolakis A., Daskalakis G., Antsaklis A. Characterization of ovarian tumors and staging ovarian cancer with 3-dimensional power Doppler angiography: correlation with pathologic findings. Int J Gynecol Cancer 2013;23(3): 469–74.
7. Kerr C. Early detections of ovarian cancer possible? Lancet Oncol 2008;9:211–4.

Исследование показателей апоптоза у больных с преинвазивным и инвазивным раком шейки матки

П.И. Ковчур¹, Е.В. Бахидзе², О.В. Курмышкина¹, Т.О. Волкова¹

¹ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»;

Россия, 185910, Петрозаводск, проспект Ленина, 33;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Павел Иванович Ковчур pkovchur@mail.ru

В статье дана оценка степени нарушения апоптотической программы у больных преинвазивным и инвазивным раком шейки матки (РШМ) с помощью определения экспрессии генов каспаз-3, -6, -8 и -9 в мононуклеарах периферической крови (МНПК) и опухолевой ткани на двух уровнях регуляции — мРНК (транскрипционный уровень) и протеолитической активности (посттрансляционный уровень). Обследованы 75 больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (ЦИН) III степени тяжести (средний возраст $32,9 \pm 7,4$ года), 45 — с IA стадией ($31,3 \pm 6,0$ года), 21 — со II стадией ($43,6 \pm 13,2$ года), 15 — с III–IV стадиями ($46,9 \pm 11,1$ года) РШМ. Были выделены 2 контрольные группы: в 1-ю вошли 30 практически здоровых доноров без патологии шейки матки и вируса папилломы человека (ВПЧ), во 2-ю — 30 больных преинвазивным и микроинвазивным РШМ. Установлено, что по мере прогрессии РШМ происходит повышение мембранной экспрессии CD95 в МНПК-фракции при ЦИН III степени и ранних стадиях РШМ более чем в 2 раза и наблюдается положительная корреляция количества CD95+-лимфоцитов со стадией РШМ ($r = 0,91$; $R^2 = 0,82$; $p < 0,01$). Обнаружено усиление активности каспазы-8 ($r = 0,92$; $R^2 = 0,86$; $p < 0,01$), каспазы-6 ($r = 0,77$; $R^2 = 0,59$; $p < 0,01$) и подавление активности каспазы-9 ($r = -0,60$; $R^2 = 0,36$; $p < 0,01$) в МНПК, указывающие на повышение чувствительности к Fas-индуцированному апоптозу. Напротив, в ткани опухоли, начиная с ЦИН III степени, формируется апоптоз-резистентный фенотип, что определено с помощью экспрессии каспазы-3 ($r = -0,72$; $R^2 = 0,52$; $p < 0,01$), каспазы-6 ($r = -0,59$; $R^2 = 0,38$; $p < 0,01$) и каспазы-9 ($r = -0,67$; $R^2 = 0,45$; $p < 0,01$) по уровню мРНК и протеолитической активности. Показано, что развитие РШМ сопровождается многосторонними нарушениями апоптотических процессов, которые реализуются в подавлении функционирования каспаз и множественной резистентности опухолевых клеток к апоптотическим стимулам. Полученные результаты дают возможность рассматривать гены каспазы как возможные перспективные биомаркеры в комплексной диагностике ЦИН и ранних форм РШМ (в сочетании с морфологическими критериями и другими молекулярными маркерами вирусного происхождения).

Ключевые слова: рак шейки матки, ранняя диагностика, экспрессия активности каспаз-3, -6, -8, -9, апоптоз-резистентный фенотип, Fas-индуцированный апоптоз

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-61-68

Analysis of apoptosis factors in patients with preinvasive and invasive cervical cancer

P.I. Kovchur¹, E.V. Bachidze², O.V. Kurmyshkina¹, T.O. Volkova¹

¹Petrozavodsk State University; 33 Lenina prospekt, Petrozavodsk, 185910, Russia;

²N.N. Petrov Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

This article assesses the disturbance degree of apoptotic program in patients with preinvasive and invasive cervical cancer by investigating the expression level of genes of caspases-3, -6, -8 and -9 in mononuclear cells of periphery blood and in tumor tissue on the two regulating levels — on mRNA level (transcriptional) and proteolytic activity (post transcriptional). 75 patients with stage III of cervical intraepithelial neoplasias (CIN) III (middle age of $32,9 \pm 7,4$), 45 patients with stage IA ($31,3 \pm 6,0$), 21 — with stage II ($43,6 \pm 13,2$), 15 — with stage III–IV ($46,9 \pm 11,1$) have been examined. The control group has been formed from 30 almost healthy donors without any cervical pathology and papilloma human virus (control 1) and 30 patients with a preinvasive and microinvasive cervical cancer (control 2). It has been found that in proportion of progress of cervix cancer, the membranous expression of CD95 increases in MPB — fraction (peripheral blood monocytes) when the a CIN and initial stages of cervix cancer, more than two times. Herewith number CD95+-lymphocytes is positively correlated with stage of cervical cancer ($r = 0,91$; $R^2 = 0,82$; $p < 0,01$). It has been found out that the activity gain of caspase-8 ($r = 0,92$; $R^2 = 0,86$; $p < 0,01$), caspase-6 ($r = 0,77$; $R^2 = 0,59$; $p < 0,01$) and reduction activity of caspase-9 ($r = -0,60$; $R^2 = 0,36$; $p < 0,01$) in mononuclear cells of peripheral blood pointed out on the sensitivity increase to Fas-induced apoptosis. Opposite, in tumor tissue, beginning from CIN stage III, apoptosis-resistant phenotype is formed, it were defined by the expression of caspase-3 ($r = -0,72$; $R^2 = 0,52$; $p < 0,01$), caspase-6 ($r = -0,59$; $R^2 = 0,38$; $p < 0,01$) and caspase-9 ($r = -0,67$; $R^2 = 0,45$; $p < 0,01$) by mRNA level and proteolytic activity. It has been shown, that the cervical cancer development is accompanied by multilateral disturbances of apoptotic processes, which are realized in decreased function of caspases and multilateral resistance of tumor cells in against signals of apoptosis. The obtained results give an opportunity to examine the genes of caspase as a probable prospective biomarkers in complex diagnostic of a CIN and early diagnosis of a cervical cancer (in combination with morphological criteria and other molecular markers of viral origin)

Key words: cervical cancer, early diagnoses, caspases-3, -6, -8, -9 expression activity, apoptosis-resistant phenotype, Fas-induced apoptosis

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является уникальной *in vivo* моделью для изучения механизмов канцерогенеза, что связано с трансформирующим действием вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого риска [1]. Его развитие сопровождается нарушением апоптоз-индуцирующих механизмов, где существенную роль играют внутриклеточные белки и ферменты, функционально связанные с кластерами дифференцировки (CD) [2, 3]. Одни из таких ферментов – клеточные каспазы (caspase – cystein aspartate specific protease) [4, 5], которые являются центральными медиаторами и эффекторами апоптоза, отвечающими за внутриклеточное распространение апоптотического сигнала и за конечную реализацию апоптотической программы [6]. Изменения уровней мРНК и активности каспаз продемонстрированы для многих типов опухолей [7], а маркеры апоптоза в лимфоцитах периферической крови были исследованы у пациентов с гепатокарциномой [8], меланомой [9], раком яичников [10], опухолями головы и шеи [11], желудка [12], немелкоклеточным раком легкого [13].

Известно, что один из путей инициации апоптоза происходит через CD95 (APO-1, Fas, TNFRSF6, APT1) при связывании его лиганда (CD95L, CD178) или агонистических антител, входящих в состав суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей [14]. При этом в результате усиленной деградации адаптерного белка FADD (Fas-associated death domain protein) нарушается сборка DISC-комплекса (death-inducing signaling complex) [6]. С доменами данного комплекса взаимодействуют некоторые клеточные прокаспазы, в частности прокаспазы-8 и -10, с последующим образованием их активных форм. На следующих этапах апоптоза каспаза-8 активирует каспазы-3, -6 и -7, что влечет за собой расщепление большого количест-

ва клеточных белков, необходимых для нормального функционирования, что неизбежно приводит клетку к гибели [4, 5]. Для того чтобы подавить запуск терминальной дифференцировки в инфицированных кератиноцитах, ВПЧ-онкогены взаимодействуют не только с p53 и Rb, а также высокоаффинно связывают различные компоненты «внешнего» и «внутреннего» путей апоптоза и стимулируют их деградацию (рис. 1).

При этом в инфицированных клетках снижается мембранная экспрессия основного рецептора клеточной смерти CD95/Fas, в результате усиленной деградации адаптерного белка FADD нарушается сборка DISC-комплекса, передающая сигналы от Fas-R, TNF и т.д. [4, 5]. Происходит также деградация каспазы-8 и эндогенных активаторов митохондриального пути апоптоза Bid, Bad и Bax (антагонистов Bcl-2) [4, 5].

Сведения об экспрессии каспаз при развитии РШМ очень скудны или имеют отношение к искусственным системам [15–17], и практически нет данных, оценивающих уровни каспаз и их активности в клетках эпителия шейки матки и в лимфоцитах периферической крови на этапах развития РШМ.

Цель исследования – оценить степень нарушения апоптотической программы с помощью определения экспрессии каспаз-3, -6, -8 и -9 в мононуклеарах периферической крови (МНПК) при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) III степени и РШМ на двух уровнях регуляции – мРНК (транскрипционный уровень) и протеолитической активности (посттрансляционный уровень).

Материалы и методы

Всего обследована 231 пациентка: 75 больных с ЦИН III степени тяжести (средний возраст $32,9 \pm 7,4$ года), в том числе 32 – с дисплазией III степени, 43 – с преинвазивным раком (карцинома *in situ*); и 81 – с плоскоклеточным РШМ, в том числе 45 – со стадией IA (средний возраст $31,3 \pm 6,0$ года), 21 – со II стадией (средний возраст $43,6 \pm 13,2$ года), 15 – с III–IV стадиями (средний возраст $46,9 \pm 11,1$ года). Были выделены 2 контрольные группы, в 1-ю вошли 30 практически здоровых доноров без патологии шейки матки и ВПЧ, во 2-ю – 30 больных с преинвазивным и микроинвазивным РШМ.

Критерием отбора больных являлись морфологически подтвержденные диагнозы ЦИН III степени и РШМ. Материал забирали в день проведения операции диатермоконизации шейки матки (аппарат «Фотек») или гистерэктомии. От каждой пациентки было получено по 2 фрагмента ткани из патологической

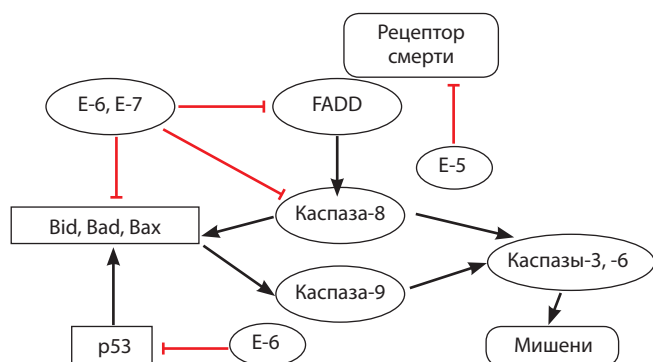


Рис. 1. Схема взаимодействия онкобелков ВПЧ и компонентов «внешнего» и «внутреннего» путей апоптоза [4, 5]

Таблица 1. Частота определения ВПЧ у больных с преинвазивным и инвазивным РШМ (абс., %)

Группы	Характеристика	ВПЧ (+)	ВПЧ (–)
1-я контрольная группа (n = 30)	Здоровые женщины без патологии шейки матки (n = 30)	8 (26,7)	22 (73,3)
Основная группа (n = 120)	ЦИН III (n = 75)	68 (90,7)*	7 (9,3)
	РШМ стадии IA1 (n = 45)	43 (95,6)*	2 (4,4)
2-я контрольная группа (n = 30)	ЦИН III + РШМ стадии IA1 (n = 30)	30 (100,0)	0

Примечание. * – $p < 0,05$ по отношению к 1-й контрольной группе.

Таблица 2. Распределение вирусной нагрузки у пациентов

Группа пациентов		Средний логарифм вирусной нагрузки (lg ДНК ВПЧ/10 ⁵ клеток), абс., %		
		повышенная, > 5 lg	значимая, > 3 lg	малозначимая, > 2 lg
1-я контрольная группа (n = 30)		0	0	8 (26,7)
Основная группа (n = 111)	ЦИН III (n = 68)	33 (48,5 %)*	28 (41,2)*	7 (10,2)
	РШМ стадии IA1 (n = 43)	23 (53,5)*	16 (37,2)*	4 (9,3)
2-я контрольная группа, ЦИН III + РШМ стадии IA (n = 30)		13 (43,3)*	14 (46,7)*	3 (10,0)

Примечание. * – $p < 0,05$ по отношению к 1-й контрольной группе.

зоны, которая определялась визуально и кольпоскопически, и по 1 фрагменту морфологически здоровой ткани шейки матки (2-я контрольная группа), находящейся за пределами патологической зоны (контралатеральное расположение от участка РШМ). Непосредственно перед операцией у пациенток производился забор венозной крови в пробирки VacuTube (5 или 10 мл), содержащие 3,8 % раствор цитрата, после чего пробирки помещались в лед.

ВПЧ-типирование и выявление вирус-специфических мРНК в исследуемых группах проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (табл. 1, 2).

Иммунофенотипирование МНПК осуществляли с помощью моноклональных антител, специфичных к дифференцировочным антигенам (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95) (Sigma, США). Полученные препараты анализировали методом флуоресцентной микроскопии (Nikon ECLIPSE TS100, Япония). Определение активности каспаз проводили спектрофлуориметрическим методом с использованием специфических субстратов, меченных 7-амино-4-трифторметилкумарином (Bio-Rad, США). Субстрат для каспазы-3 – DEVD (Asp-Glu-Val-Asp), для каспазы-6 – VEID (Val-Glu-Ile-Asp), для каспазы-8 – LETD (Leu-Glu-Thr-Asp), для каспазы-9 – LEHD (Leu-Glu-His-Asp). Относительную активность каспаз вычисляли как $\Delta S/\Delta t$, где ΔS – изменение интенсивности

флуоресценции (оптической плотности) (отн. ед.) за промежуток времени Δt (мин); полученную величину умножали на 10⁴. Уровень экспрессии мРНК генов каспаз в ткани шейки матки или МНПК определяли методом ПЦР в режиме реального времени. Нативность препаратов РНК определяли методом капиллярного электрофореза на микрочипах RNA StdSens с помощью автоматической станции Experion (Bio-Rad, США). Эффективность амплификации при текущих условиях эксперимента определяли по графику зависимости порогового цикла от концентрации матрицы. Порядок изменения уровня экспрессии изучаемого гена в образце опухолевой ткани относительно уровня его экспрессии в образце здоровой ткани от одной и той же пациентки оценивали с помощью величины $\Delta = \lg 2Ct(\text{control } 2) - Ct(\text{tumor})$. Результаты ПЦР нормализовали по массе суммарной фракции РНК. Анализ относительного уровня экспрессии мРНК генов каспаз в МНПК проводили с использованием *Gapdh* в качестве референсного гена по методу $\Delta\Delta Ct$.

Все пациентки были проинформированы об участии в исследовании и дали добровольное письменное согласие. Используемые в работе методы исследования были одобрены Комитетом по медицинской этике ПетрГУ и Минздравом Республики Карелия. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы StatGraphics Plus 2.1. Для срав-

Таблица 3. Экспрессия CD95 (FasR) в МНПК больных ЦИН III и РШМ

Группы исследования	CD95 (FasR), %	CD95 (FasR), абс. $\times 10^9$ /л	p
1-я контрольная группа (n = 30)	6,73 $\pm$ 0,92	0,137 $\pm$ 0,01	—
ЦИН III (n = 53)	17,07 $\pm$ 0,41*	0,37 $\pm$ 0,03	0,0
РШМ IA стадии (n = 26)	22,72 $\pm$ 0,51*	0,48 $\pm$ 0,04	0,0
РШМ IB стадии (n = 4)	25,25 $\pm$ 0,58*	0,48 $\pm$ 0,01	0,0
РШМ II стадии (n = 20)	24,10 $\pm$ 0,41*	0,49 $\pm$ 0,06	0,0058
РШМ III–IV стадий (n = 15)	25,87 $\pm$ 0,59*	0,51 $\pm$ 0,05	0,0081

Примечание. * — группы, в которых активность каспаз достоверно отличается от 1-й контрольной группы (различия полагали достоверными при $p < 0,05$).

нения выборок были использованы параметрические и непараметрические критерии (t-критерий Стьюдента, U-критерий Уилкоксона–Манна–Уитни). Анализ корреляций осуществлялся с помощью однофакторного дисперсионного анализа (One-way ANOVA).

Результаты и обсуждение

Нами установлено, что по мере прогрессии РШМ происходит повышение мембранной экспрессии Fas-рецептора (CD95+) в МНПК-фракции при ЦИН III и ранних стадиях РШМ более чем в 2 раза, а также выявлена положительная корреляция количества CD95+-лимфоцитов со стадией РШМ, что может свидетельствовать об индукции Fas-опосредованной гибели клеток (табл. 3).

Увеличение количества клеток, экспрессирующих на поверхности мембраны маркер CD95 ($r = 0,91$; $R^2 = 0,82$; $p < 0,01$), послужило поводом для установле-

ния связи уровня экспрессии каспаз, ассоциированных с CD95-зависимым проведением сигнала, в двух уровнях регуляции — мРНК и протеолитической активности (см. табл. 3). Были исследованы уровни протеолитической активности рецептор-регулируемой каспазы-8, эффекторных каспаз-3 и -6 и каспазы-9, инициирующей «внутренний» путь апоптоза, в МНПК больных ЦИН III, РШМ и 1-й группы контроля (табл. 4).

Для каспазы-8 отмечено достоверное увеличение протеолитической активности в МНПК ($r = 0,92$; $R^2 = 0,86$; $p < 0,01$). При ЦИН III степени в 53 % случаев уровень активности каспазы-8 не отличался от уровня 1-й контрольной группы, для остальных был достоверно повышен (см. табл. 4). При инвазивном РШМ активность каспазы-8 в 100 % случаев значительно превышает уровень 1-й контрольной группы и отмечается рост активности по мере увеличения стадии заболевания ($r = 0,92$; $R^2 = 0,86$; $p < 0,01$).

Таблица 4. Изменение относительной активности каспаз в МНПК при развитии РШМ

Группы	Каспаза-3, М $\pm$ m	Каспаза-6, М $\pm$ m	Каспаза-8, М $\pm$ m	Каспаза-9, М $\pm$ m
1-я контрольная группа (n = 30)	1,20 $\pm$ 0,01 (1,07–1,40)	1,45 $\pm$ 0,02 (1,20–1,60)	1,47 $\pm$ 0,02 (1,33–1,67)	1,49 $\pm$ 0,03 (1,20–1,73)
ЦИН III (n = 53)	2,49 $\pm$ 0,03* (1,06–3,73) $p = 0,0367$	1,43 $\pm$ 0,02 (77 %); 4,22 $\pm$ 0,10 (23 %)* (1,13–4,67) $p \rightarrow 0$	1,53 $\pm$ 0,03 (53 %); 3,34 $\pm$ 0,03 (47 %)* (1,33–3,67) $p \rightarrow 0$	1,30 $\pm$ 0,05 (0,67–3,0) $p = 0,5492$
РШМ IA1 стадии (n = 30)	2,91 $\pm$ 0,02* (1,13–4,07) $p = 0,0011$	4,13 $\pm$ 0,20* (1,13–4,93) $p = 0,0009$	3,90 $\pm$ 0,04* (3,53–4,20) $p \rightarrow 0$	1,14 $\pm$ 0,05 (73 %)*; 2,23 $\pm$ 0,05 (27 %) (0,73–2,40) $p \rightarrow 0$
РШМ II стадии (n = 21)	2,09 $\pm$ 0,03* (1,0–3,60) $p = 0,0018$	4,73 $\pm$ 0,05* (4,20–5,0) $p \rightarrow 0$	4,26 $\pm$ 0,04* (3,67–4,53) $p \rightarrow 0$	0,73 $\pm$ 0,04* (0,53–1,46) $p = 0,0028$
РШМ III–IV стадий (n = 14)	0,84 $\pm$ 0,01 (0,0–1,53) $p \rightarrow 0$	4,14 $\pm$ 0,07* (3,87–4,87) $p \rightarrow 0$	4,76 $\pm$ 0,05* (4,46–5,13) $p \rightarrow 0$	0,47 $\pm$ 0,07* (0,0–0,80) $p \rightarrow 0$

Примечание. * — группы, в которых активность каспаз достоверно отличается от 1-й контрольной группы (различия полагали достоверными при $p < 0,05$). В таблице приведены значения p , полученные при сравнении последовательных стадий РШМ.

Таблица 5. Изменение уровня экспрессии мРНК каспаз в МНПК

Группа	Каспаза-3, М ± m	Каспаза-6, М ± m	Каспаза-9, М ± m
1-я контрольная группа (n = 30)	20,3 ± 1,9 (5–36)	11,8 ± 1,2 (2–24)	81,7 ± 5,5 (39–192)
ЦИН III (n = 35)	36,1 ± 3,8* (7–103) p = 0,048	15,3 ± 2,4 (2–73) p = 0,0232	61,6 ± 5,6 (6–135)
IA стадия РШМ (n = 27)	71,1 ± 10,9* (5–256) p = 0,7506	22,6 ± 2,9* (4–55) p = 0,7581	116,6 ± 8,5 (30–476)
II стадия РШМ (n = 16)	81,3 ± 14,3* (20–208) p = 0,0371	33,2 ± 9,5* (5–156) p = 0,0004	53,5 ± 10,8 (2–156)
III–IV стадия РШМ (n = 10)	35,9 ± 6,9* (11–90)	6,4 ± 2,7* (2–30)	95,5 ± 17 (30–192)

Примечание. Относительную экспрессию определяли в соответствии с методом $\Delta\Delta Ct$, мРНК *Gardh* использовали в качестве референсной. Оценка статистической достоверности изменений экспрессии мРНК каспаз проводилась в соответствии с критерием Уилкоксона–Манна–Уитни;

* – группы, в которых активность каспаз достоверно отличается от 1-й контрольной группы ($p < 0,05$). В таблице приведены значения p , полученные при сравнении последовательных стадий РШМ.

Схожая закономерность наблюдалась для каспазы-6 – в 100 % случаев инвазивного РШМ ее активность была существенно (в 4–5 раз) повышена относительно 1-й контрольной группы ($r = 0,77$; $R^2 = 0,59$; $p < 0,01$); однако в отличие от каспазы-8 в большинстве случаев ЦИН III (77 %) активность каспазы-6 была сопоставима с уровнем 1-й контрольной группы.

Для каспазы-3 взаимосвязь между ее активностью и стадией заболевания не была линейной – при ЦИН III и РШМ стадии IA активность повышается, а при II и IV стадиях РШМ постепенно снижается до контрольных значений. При этом у 35 % пациенток с ЦИН III, 30 % – со РШМ стадии IA и 38 % – со II стадией РШМ активность каспазы-3 не отличается от уровня 1-й контрольной группы. Напротив, активность каспазы-9 при прогрессии РШМ снижается относительно 1-й контрольной группы ($r = -0,60$; $R^2 = 0,36$; $p < 0,01$). Так, в группе ЦИН III снижение активности отмечается в 40 % образцов МНПК, а при РШМ стадии IA в 26 % случаев был зарегистрирован повышенный уровень активности каспазы-9.

Таким образом, проведенный анализ протеолитической активности рецептор-регулируемой каспазы-8, эффекторных каспаз-3, -6 и -9 в МНПК (на посттрансляционном уровне) показал, что развитие РШМ связано с изменениями профиля экспрессии инициаторных и эффекторных каспаз в МНПК. Выявлено усиление экспрессии каспаз-3, -6, -8, вовлеченных во «внешний» путь апоптоза, и снижение уровня экспрессии каспазы-9 «внутреннего» пути, что указывает на целостность многоуровневой системы.

Анализ активности экспрессии каспазы-8, эффекторных каспаз-3, -6 и -9 в МНПК на транскрипцион-

ном уровне показал также (табл. 5), что изменение относительного содержания мРНК каспазы-3 при развитии РШМ повторяет изменение ее активности. Выявлено увеличение экспрессии от ЦИН III до РШМ IA–II стадий в сравнении с 1-й контрольной группой и снижение экспрессии до значений данной группы при РШМ III–IV стадий.

Таким образом, развитие РШМ связано с разнообразными изменениями профиля экспрессии инициаторных и эффекторных каспаз в МНПК больных – усилением экспрессии каспаз-3, -6, -8 и снижением уровня экспрессии каспазы-9. При этом наиболее выраженные и закономерные изменения экспрессии выявлены на уровне протеолитической активности каспаз, что позволяет предположить относительную автономию между механизмами транскрипционной и посттрансляционной регуляции их экспрессии при развитии РШМ. При этом усиление экспрессии CD95 и активности каспаз-3, -6 и -8 в МНПК больных ЦИН III и РШМ указывает на повышение чувствительности к Fas-индуцированному апоптозу, может быть одним из способов противодействия опухоли реакциям иммунитета и согласуется с данными других исследователей [15, 18].

Нами изучена экспрессия генов каспаз-3, -6 и -9 в ткани ЦИН III и РШМ. При ЦИН III регистрировали в большинстве случаев (более 50 %) уровень 2-й контрольной группы экспрессии каспаз-3, -6 и -9. Снижение относительного содержания мРНК каспаз-3 и -9 наблюдалось для трети образцов ЦИН III, каспазы-6 – для 20 % образцов. В наименьшем количестве случаев (менее 20 %) количество мРНК каспаз-3, -6 и -9 было повышено относительно образцов нормального эпителия (табл. 6).

Таблица 6. Изменение уровня экспрессии мРНК каспаз в ткани ЦИН III и РШМ относительно нормального эпителия (2-я контрольная группа)

	ЦИН III (n = 25)	РШМ IA стадии (n = 12)	РШМ II–IV стадий (n = 10)
Каспаза-3	Уровень 2-й контрольной группы – 56 % (n = 14); ↑ 16 % (n = 4); ↓ 28 % (n = 7)	Уровень 2-й контрольной группы – 33 % (n = 4); ↑ 50 % (n = 6); ↓ 17 % (n = 2)	Уровень 2-й контрольной группы – 60 % (n = 6); ↑ 40 % (n = 4)
Каспаза-6	Уровень 2-й контрольной группы – 60 % (n = 15); ↑ 20 % (n = 5); ↓ 20 % (n = 5)	Уровень 2-й контрольной группы – 25 % (n = 3); ↑ 50 % (n = 6); ↓ 25 % (n = 3)	Уровень 2-й контрольной группы – 70 % (n = 7); ↑ 30 % (n = 3)
Каспаза-9	Уровень 2-й контрольной группы – 52 % (n = 13); ↑ 16 % (n = 4); ↓ 32 % (n = 8)	Уровень 2-й контрольной группы – 42 % (n = 5); ↑ 50 % (n = 6); ↓ 8 % (n = 1)	Уровень 2-й контрольной группы – 40 % (n = 4); ↑ 60 % (n = 6)

Примечание. ↑ – увеличение экспрессии относительно 2-й контрольной группы (образца нормального эпителия, полученного от той же пациентки, что и образец ЦИН III/РШМ); ↓ – уменьшение экспрессии относительно 2-й контрольной группы.

Таблица 7. Изменение относительной активности каспаз в клетках цервикального эпителия

Группа	Каспаза-3, М ± m	Каспаза-6, М ± m	Каспаза-9, М ± m
2-я контрольная группа (n = 30)	1,13 ± 0,02 (0,93–1,20)	0,97 ± 0,02 (0,73–1,27)	1,22 ± 0,03 (0,86–1,53)
ЦИН III (n = 53)	1,16 ± 0,05 (0,53–1,80)	0,92 ± 0,03 (60 %); 2,84 ± 0,04 (40 %)* (0,60–3,20)	1,25 ± 0,06 (0,67–2,53)
РШМ IA стадии (n = 30)	0,78 ± 0,04* (0,53–1,26) p = 10 ⁻⁶	0,78 ± 0,04 (77 %); 2,11 ± 0,09 (23 %)* (0,60–2,40) p = 0,0012	0,86 ± 0,05* (0,53–1,4) p = 10 ⁻⁵
РШМ II стадии (n = 21)	0,50 ± 0,04* (0,33–1,0) p = 10 ⁻⁵	0,64 ± 0,05* (0,4–1,13) p = 0,0009	0,63 ± 0,04* (0,33–1,33) p = 0,0001
РШМ III–IV стадий (n = 14)	0,13 ± 0,03* (0,0–0,20) p = 0,0003	0,22 ± 0,05* (0,07–0,33) p = 0,0003	0,25 ± 0,05* (0,07–0,40) p = 0,0005

Примечание. Относительную активность каспаз вычисляли как $\Delta S/\Delta t$, где ΔS – изменение интенсивности флуоресценции (оптической плотности) (отн. ед.) за промежутки времени Δt (мин). Для удобства полученную величину умножали на 10⁴. Оценка статистической достоверности изменений активности каспаз проводилась в соответствии с критерием Уилкоксона–Манна–Уитни; * – группы, в которых активность каспаз достоверно отличается от 2-й контрольной группы (различия полагали достоверными при p < 0,05). В скобках приведены крайние значения в группе. В таблице приведены значения p, полученные при сравнении последовательных стадий РШМ.

При микроинвазивном РШМ экспрессия мРНК исследуемых каспаз была повышена в 50 % случаев, в остальных вариантах наблюдался уровень 2-й контрольной группы или уменьшение разной степени выраженности. При инвазивном РШМ (II–IV стадии) для каспаз-3, -6 и -9 был зафиксирован уровень 2-й контрольной группы или повышенный уровень экспрессии. При этом у значительной части пациентов с ЦИН III уровни мРНК каспаз-3, -6 и -9 не отличались от 2-й контрольной группы, а в образ-

цах инвазивного рака уровни были увеличены от 2 до 30 раз.

Напротив, при исследовании протеолитической активности каспаз в клетках цервикального эпителия при развитии РШМ получено подавление активности эффекторных каспаз-3, -6 и инициаторной каспазы-9 (табл. 7).

Так, в группе ЦИН III в 40 % случаев наблюдалось увеличение активности каспазы-6 по сравнению с уровнем 2-й контрольной группы, увеличение актив-

ности каспазы-9 было зафиксировано в единичных случаях (14 %). В остальных образцах ЦИН III было зафиксировано уменьшение активности или соответствие уровню 2-й контрольной группы. При этом активность каспазы-3 в большинстве случаев ЦИН III значительно отличалась от 2-й контрольной группы как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. При РШМ IA стадии наблюдается достоверное снижение активности всех исследуемых каспаз, сохраняющееся при дальнейшей прогрессии РШМ. Однако в 23 % образцов РШМ IA стадии активность каспазы-6 оставалась значительно повышенной. Таким образом, при прогрессии инвазивного РШМ наблюдается постепенное подавление активности эффекторных каспаз-3, -6 и инциаторной каспазы-9, в то время как на этапе преинвазивного РШМ активность каспаз-3 и -6 может быть значительно повышена относительно нормального эпителия. Активность каспаз-3 и -9 достоверно коррелировала со стадией заболевания при ЦИН III и РШМ IA–IV стадий ($r = -0,72$; $R^2 = 0,52$; $p < 0,01$ для каспазы-3; $r = -0,67$; $R^2 = 0,45$; $p < 0,01$ для каспазы-9 при анализе линейной регрессии).

Нами показано, что при развитии РШМ изменения относительного содержания мРНК каспаз-3, -6 и -9 не соответствуют их протеолитической активности при инвазивном РШМ, т. е. на фоне контрольного или повышенного уровня мРНК каспаз регистрируется подавление их каталитической активности. В то же время в отношении ЦИН III данные по уровню мРНК и активности сопоставимы друг с другом. Следовательно, имеется разделение функциональных активностей каспаз в МНПК и опухолевой ткани при ЦИН III и на ранних стадиях РШМ. При этом, если на опухолевую клетку РШМ действует сигнал, активирующий транскрипцию каспазных генов, он эффективно гасится на посттранскрипционных уровнях за счет механизмов, требующих дальнейшего исследования.

Заключение

Рост и развитие РШМ сопровождаются многосторонними нарушениями апоптотических процессов, которые реализуются в подавлении функционирования каспаз и множественной резистентности опухоле-

вых клеток к апоптотическим стимулам. Результаты исследования показали, что ингибирование активности каспаз наблюдается в большинстве образцов IA стадии РШМ, и отражают становление агрессивного фенотипа клеток, что согласуется с данными некоторых исследований [17–20]. При этом усиление экспрессии CD95 и активности каспаз-3, -6 и -8 в МНПК больных ЦИН III и РШМ указывает на повышение чувствительности к Fas-индуцированному апоптозу, что может быть одним из способов противодействия опухоли реакциям иммунитета [15, 21–23].

Напротив, в ткани шейки матки формируется апоптоз-резистентный фенотип, начиная с ЦИН III, что определено с помощью экспрессии каспаз-3, -6 и -9 на уровне мРНК и протеолитической активности. Результаты исследования активности каспаз в образцах ЦИН III показали высокую степень гетерогенности группы по изучаемому параметру. Так, в 20–50 % случаев ЦИН III зарегистрировано достоверное повышение активности эффекторных каспаз-3 и -6 относительно нормального эпителия. Следовательно, преинвазивный рак представляет собой пограничное состояние, когда механизмы клеточного «суицида» еще не нарушены и, будучи активированы ускоренной пролиферацией, они в состоянии противостоять трансформирующим сигналам [24]. При этом на этапе малигнизации баланс с равной вероятностью может сместиться как в сторону пролиферации, так и апоптоза, в зависимости от сложившегося молекулярного контекста [16].

Результаты исследования позволяют предположить относительную автономию между механизмами транскрипционной и посттрансляционной регуляции экспрессии каспаз при развитии РШМ, что согласуется с данными других исследований [15], а также дает возможность дифференцировать ранние этапы развития РШМ (преинвазивный и микроинвазивный рак). Поэтому полученные данные могут быть использованы для рассмотрения генов каспаз в качестве возможных перспективных биомаркеров в комплексной диагностике ЦИН и ранних форм РШМ (в сочетании с морфологическими критериями и другими молекулярными маркерами вирусного происхождения).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахидзе Е.В., Лавринович О.Е., Чепик О.Ф., Киселев О.И. Роль вируса папилломы человека в лимфогенном метастазировании плоскоклеточного рака шейки матки. Вопросы онкологии 2011;57(3):318–21. [Bakhidze E.V., Lavrinovich O.E., Chepik O.F., Kiselev O.I. The role of human papilloma virus in lymphatic cancer spread of squamous cell

- cancer of the cervix uteri. Voprosy onkologii = Issues in Oncology 2011;57(3):318–21. (In Russ.)].
2. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Славина Е.Г. и др. Фенотип иммунокомпетентных клеток и его значение в противоопухолевом иммунном ответе. Вестник РАМН 2011;12:20–5. [Kadagidze Z.G., Chertkova A.I.,

- Slavina E.G. et al. Phenotype of immunocompetent cells and its importance in anti-tumor immune response. Vestnik RAMN = Bulletin of Russian Academy of Medical Sciences 2011;12:20–5. (In Russ.)].
3. Jayashree R.S., Sreenivas A., Tessa M., Krishna S. Cell intrinsic and extrinsic factors

- in cervical carcinogenesis. *Indian J Med Res* 2009;130(3):286–95.
4. Du J., Chen G.G., Vlantis A.C. et al. Resistance to apoptosis of HPV 16-infected laryngeal cancer cells is associated with decreased Bak and increased Bcl-2 expression. *Cancer Lett* 2004;205(1):81–8.
 5. Tungteakkhun S.S., Filippova M., Fodor N., Duerksen-Hughes P.J. The full-length isoform of human papillomavirus 16 E6 and its splice variant E6* bind to different sites on the procaspase 8 death effector domain. *J Virol* 2010;84(3):1453–63.
 6. Krammer P.H., Arnold R., Lavrik I.N. Life and death in peripheral T cells. *Nat Rev Immunol* 2007;7(7):532–42.
 7. Olsson M., Zhivotovsky B. Caspases and cancer. *Cell Death Differ* 2011;18(9):1441–9.
 8. Yuen M.F., Hughes R.D., Heneghan M.A. et al. Expression of Fas antigen (CD95) in peripheral blood lymphocytes and in liver-infiltrating, cytotoxic lymphocytes in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001;92(8):2136–41.
 9. Dworacki G., Meidenbauer N., Kuss I. et al. Decreased zeta chain expression and apoptosis in CD3+ peripheral blood T lymphocytes of patients with melanoma. *Clin Cancer Res* 2001;7(3 Suppl):947s–57s.
 10. Ma Y.X., Ye F., Chen H.Z. et al. Study of apoptosis and Fas expression of peritoneal fluid and peripheral blood T lymphocytes in patients with epithelial ovarian cancer and their relationship with CA125. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007;87(11):734–9.
 11. Hoffmann T.K., Dworacki G., Tsukihito T. et al. Spontaneous apoptosis of circulating T lymphocytes in patients with head and neck cancer and its clinical importance. *Clin Cancer Res* 2002;8(8):2553–62.
 12. Yoshikawa T., Saito H., Osaki T. et al. Elevated Fas expression is related to increased apoptosis of circulating CD8+ T cell in patients with gastric cancer. *J Surg Res* 2008;148(2):143–51.
 13. Hoser G., Wasilewska D., Domagala-Kulawik J. Expression of Fas receptor on peripheral blood lymphocytes from patients with non-small cell lung cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2004;42(4):249–52.
 14. Reesink-Peters N., Hougardy B.M., van den Heuvel F.A. et al. Death receptors and ligands in cervical carcinogenesis: an immunohistochemical study. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):705–13.
 15. Aréchaga-Ocampo E., Pereira-Suárez A.L., del Moral-Hernández O. et al. HPV+ cervical carcinomas and cell lines display altered expression of caspases. *Gynecol Oncol* 2008;108(1):10–8.
 16. Ekonomopoulou M.T., Babas E., Mioglou-Kalouptsi E. et al. Changes in activities of caspase-8 and caspase-9 in human cervical malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(3):435–8.
 17. Wang W., Fang Y., Sima N. et al. Triggering of death receptor apoptotic signaling by human papillomavirus 16 E2 protein in cervical cancer cell lines is mediated by interaction with c-FLIP. *Apoptosis* 2011;16(1):55–66.
 18. Jäger R., Zwacka R.M. The enigmatic roles of caspases in tumor development. *Cancers* 2010;2(4):1952–79.
 19. Ibrahim R., Frederickson H., Parr A. et al. Expression of FasL in squamous cell carcinomas of the cervix and cervical intraepithelial neoplasia and its role in tumor escape mechanism. *Cancer* 2006;106(5):1065–77.
 20. Patel S., Chiplunkar S. Host immune responses to cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21(1):54–9.
 21. de Wilde J., De-Castro Arce J., Snijders P.J. et al. Alterations in AP-1 and AP-1 regulatory genes during HPV-induced carcinogenesis. *Cell Oncol* 2008;30(1):77–87.
 22. Jacobs J.F., Idema A.J., Bol K.F. et al. Prognostic significance and mechanism of Treg infiltration in human brain tumors. *J Neuroimmunol* 2010;225(1–2):195–9.
 23. Würstle M.L., Laussmann M.A., Rehm M. The caspase-8 dimerization/dissociation balance is a highly potent regulator of caspase-8, -3, -6 signaling. *J Biol Chem* 2010;285(43):33209–18.
 24. Zhou J.H., Chen H.Z., Ye F. et al. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal cervix, cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous cancer. *Oncol Rep* 2006;16(2):307–11.

Скрининг рака яичников: реальность и перспективы. Обзор литературы

Е.В. Герфанова, Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, О.И. Алешикова, С.В. Ивашина

ФГБУ РНЦРР Минздрава России;

Россия, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Евгения Викторовна Герфанова evgeniyagerf@gmail.com

В обзорной статье представлены данные о современных методах скрининга и ранней диагностики первичного рака яичников (РЯ). Данный вопрос остается актуальным в связи с сохраняющейся тенденцией к росту показателей заболеваемости наряду с незначительным снижением смертности и 5-летней выживаемости, а также в связи с отсутствием четкой формулировки концепции патогенеза. Обсуждаются диагностическое значение опухолевых маркеров, их потенциал, преимущества и недостатки, в связи с которыми становится очевидной необходимость в их комбинации с лучевыми методами визуализации, в частности с трансвагинальной сонографией, как наиболее доступным, безопасным и многократно воспроизводимым методом, позволяющим наиболее точно определить характер процесса, его нозологическую принадлежность, а также провести необходимый динамический мониторинг в течение короткого времени. Более совершенные методы визуализации, такие как компьютерная или магнитно-резонансная томография, оказались слишком дорогими для широкого применения с учетом их ограниченной чувствительности и специфичности. Попытка рассмотреть производительность маркерного скрининга на основе СА-125 в группах, разделенных по патогенетическим и клиническим вариантам развития РЯ, также оказалась малоэффективной. В настоящее время ни один из представленных алгоритмов не может соответствовать критериям экономической эффективности даже в самых развитых странах. Ввиду вышесказанного рассматриваются возможные варианты повышения их производительности путем разработки надежных мультимаркерных панелей, использования ультразвукового цветового энергетического доплеровского картирования и т. д. Кроме того, обсуждаются целесообразность и перспективы применения соноэластометрии, масс-спектрометрии, IVDMIA-тестов, OVA dx-теста в рамках скрининговых программ. Приводятся данные последних исследований, посвященных непосредственному сравнению диагностических тестов. Отмечается важная роль генетического консультирования для лиц с высоким риском развития онкологического процесса. В случае выявления мутации генов BRCA1, BRCA2 в некоторых странах рекомендуется широкий спектр профилактических мероприятий: от регулярных «прицельных» профилактических осмотров до проведения профилактических овариоэктомий и мастэктомий. Увеличение выживаемости больных РЯ является главной целью всех научных изысканий.

Ключевые слова: рак яичников, новая концепция патогенеза, опухолевые маркеры, методы лучевой диагностики, соноэластометрия, генетическое консультирование, мультимаркерные диагностические тесты, трансвагинальная ультразвуковая сонография, ROMA, OVA1, OVA dx-тест

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-69-75

Screening for ovarian cancer: reality and prospects. Review of the literature

E. V. Gerfanova, L. A. Ashrafyan, I. B. Antonova, O. I. Aleshikova, S. V. Ivashina

Russian Roentgenology and Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia

A review article presents the modern methods of screening and early diagnosis of primary ovarian cancer (OC). This issue is still relevant in view of the continuing upward trend in incidence rate ratios along with a slight decrease in mortality and 5-year survival rate, as well as the lack of clear definition of the concept of pathogenesis. The diagnostic value of tumor markers and their potential, advantages and disadvantages are discussed. In light of this the need becomes evident for combination of tumor markers with radiological method of imaging, such as transvaginal sonography as the most affordable, safe and multi-reproducible method enabling to most accurately determine the nature of the process, its nosology belonging, as well as to carry out the required dynamic monitoring within a short time. More advanced imaging techniques such as computer tomography or magnetic resonance imaging proved too expensive for widespread use in view of their limited sensitivity and specificity. Attempt to assess the performance of marker screening on the base of CA-125 in groups, divided by clinical and pathogenic way of OC development also proved to be ineffective. Currently, none of the presented algorithms can meet the criteria of economic efficiency, even in the most developed countries. In view of the above, possible options to enhance their performance by developing reliable multimarker panels, the use of ultrasound color power doppler mapping, and others are considered. In addition, the feasibility and application prospects of ultrasound elastometry, mass-spectrometry, IVDMIA tests, OVA dx-test as part of screening programs are discussed. The data of recent studies on the direct comparison of diagnostic tests is given. The importance of genetic counseling for persons at high risk of cancer development process is noted. In case of mutation detection in the BRCA1, BRCA2 genes, in some countries a wide range of preventive activities is recommended: from regular «targeted» preventive examinations to the prophylactic oophorectomy and mastectomy. Increased survival rate of patients with OC is the main aim of all scientific research.

Key words: ovarian cancer, a new concept of pathogenesis, tumor markers, radiological techniques, ultrasound elastometry, genetic counseling, multimarker diagnostic tests, ultrasound transvaginal sonography, ROMA, OVA1, OVA dx-test

Несмотря на затраченные усилия самых прогрессивных научных умов своего времени, рак яичников (РЯ) по-прежнему остается сложнейшей задачей для онкологов всего мира. Для ее решения необходимо ответить на ряд вопросов, касающихся в первую очередь вариантов, возможности и целесообразности организации скрининга среди населения, эффективности проводимой терапии и тщательного мониторинга рецидивов заболевания.

За последнее десятилетие практически во всех странах отмечается тенденция к росту показателей заболеваемости наряду с незначительным снижением смертности и 5-летней выживаемости, что, несомненно, определено неблагоприятным направлением демографических процессов, обусловленных старением населения [1–5]. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC), при сохраняющейся тенденции к 2030 г. заболеваемость и смертность в России в абсолютных числах составят 13898 и 8624 случая соответственно [3]. Сегодня имеется то необходимое временное окно, ряд инструментов и методов для потенциального воздействия на снижение этих показателей.

Ссылаясь на один из тезисов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), являющихся постулатами онкологии, ранняя диагностика рака спасает жизнь, надо отдать ему должное и в отношении РЯ. Стохастическая модель, разработанная на основе ежегодного скрининга, показала, что изменение постановки диагноза заболевания с поздней (III стадия) на раннюю (I стадия) стадию даст увеличение продолжительности жизни до 3,4 года для каждого пациента [6], а показатель 5-летней выживаемости при адекватном лечении составит более 90 % против 15–20 % при III стадии [6, 7]. Поэтому скрининговые методики, нацеленные на выявление РЯ на ранних стадиях, имеют столь большое значение.

До сих пор не существует общепринятого золотого стандарта неинвазивной ранней диагностики, позволяющего идентифицировать злокачественные новообразования яичников на этапе пограничных опухолей и ранних стадий малигнизации. Это связано с рядом причин, в основе которых лежит отсутствие четко обоснованного представления об этиологии и патогенезе РЯ. Учитывая эти пробелы в научных знаниях, ряд требований к эффективному скринингу (ВОЗ) выполняется с поправками и условностями: так, скрининг должен сосредоточиться на раннем обнаружении инвазивного рака (ввиду отсутствия достаточных знаний

о предшествующем поражении (предраке)); необходимо учесть возможный кратчайший временной интервал перехода от I к III стадии (не известно, есть ли эволюционное развитие от ранней к поздней стадии или же заболевание изначально возникает как диффузный процесс в брюшной полости); и наконец, идентифицировать и использовать метод диагностики, позволяющий определить раковую опухоль на столь ранней стадии, чтобы изменить прогноз для пациента (с чувствительностью не менее 75 % и специфичностью более 99,6 % до достижения положительной прогностической ценности 10 %, обозначающей на каждые 10 операций один случай обнаружения рака) [8–11].

Существующие методы диагностики РЯ, утвержденные Обществом онкологов-гинекологов (Society of Gynecologic Oncology – SGO) и Американской коллегией акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG), включают клинический осмотр с подробным сбором анамнеза и оценкой симптомов, лучевые методы визуализации (трансвагинальный ультразвук, ультразвуковую доплерографию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ)), генетическое консультирование женщин с высоким риском развития заболевания и определение биомаркеров различными методами, основанными как на определении экспрессии белков, так и на определении изменений генов [9, 12–15].

В настоящее время общепризнанным мировым протоколом для скрининга РЯ является комбинация онкомаркера СА-125 и трансвагинального ультразвука в случае его повышения [16, 17].

Повышенный уровень СА-125 наиболее часто связан с серозными опухолями, которые являются наиболее агрессивным гистологическим типом рака [9, 18]. Диагностическая чувствительность СА-125 для РЯ серозного типа варьирует от 42 % (I–II стадии) до практически 100 % (IV стадия) [19]. Продолжающееся более 30 лет (с момента открытия) исследование СА-125 выявило ряд ограничений для его применения. Несмотря на то, что СА-125 часто повышен при распространенных стадиях РЯ, онкомаркер повышается менее чем в 50 % случаев при I стадии заболевания и часто остается в норме при муцинозных (32 %), эндометриоидных (30–60 %) и светлоклеточных (40 %) аденокарциномах [20, 21]. Кроме того, ряд других доброкачественных и злокачественных заболеваний, I триместр беременности, менструация, раса/этниче-

ская принадлежность, возраст, гистерэктомия, курение и ожирение могут приводить к повышенным значениям СА-125 [20, 22–24]. Поэтому определение концентрации СА-125 целесообразнее проводить среди женщин в менопаузе, а также в репродуктивном возрасте у лиц с высоким риском развития РЯ (мутация генов *BRCA1*, *BRCA2*, женщины, подвергшиеся гиперстимуляции яичников, нерожавшие женщины) [9, 15, 20].

Существуют методики определения СА-125 в динамике: алгоритмы ROC (Risk Ovarian Cancer) и PEB (Parametric Empirical Bayes). Так, ROC-алгоритм основан на определении индивидуального исходного базового уровня онкомаркера и в случае его повышения в геометрической прогрессии позволяет с высокой вероятностью идентифицировать заболевание на доклиническом этапе или ранней стадии, чувствительность метода составила 86 % (при стандартном однократном измерении СА-125 – 62 %), специфичность – 98 %. Этот алгоритм имеет достаточно высокую прогностическую ценность – 19 % и продолжает исследоваться в когортах пациенток с различными параметрами [25]. PEB-алгоритм, основанный на теореме Байеса, использует для вычисления индивидуального риска все предшествующие скрининговые измерения биомаркера, присваивая субъекту его нижнее пороговое значение и используя эти данные для обнаружения патологического повышения. Результаты PEB- и ROC-алгоритмов превосходят показатели чувствительности и специфичности СА-125 при однократном измерении.

Попытка рассмотреть производительность маркерного скрининга на основе СА-125 в группах женщин, разделенных по патогенетическим и клиническим вариантам развития РЯ (с локализованными и диссеминированными (системными) формами), показала его малоэффективность и несоответствие критериям, разработанным для скрининга, не изменив исходную точку зрения. Так, в группе с локальными формами для стадии IA чувствительность составила 58,3 %, а в группе с системным вариантом развития – 94,8 %, однако следует уточнить, что столь высокая информативность соответствовала III стадии заболевания, что никак не соответствует пониманию скринингового теста [26].

Учитывая вышесказанное, становится очевидной необходимость комбинации скрининга с лучевым методом визуализации, в частности с трансвагинальной сонографией, как наиболее доступным, широко распространенным, безопасным и многократно воспроизводимым методом, позволяющим наиболее точно определить характер процесса, его нозологическую принадлежность, а также провести необходимый динамический мониторинг в течение короткого времени, что имеет большое значение при выборе последу-

ющей рациональной тактики ведения больных [26–28].

Для того чтобы провести количественную оценку риска малигнизации на основе ультразвукового исследования уровня СА-125 и менопаузального статуса, I. Jacobs et al. разработали алгоритм RMI (Risk of Malignancy Index – индекс риска малигнизации) [29]. Он представляет собой множество между цифровыми значениями онкомаркера и вышеуказанных показателей, выраженных в условных баллах. Индекс более 190 позволяет диагностировать РЯ с чувствительностью метода 85,4 %, специфичностью 98 % [30]. Тем не менее RMI скорее служит для констатации необходимости хирургического лечения, чем для проведения дифференциальной диагностики между доброкачественным образованием и РЯ, и разделения пациенток на группы с низким и высоким риском малигнизации [31].

Опираясь на заключительные данные крупнейших рандомизированных исследований: PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovary), проведенного в США (завершено в 2006 г., данные будут анализироваться до 2015 г.) с участием 78 216 женщин в возрасте от 55 до 74 лет, и UKCTOCS (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening), проведенного в Великобритании, с участием 202 638 женщин в постменопаузе (завершено в 2011 г., данные будут аккумулироваться до 2018 г.), целью которых было определить, улучшает ли скрининг РЯ выживаемость, можно сделать вывод об острой необходимости в разработке биомаркеров, способных дополнить СА-125 для достижения необходимого уровня диагностики, ибо доля первичного инвазивного РЯ и рака маточных труб, диагностированных на I и II стадиях заболевания в исследовании UKCTOCS, составила 48 % по сравнению с показателем контрольной группы больных – 26 % [32] и с 22 % при скрининге PLCO [33]. Кроме того, команда проекта PLCO пришла к более удручающим выводам о том, что скрининговый подход, включающий СА-125 и трансвагинальный ультразвук, не уменьшает специфическую смертность по сравнению с контрольной группой, а приводит к увеличению инвазивных медицинских вмешательств и связанных с ними осложнений [34]. Очевидная разница в диагностическом соотношении заболевания на ранних стадиях между исследованиями PLCO и UKCTOCS, возможно, объясняется тем, что в каждом сомнительном случае в исследовании PLCO наблюдение продолжали лечащие врачи, а в исследовании UKCTOCS большинство сомнительных случаев было проконсультировано у онкогинекологов [35].

Таким образом, данный скрининг не считается эффективным и не может удовлетворять экономическим критериям профилактических мероприятий даже в самых развитых странах [36]. В результате в настоящее

время этот скрининг не рекомендуется в общей популяции женщин [8, 19, 37–39].

Трансвагинальный ультразвук оказался полезным в качестве диагностического инструмента второго этапа, однако его применение в качестве первой линии скрининга остается под вопросом, так как в этом случае он продемонстрировал низкий показатель прогностической ценности (3–5 %) и клинически недостаточный уровень чувствительности (75 %) [40].

Достигнуть увеличения чувствительности ультразвукового метода в рамках первичной диагностики РЯ возможно при использовании цветового энергетического доплеровского картирования, оценивающего качественные и количественные характеристики кровеносных сосудов яичникового новообразования и идентифицирующего специфические критерии начального опухолевого процесса [6, 26]. Кроме того, накопление опыта по применению эластометрии в гинекологии для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей яичников позволит более четко определить вероятную перспективу внедрения указанной ультразвуковой методики для массовых клинических исследований [41]. Принимая во внимание невозможность выполнения эластометрии, приблизительно в 30 % случаев у пациенток со злокачественными образованиями яичников целесообразно использовать данный способ не избирательно, а в качестве дополнительной методики на заключительном этапе комплексного ультразвукового исследования с обязательным учетом данных В-режима, доплерографии, 3D-ангиографии [41].

Более совершенные методы визуализации, такие как КТ или МРТ, оказались слишком дорогими для широкого применения с учетом их ограниченных чувствительности и специфичности. ПЭТ/КТ оказалась полезной при оценке новообразований малого таза [42] (чувствительность/специфичность — 100 %/92,5 %; $n = 97$) и для мониторинга при рецидивах РЯ (чувствительность/специфичность — 87,5 %/89,7 %; $n = 56$) [28], однако высокая стоимость этого метода также ограничивает его рутинное использование [9].

Таким образом, в настоящий момент весь спектр исследований отчетливо демонстрирует, что ни один из методов и идентифицированных биомаркеров в индивидуальном порядке, включая СА-125, не может обеспечить достаточную чувствительность и высокую специфичность для диагностики раннего РЯ, включая масс-спектрометрию.

Масс-спектрометрический профиль при РЯ в настоящее время не рассматривается в качестве скринингового теста (специфичность 73 %), но может быть использован в качестве дополнительного диагностического теста (например, при неясном генезе асцита) [26].

Поэтому основная часть научных усилий в настоящее время сосредоточена на разработке надежных мультимаркерных алгоритмов, объединяющих информативные биомаркеры, дополняющие СА-125 [9, 43].

Специально для тестов такого типа Управлением контроля качества продуктов и лекарственных средств США (FDA) был создан групповой классификатор IVDMA (*in vitro* Diagnostic Multivariate Index Assays) [43]. Одним из первых, одобренных в сентябре 2009 г. IVDMA-тестов, основанных на одновременном анализе нескольких белков, стал тест под торговой маркой OVA1, разработанный Vermillion [9, 43, 44].

В тесте используется комбинация из 5 биомаркеров (СА-125, преальбумин, который также известен как транстретин, аполипопротеин А-1, β 2-микроглобулин, трансферрин), идентифицированных из сыворотки крови методом SELDI и измеряемых путем иммунохимии. Тест в настоящее время утвержден для использования только в качестве дополнения к клиническому осмотру и методам лучевой диагностики у женщин старше 18 лет, уже подготовленных к оперативному лечению, а оценка риска производится по шкале от 0 до 10 [45]. Для женщин в пременопаузальном возрасте уровень пороговой отсечки с высокой вероятностью злокачественного новообразования составляет 5,0; а для женщин в постменопаузе — 4,4.

В ряде исследований [46, 47] эффективность теста оценивалась как при индивидуальном применении, так и в совокупности с клиническим осмотром, а также в сравнении с онкомаркером СА-125 в тех же вариациях.

Результаты оказались неоднозначными. Так, в ACOG, заменив СА-125 на мультимаркерную панель OVA1, при обследовании пациентов получили следующие показатели: чувствительность/специфичность — 94 %/35 %; когда тест включили в профилактический осмотр, чувствительность и специфичность составили 96 % и 35 % соответственно. При сравнении теста OVA1 непосредственно с СА-125 наблюдалось уменьшение уровня специфичности и положительной прогностической ценности [46, 47]. Похожие и не столь радужные результаты были получены исследователями с использованием образцов сывороток крови, полученных в результате крупномасштабного исследования PLCO, что указывает на его возможное ограничение в применении [48].

Данные исследований, посвященных непосредственному сравнению OVA1 и еще одной IVDMA-панели — ROMA, одобренной FDA уже в 2011 г., еще не представлены научной общественности, хотя некоторые имеющиеся клинические результаты позволяют предположить преимущество ROMA, которое может быть связано с включением маркера HE-4, показавшего обнадеживающие результаты при индивидуальном применении.

ROMA основан на комбинации хорошо известного онкомаркера СА-125 и HE-4, являющегося секреторным гликопротеином, который имеет большой потенциал в качестве диагностического биомаркера РЯ, он был одобрен FDA в индивидуальном порядке еще в 2008 г. для послеоперационного мониторинга рецидивирования или прогрессирования заболевания у пациентов с эпителиальным РЯ [49].

Было показано, что HE-4 секретируется в кровь и его повышенные уровни обнаруживаются у 67 % больных РЯ и у значительного числа пациенток с раком эндометрия, тогда как у здоровых лиц и женщин с доброкачественными опухолями лишь в 4 % [50]. Также не было отмечено повышения уровней HE-4 при эндометриозе и поликистозе яичников [35, 51]. Уровни HE-4 были повышены более чем в 50 % случаев РЯ, не экспрессирующего СА-125 [9, 50]. Сверхэкспрессия HE-4 наблюдалась в большинстве образцов серозного и эндометриоидного РЯ, в половине случаев светлоклеточного РЯ и практически не обнаруживалась при муцинозном РЯ [50]. При дальнейшем изучении установлено, что уровень HE-4 имеет наибольшую чувствительность на ранних стадиях РЯ [43, 50].

Диагностический потенциал комбинации СА-125/HE-4 с учетом менопаузального статуса женщины впервые был признан R.G. Moor et al., а также предложена модель подсчета степени вероятности РЯ. По данным ряда научных работ, ROMA показал себя особенно хорошо у подгруппы пременопаузальных пациенток, достигнув чувствительности 100 % и специфичности 74 %, общая же чувствительность составила 93,8 %, специфичность осталась на том же уровне — 74 %.

Однако последние оценки ROMA и HE-4 дали неоднозначные результаты. Группы исследователей сделали выводы как о превосходстве диагностических возможностей в случае комбинации маркеров [52, 53], так и о том, что добавление HE-4 или использование ROMA не улучшают скрининг на основе СА-125 [54]. Такие диаметрально противоположные выводы можно объяснить различиями в исследуемых группах (соотношением муцинозных, пограничных метастатических опухолей и т. д.), что еще раз подчеркивает необходимость дальнейшего поиска биомаркеров, которые помогут сделать скрининговый тест более надежным.

Новейшим передовым скрининговым тестом обещает стать OVA dx-тест (ovarian cancer diagnostic test), разработанный компаниями Arrayit Corporation и Avant Diagnostics. Он основан на применении микрочипов, которые позволяют измерять активизацию иммунной системы организма в ответ на развитие опухолевых изменений в клетках яичников, позволяя анализировать около 100 протеомных биомаркеров. Для разработанного анализа возможно использование как обычной сыворотки крови, так и нескольких капель крови, нанесенных на поверхность специальной карты и вы-

сушенных в течение 10 мин при комнатной температуре. Такие карты можно отправлять по почте в специальную лабораторию, где с помощью метода линейной хроматографии возможно отделить биомаркеры в образцах пациентов от эритроцитов менее чем за 1 мин. Микрочипы промывают, сканируют, выводя цифровые данные для каждого образца сыворотки крови, далее они анализируются в специализированной компьютерной программе, которая в итоге генерирует результат. Производители заявляют о проведенных исследованиях, подтверждающих высокую чувствительность (не менее 79,7 %) и специфичность (100 %) для всех типов и стадий РЯ. Для стадии IA чувствительность должна составить около 80 %. После утверждения FDA скрининговый тест будет предлагаться в качестве скрининга как в общей популяции, так и женщинам с высоким риском развития РЯ [55].

Касаясь современных методов скрининга, необходимо упомянуть генетический анализ для женщин с высоким наследственным риском развития РЯ. Герминальные мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* обуславливают предрасположенность к раку молочной железы и РЯ практически в 80–90 % случаев. Кроме того, определена группа мутаций гена-супрессора *p53*, которому отводится важная роль в регуляции клеточного апоптоза. Мутация гена *p53* регистрируется практически во всех видах опухолей. Также распространенной наследственной формой рака является так называемый синдром Lynch II (сочетание РЯ с коллатеральным раком): ряд мутаций генов, которые в норме исправляют поломки ДНК, — *hMLH1* и *hMLH2*. Вместе с тем канцерогенез является результатом взаимодействия генов, в котором онкогенам и генам-супрессорам отводится главная роль [30]. В случае выявления мутации вышеуказанных генов в ряде стран рекомендуется широкий спектр профилактических мероприятий от регулярных «прицельных» профилактических осмотров до проведения профилактических овариоэктомии и мастэктомии.

Заключение

Учитывая множество представленных сегодня материалов и методов для скрининга и ранней диагностики РЯ, создается ложное представление о достижении значимого результата. Тем не менее такое многообразие скорее говорит об обратном — отсутствии в настоящий момент эффективного и экономически оправданного скрининга, позволяющего достичь главного — снижения смертности. Перспективными представляются исследования в области разработки мультибиомаркерных панелей, молекулярно-генетической диагностики, кроме того, вполне возможно, что четкая единая концепция этиопатогенеза заболевания, позволяющая сложить в одну картину все имеющиеся факты, позволит найти относительно простой и недорогостоящий метод, являющийся, на первый взгляд, очевидным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. С. 12, 16, 19, 136, 143. [Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Caprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. Pp. 12, 16, 19, 136, 143. (In Russ.).]
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2014. С. 15, 158. [Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignancies in Russia and the CIS countries in 2012. Moscow: N.N. Blokhin RCRC, 2014. Pp. 15, 158. (In Russ.).]
3. <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
4. Bray F., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013;132(5):1133–45.
5. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359–86.
6. Baker T.R., Piver M.S. Etiology, biology, and epidemiology of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol* 1994;10(4):242–8.
7. Holschneider C.H., Berek J.S. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19(1):3–10.
8. Сухих Г.Т., Солодкий В.А., Ашрафян Л.А., Рожкова Н.И. Скрининг и ранняя диагностика гинекологического рака. М.: Молодая гвардия, 2011. С. 119–32. [Sukhikh G.T., Solodsky V.A., Ashrafyan L.A., Rozhkova N.I. Screening and early diagnosis of gynecologic cancer. Moscow: Molodaya Gvardiya, 2011. Pp. 119–32. (In Russ.).]
9. Advances in diagnosis and management of ovarian cancer. S.A. Farghaly (ed.). N.Y., 2014. Pp. 33–58.
10. Ашрафян Л.А. Спорадический рак яичников: вероятная модель патогенеза. Журнал акушерства и женских болезней 2012;61(4):3–11. [Ashrafyan L.A. Sporadic ovarian cancer: the probable model of pathogenesis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* = *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2012;61(4):3–11. (In Russ.).]
11. Жордания К.И., Паяниди А.Г., Калиничева Е.В. Два пути развития серозного рака яичников. Онкогинекология 2014;3:42–8. [Zhordania K.I., Payanidi A.G., Kalinicheva E.V. Two ways of development of serous ovarian cancer. *Onkoginekologiya* = *Oncogynecology* 2014;3:42–8. (In Russ.).]
12. Kinkel K., Hricak H., Lu Y. et al. US characterization of ovarian masses: a meta-analysis. *Radiology* 2000;217(3):803–11.
13. Fishman D.A., Cohen L., Blank S.V. et al. The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(4):1214–21.
14. Committee on Gynecologic Practice. The American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians Committee Opinion № 477. March 2011 (Replaces No. 280, December 2002).
15. <https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/ACOG-SGO-Committee-Opinion-Role-of-OB-Gyn-2011.pdf>.
16. Gold P., Freedman S.O. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965;121:439–62.
17. Bast R.C. Jr., Feeney M., Lazarus H. et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68(5):1331–7.
18. Tseng P.C., Sprance H.E., Carcangiu M.L. et al. CA-125, NB/70K, and lipid-associated sialic acid in monitoring uterine papillary serous carcinoma. *Obstet Gynecol* 1989;74(3 Pt 1):384–7.
19. Онкология: национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с. [Oncology: national guidelines. Ed. by V.I. Chissov, M.I. Davydov. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. p. 1072. (In Russ.).]
20. Никогосян С.О., Кадагидзе З.Г., Шелепова В.М., Кузнецов В.В. Современные методы иммунодиагностики злокачественных новообразований яичников. Онкогинекология 2014;3:49–54. [Nikoghosian S.O., Kadagidze Z.G., Shelepova V.M., Kuznetsov V.V. Modern methods of immunological diagnosis of malignant ovarian tumors. *Onkoginekologiya* = *Oncogynecology* 2014;3:49–54. (In Russ.).]
21. Barbati A., Lauro V., Orlacchio A., Cosmi E.V. Immunoblotting characterization of CA 125 in biological fluids: difference between pregnancy and cancer CA 125 origin. *Anticancer Res* 1996;16(6B):3621–4.
22. Neesham D. Ovarian cancer screening. *Aust Fam Physician* 2007;36(3):126–8.
23. Clarke-Pearson D.L. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009;361(2):170–7.
24. Johnson C.C., Kessel B., Riley T.L. et al. The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial. *Gynecol Oncol* 2008;110(3):383–9.
25. Skates S.J., Menon U., MacDonald N. et al. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2003;21(10 Suppl):206s–10s.
26. Люстик А.В. Ультразвуковые и молекулярно-биологические критерии ранней диагностики рака яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. [Lyustik A.V. Ultrasound and molecular-biological criteria of early diagnosis of ovarian cancer. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2012. (In Russ.).]
27. Озерская Н.А., Агеева М.И. Ультразвуковая диагностика опухолей яичников. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2005;4:127. [Ozerskaya N.A., Ageeva M.I. Ultrasound diagnosis of ovarian tumors. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* = *Ultrasound and functional diagnostics* 2005;4:127. (In Russ.).]
28. Когай С.В. Возможности сонографии, позитронно-эмиссионной томографии и серологического метода исследования в диагностике рецидивов рака яичников. Дис. ... канд. мед. наук. М.: 2013. С. 116–7. [Kogay S.V. Opportunities of sonography, positron-emissive tomography and serological method of studies in the diagnosis of ovarian cancer recurrence. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2013. Pp. 116–7. (In Russ.).]
29. Jacobs I., Oram D., Fairbanks J. et al. A risk of malignancy index incorporating CA-125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97(10):922–9.
30. Козаченко В.П. Клиническая онкология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. 376 с. [Kozachenko V.P. Clinical Oncology. Guidelines for doctors. Moscow: Meditsina, 2005. 376 p. (In Russ.).]
31. <http://gyn-endo.ru/wp-content/uploads/2012/08/info20.pdf>.
32. Zhang B., Barekati Z., Kohler C. et al. Proteomics and biomarkers for ovarian cancer diagnosis. *Ann Clin Lab Sci* 2010;40(3):218–25.
33. Makridakis M., Vlahou A. Secretome proteomics for discovery of cancer biomarkers. *J Proteomics* 2010;73(12):2291–305.
34. Buys S.S., Partridge E., Black A. et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305(22):2295–303.
35. Koprowski H., Herlyn M., Steplewski Z., Sears H.F. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science* 1981;212(4490):53–5.
36. Hussein Zadeh N. Status of tumor markers in epithelial ovarian cancer has there been

- any progress? A review. *Gynecol Oncol* 2011;120(1):152–7.
37. <http://www.aafp.org/afp/2005/0215/p759.html>.
38. ACOG committee opinion. Role of loop electrosurgical excision procedure in the evaluation of abnormal Pap test results. Number 195, November 1997. Committee on Gynecologic Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61(2):203–4.
39. Brown D.L., Andreotti R.F., Lee S.I. et al. ACR appropriateness criteria® ovarian cancer screening. *Ultrasound Q* 2010;26(4):219–23.
40. Menon U., Gentry-Maharaj A., Hallett R. et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009;10(4):327–40.
41. Ашрафян Л.А., Ивашина С.И., Когай Н.В. и др. Возможности соноэластометрии для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей яичников. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2012;2:55–8. [Ashrafyan L.A., Ivashina S.I., Kogay N.V. et al. Opportunities of ultrasound elastometry for the differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors. *Opuholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy* = Tumors of the female reproductive system 2012;2:55–8. (In Russ.)].
42. Risum S., Høgdall C., Loft A. et al. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer – a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;105(1):145–9.
43. Полев Д., Баранова А. Диагностические биомаркеры в онкогинекологии: критический взгляд. *Онкогинекология* 2012;4:4–12. [Polev D., Baranova A. Diagnostic biomarkers in gynecological oncology: a critical look. *Onkoginekologiya* = Oncogynecology 2012;4:4–12. (In Russ.)].
44. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm182057.htm>.
45. Zhang Z., Chan D.W. The road from discovery to clinical diagnostics: lessons learned from the first FDA-cleared in vitro diagnostic multivariate index assay of proteomic biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(12):2995–9.
46. Ware Miller R., Smith A., DeSimone C.P. et al. Performance of the American College of Obstetricians and Gynecologists' ovarian tumor referral guidelines with a multivariate index assay. *Obstet Gynecol* 2011;117(6):1298–306.
47. Ueland F.R., Desimone C.P., Seamon L.G. et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 2011;117(6):1289–97.
48. Cramer D.W., Bast R.C. Jr., Berg C.D. et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(3):365–74.
49. Drapkin R., von Horsten H.H., Lin Y. et al. Human epididymis protein4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65(6):2162–9.
50. Сегреева Н.С., Маршутина Н.В. Опухолеассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников: реальность, проблемы и перспективы. *Практическая онкология* 2010;11(2):110–9. [Sergeeva N.S., Marshutina N.V. Tumor associated markers in screening programs aimed at active detection of ovarian cancer: reality, problems and prospects. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical Oncology 2010;11(2):110–9. (In Russ.)].
51. Obiezu C.V., Scorilas A., Katsaros D. et al. Higher human kallikrein gene 4 (KLK4) expression indicates poor prognosis of ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2001;7(8):2380–6.
52. Huhtinen K., Suviola P., Hiiisa J. et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100(8):1315–9.
53. Holcomb K., Vucetic Z., Miller M.C., Knapp R.C. Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(4):358.e1–6.
54. Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):40–6.
55. http://www.arrayit.com/Microarray_Diagnostics/OvaDx_Ovarian_Cancer_Test/ovadx_ovarian_cancer_test.html.

Современное состояние проблемы ранней диагностики рака яичников и пути ее решения (обзор литературы)

О.В. Макаров¹, С.А. Мошковский², М.А. Карпова², М.Р. Нариманова¹

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»; Россия, 119121, Москва, ул. Погодинская, 10

Контакты: Метанат Рафиговна Нариманова safarovametanat@yandex.ru

Рак яичников (РЯ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей органов репродуктивной системы. Пятилетняя выживаемость остается крайне низкой. Это заболевание трудно поддается верификации вследствие отсутствия патогномоничных симптомов и своевременной диагностики. Ключевым вопросом для увеличения выживаемости при РЯ является поиск новых методов ранней диагностики. Таким образом, разработка новых методов диагностики РЯ — это одна из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Основным подходом в данном вопросе является поиск новых биомаркеров РЯ, которые будут характеризоваться такими понятиями, как чувствительность и специфичность. Имеющиеся в арсенале современной онкологии биомаркеры, в том числе и СА-125, обладают недостаточной специфичностью и имеют невысокую чувствительность. Доказано преимущество использования сочетания нескольких диагностических биомаркеров вместо одного или панелей маркеров. Современные протеомные технологии, такие как двумерный электрофорез, масс-спектрометрические методы, являются значимым инструментом для поиска новых биомаркеров при различных злокачественных заболеваниях, в частности РЯ. Наилучшие результаты достигнуты при использовании технологии SELDI-TOF (surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight — усиленная поверхность лазерная десорбция/ионизация с регистрацией времени пролета), совмещающей применение хроматографических белковых чипов с масс-спектрометрической детекцией. Из всех биомаркеров, идентифицированных с использованием масс-спектрометрических методов, наибольшее внимание заслуживает сывороточный амилоид А1, так как доказана его способность оказывать непосредственное влияние на развитие опухоли. Также выявлено повышение его уровня в сотни раз при заболевании по сравнению с другими биомаркерами-кандидатами, выявленными при помощи масс-спектрометрии. Проанализированы основные характеристики сывороточного амилоида А1 как одного из перспективных маркеров для комбинированного определения в целях своевременной диагностики РЯ.

Ключевые слова: рак яичников, ранняя диагностика, биомаркер, протеомика, масс-спектрометрия, двумерный электрофорез, белковые чипы, сывороточный амилоид А1

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-1-76-82

Current status of problem of early diagnosis of ovarian cancer and its solutions (literature review)

O. V. Makarov¹, S. A. Moshkovskiy², M. A. Karpova², M. R. Narimanova¹

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

²V. N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry; 10 Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia

Ovarian cancer (OC) is one of the most common malignant tumors of the reproductive system. The five-year survival rate is extremely low. This disease is difficult to verify due to lack of pathognomonic symptoms and timely diagnosis. The key issue to increase survival in ovarian cancer is finding new methods for early diagnosis. Thus, the development of new methods for diagnosis of ovarian cancer is one of the most urgent problems in modern oncology. The basic approach in this matter is searching for new biomarkers of ovarian cancer, which will be characterized by such concepts as sensitivity and specificity. Biomarkers present in modern oncology, including CA-125, have insufficient specificity and have low sensitivity. The advantage of using a combination of several diagnostic biomarkers instead of one or panels of markers has been proved. Modern proteomic technologies such as two-dimensional electrophoresis, mass spectrometric methods are a valuable tool for finding new biomarkers for various malignancies, particularly ovarian cancer. The best results are achieved by using SELDI-TOF technology (Surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight), combining the use of chromatographic protein chips with mass spectrometric detection. Serum amyloid A1 deserves the greatest attention between all of the biomarkers identified using mass spectrometric methods, as its ability to have a direct influence on the development of the tumor has been proved. Also its increase by hundreds of times during the disease has been found compared to the other candidate biomarkers identified by mass spectrometry. The main characteristics of serum amyloid A1 have been analyzed and found as one of the most promising markers for the combined determination for prompt diagnosis of ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, early diagnosis, biomarkers, proteomics, mass spectrometry, two-dimensional electrophoresis, protein chips, serum amyloid A1

Опухоли яичников занимают 3-е место среди новообразований женских половых органов. У подавляющего большинства больных (около 85 %) диагностируются эпителиальные формы опухолей. Среди них преобладают доброкачественные опухоли (около 70–80 %), а злокачественные опухоли составляют около 20–30 % [1].

Ежегодно в мире регистрируются 165 тыс. новых случаев злокачественных новообразований яичников и 101 тыс. смертей от них, в том числе: в США – 23,4 и 13,9 тыс. соответственно; в России – 11,7 и 7,3 тыс. соответственно. Во многих странах, включая Россию, рак яичников (РЯ) занимает 6-е ранговое место среди злокачественных новообразований у женщин всех возрастных групп, начиная с младенчества [2].

Весьма неудовлетворительной остается выживаемость больных РЯ. Уже на первом году после установления диагноза погибает каждая третья пациентка. Обобщенные данные популяционных раковых регистров стран Европы свидетельствуют, что 1-летняя выживаемость больных РЯ в целом составляет 63 %, 3-летняя – 41 %, 5-летняя – 35 % [2].

Основными причинами столь низкой выживаемости больных РЯ являются: бессимптомное течение заболевания на ранних стадиях, отсутствие достоверной диагностики, малоэффективное лечение, особенно при рецидивах заболевания [3].

Главная роль ранней диагностики РЯ в выживаемости больных не вызывает сомнений. По приблизительным оценкам, если бы 75 % случаев РЯ были обнаружены на I или II стадии, то смертность снизилась бы на 50 % [4, 5].

Одним из наиболее перспективных направлений в диагностике злокачественных новообразований яичников является определение опухолевых маркеров. Изучение этих белков представляет большой интерес не только с практической, но и с теоретической точки зрения.

Основными характеристиками биомаркеров являются: чувствительность, специфичность и положительная оценка предсказания (positive predictive value, PPV). Чувствительность – это доля пациентов, классифицированных с использованием определенного маркера как «больные раком», от общего числа действительно больных пациентов. Специфичность – это доля пациентов, классифицированных с использованием маркера как «здоровые», от общего числа действительно здоровых пациентов [6].

Для того чтобы маркер можно было использовать в практике, должны быть достаточно велики показатели его чувствительности и специфичности. Удобно использовать для характеристики биомаркеров понятие точности диагностики, под которым подразумевается доля правильных диагнозов [7]. Распространенным подходом к увеличению чувствительности

и специфичности метода диагностики является совместное использование нескольких маркеров. Для создания системы диагностики на основе набора биомаркеров необходимо использовать методы многомерной статистики и вырабатывать более сложный алгоритм классификации [8].

Для диагностики РЯ предпринимались многочисленные попытки использовать в комбинации с СА-125 белки, известные как маркеры рака разных локализаций:

- СА-15-3 (маркер рака молочной железы) [8–10];
- СА-72-4 (маркер рака поджелудочной железы) и М-CSF (macrophage colony stimulating factor – цитокин, стимулирующий пролиферацию лимфоцитов);
- липид-ассоциированную сialовую кислоту (LASA) (маркер рака мозга [11] и рака молочной железы [12]);
- OVX1 (маркер рака эндометрия) [13];
- СА-54/61 (маркер РЯ) [14].

Однако все упомянутые маркеры обладают низкой специфичностью для рака конкретной локализации, а их концентрация во многих случаях меняется по сравнению с нормой и при РЯ.

Использование панелей из 4–5 указанных белков позволило улучшить специфичность и чувствительность метода по сравнению с использованием только СА-125. Так, удалось повысить чувствительность с 45 до 70 % при неизменной специфичности [8], для распознавания доброкачественных и злокачественных опухолей яичников с 78,1 и 76,8 % до 90,6 и 93,2 % соответственно [10]. Таким образом, была показана целесообразность использования не одного, а нескольких биомаркеров.

Поиск панелей биомаркеров, а также комбинирование биомаркеров, обнаруженных разными методами, является основной идеологией большинства современных исследований в области разработки биохимических диагностических методов. Существует множество различных подходов к поиску биомаркеров злокачественных опухолей. Часть из них основана на анализе непосредственно опухолевой ткани и выявлении опухоли-специфических продуктов, другие направлены на выявление биомаркеров в крови. Современные высокопроизводительные биотехнологические методы позволяют проводить транскриптомное и протеомное профилирование биологического материала, что позволяет получать информацию одновременно о большом количестве генов или белков. Транскриптомное профилирование (ДНК-микрочипы) позволяет сравнивать профиль экспрессии генов в клетках больных и здоровых людей. Анализ профиля экспрессии генов в основном используют для исследования молекулярных механизмов развития рака [15], определения молекулярных различий между гистологическими подтипами рака [16, 17]. Достаточно широко

транскриптомное профилирование используют в исследованиях устойчивости опухолей к тем или иным видам терапии, при этом ставится цель разработки индивидуализированного подхода к лечению злокачественных опухолей [18].

Однако использование транскриптомного профилирования для разработки новых диагностических методов достаточно ограничено, так как путь от выявления отличий на уровне транскриптома до выявления биомаркера, доступного для измерения малоинвазивными методами, достаточно сложен. Примером успешного обнаружения биомаркера путем транскриптомного профилирования является работа С. Le Page et al. Обнаружив повышение экспрессии генов *IL-18* и *FGF-2* в тканях РЯ, авторы измерили методом иммуноферментного анализа концентрацию соответствующих белков и обнаружили достоверное повышение их уровня как в ткани яичника, так и в крови [19].

С развитием протеомных технологий открылись совершенно новые перспективы по выявлению белковых маркеров рака. Протеомные технологии позволяют получать информацию сразу о больших совокупностях белков и сравнивать наборы белков у больных и здоровых людей, что дает возможность выявлять не один, а сразу несколько маркеров. В применении протеомных технологий к выявлению биомаркеров можно условно выделить два разных подхода. Первый подход использует новые технические возможности только для поиска новых маркеров с лучшими характеристиками и их дальнейшей идентификации. После этого можно использовать найденные маркеры иммунными или аффинными методами. Другой подход основан на сравнении протеомного профиля в целом для больных и здоровых людей с привлечением статистических методов для выявления значимых различий, не выявляя их причин [20]. При этом диагностическим признаком является сам состав протеомного профиля, т. е. исследования и непосредственная диагностика могут проводиться одним и тем же методом [21].

Среди протеомных методов, используемых для непосредственного обнаружения и идентификации биомаркеров, существенную роль играет двумерный электрофорез с последующей масс-спектрометрической идентификацией белков. Метод двумерного электрофореза позволяет осуществлять разделение белков в одном направлении путем изоэлектрофокусирования, а в другом — по массе [22]. В качестве материала для двумерного электрофореза часто используют не кровь, а непосредственно опухолевые и нормальные ткани исследуемого органа. Однако как здоровые, так и опухолевые ткани представлены различными типами клеток, что усложняет воспроизводимость и интерпретацию результатов. Решить эту проблему в значительной степени позволило изобретение метода лазерной микродиссекции, с помощью которого

можно отделить интересующую клеточную популяцию от окружающих тканей [23, 24]. Помимо классического двумерного электрофореза для обнаружения маркеров заболеваний используют также его усовершенствованные варианты, например дифференциальный электрофорез в геле (difference gel electrophoresis, DIGE). Белковые экстракты из больной и здоровой тканей метят двумя различными флуоресцентными зондами и смешивают. Затем проводят двумерный электрофорез, после чего для каждого пятна измеряют интенсивность флуоресценции и определяют различие в интенсивности между двумя флуоресцентными метками. Такой подход позволяет достичь полной идентичности условий проведения электрофореза и за счет этого повысить воспроизводимость результатов [25, 26]. Двумерный электрофорез также применяют для скрининга сыворотки больных раком в целях выявления белков, связывающихся с аутоантителами к белкам раковых клеток [24].

Большие перспективы имеет технология микрочипов на основе антител, которая представляет собой одновременный анализ сотен белков в пробе на микрочипах с иммобилизованными антителами. Пример успешного поиска биомаркеров РЯ с использованием микрочипов на основе антител представляет собой работа G. Mor et al. С их помощью были проанализированы уровни 169 белков у 28 здоровых женщин, 18 женщин с впервые диагностированным РЯ и 40 женщин с рецидивом РЯ. Были обнаружены достоверные отличия между сыворотками больных раком и сыворотками здоровых женщин в концентрациях 35 из 169 исследованных белков. Затем концентрации белков с наиболее выраженными различиями между раком и нормой, а также с достаточно ясной потенциальной ролью в процессе злокачественного перерождения были определены с помощью иммуноферментного анализа. В результате в качестве биомаркеров были отобраны лептин, пролактин, остеопонтин (OPN) и инсулиноподобный фактор роста II (IGF II). Уровень пролактина и OPN существенно повышен у больных РЯ, в то время как уровень лептина и IGF II понижен. Совместное использование 4 перечисленных биомаркеров позволило достичь чувствительности и специфичности диагностики 95 %. Недостатком использования микрочипов на основе антител являются высокая стоимость расходных материалов и необходимость иметь антитела ко всем анализируемым белкам. Кроме того, использование антител в большинстве случаев не позволяет дифференцировать между собой различные посттрансляционные модификации белков и их фрагментов [26].

Этими недостатками не обладают масс-спектрометрические методы, которые очень активно развиваются и с успехом применяются для поиска биомаркеров злокачественных опухолей, в том числе РЯ.

Масс-спектрометрические методы позволяют получать спектры распределения белков в смеси по массе. При этом каждому белку соответствует определенный пик, положение которого определяется соотношением массы и заряда белка, а интенсивность неявным образом отражает его количество. Во всех масс-спектрометрических методах белки должны быть предварительно ионизованы. В случае так называемой MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight — опосредованная матрицей времяпролетная лазерная десорбция/ионизация) это достигается добавлением к белкам органической матрицы, являющейся донором протонов. Матрица взаимодействует с белками и формирует кристаллоидную структуру. При облучении этой структуры лазером ионизованные индивидуальные молекулы белков отрываются от поверхности и движутся к катоду. Чем меньше по массе и чем сильнее заряжен белок, тем быстрее он достигает противоположно заряженного электрода, по времени движения иона до электрода определяют соотношение массы и заряда белка. При облучении лазером образуются преимущественно однозарядные ионы, и для них соотношение массы и заряда примерно совпадает с массой [21]. Методы масс-спектрометрии позволяют очень быстро анализировать большое количество образцов, требуют сравнительно небольшого количества биологического материала, обладают высокой чувствительностью и хорошим разрешением для низкомолекулярных белков и пептидов, что делает особенно перспективным их использование для поиска биомаркеров [28].

Из прямых масс-спектрометрических методов для обнаружения биомаркеров заболеваний лучше всего приспособлена технология SELDI-TOF (surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight — усиленная поверхностью лазерная десорбция/ионизация с регистрацией времени пролета), совмещающая в себе масс-спектрометрическую детекцию белков с использованием их чипов. Белковый чип представляет собой пластинку с 8 пятнами хроматографической поверхности, на которую наносят образцы исследуемой жидкости перед анализом. Используются чипы с различной хроматографической поверхностью: гидрофильной (нормально-фазовой), гидрофобной (обращенно-фазовой), анионообменные, катионообменные или металлоаффинные. Кроме того, существуют чипы с активированной поверхностью для связывания любого аффинного сорбента. В зависимости от типа чипа и используемого буфера с активной поверхностью связывается разный набор белков, а не связавшиеся белки отмываются. После отмывки чип со связавшимися белками высушивают и наносят на матрицу, помещают в вакуумную камеру, а пятна облучают лазером. Ионизованные за счет энергии лазера белки отрываются от поверхности чипа, по вакуумной труб-

ке летят к противоположно заряженному электроду и там детектируются [22].

Использование чипов позволяет проводить упрощенное хроматографическое фракционирование биологической жидкости перед масс-спектрометрическим анализом. В результате полученные спектры содержат более или менее хорошо разрешенные пики. Применение масс-спектрометрии SELDI-TOF началось с разработки компьютерных методов классификации спектров, рассматриваемых как «черные ящики», т. е. без идентификации биомаркеров, и в первых же работах были достигнуты высокие значения чувствительности и специфичности диагностики [20, 29]. В других работах некоторые дискриминаторные пики были идентифицированы [30–33].

Метод SELDI-TOF имеет очень высокую производительность. В течение дня могут быть проанализированы десятки образцов. Кроме того, процедура может быть автоматизирована, и тогда производительность повышается еще во много раз. В качестве биологического материала для исследования с помощью SELDI-TOF могут быть использованы как биологические жидкости (плазма крови, моча), так и белковые экстракты из тканей. Технологию SELDI-TOF можно использовать как альтернативу двумерному электрофорезу для поиска биомаркеров и их дальнейшей идентификации [34, 35].

Несмотря на множество преимуществ технологии SELDI-TOF, реальные ее возможности являются предметом ожесточенных дискуссий в научном сообществе. На данном этапе технология SELDI-TOF широко применяется для разработки диагностики различных видов рака, оставаясь при этом в значительной степени эмпирическим методом [36].

Для разработки адекватного диагностического метода большое значение имеет правильный подбор выборки. Прежде всего, не должно быть статистически значимых отличий между сравниваемыми выборками по другим признакам, кроме наличия или отсутствия болезни [37]. Для этого во всех исследованиях используют сыворотки крови пациентов с впервые диагностированным раком, еще не проходивших никаких курсов терапии, так как результаты лечения сами по себе могут существенно отразиться на структуре белка. Исследуемые группы не должны заметно различаться по среднему возрасту, иначе найденные отличия могут быть следствием не болезни, а возрастных изменений. Другим источником систематических отличий могут быть несоответствия в методиках получения или хранения образцов сыворотки вследствие того, что контрольные сыворотки получены из другого источника, чем сыворотки больных раком [37].

Из всех биомаркеров, идентифицированных с использованием масс-спектрометрических мето-

дов, наибольший интерес вызывает сывороточный амилоид A1 (SAA), так как, по последним данным, он может оказывать непосредственное влияние на развитие опухоли. SAA острой фазы (A-SAA) впервые был обнаружен как растворимый предшественник амилоида A — белка, образующего амилоидные накопления при хроническом воспалении [38]. Концентрация A-SAA в крови при воспалении повышается до 1 мг/мл и более при норме 1–10 мкг/мл [39].

Известно, что концентрация A-SAA повышается при инфекционных заболеваниях бактериальной и вирусной природы (Nakayama et al., 1993), остром панкреатите [11], инфаркте миокарда [40], после ожогов [41]. В большинстве случаев повышенный уровень SAA коррелирует с тяжестью протекания и неблагоприятным исходом заболевания [40–42].

Уже несколько десятилетий назад было замечено повышение уровня A-SAA в крови у больных РЯ [43, 44], раком простаты [45] и раком толстой кишки [46]. Более того, уровень A-SAA коррелирует со стадией заболевания и достигает наибольших значений на стадии образования метастазов [43, 45].

Было проведено исследование уровня A-SAA при раке желудка, в результате которого обнаружена тенденция к увеличению концентрации A-SAA в сыворотке при увеличении размера и стадии опухоли. Через месяц после операции концентрация A-SAA достигала уровня, характерного для здоровых женщин ($0,0034 \pm 0,0028$ г/л). Позже повышение концентрации A-SAA ($0,17 \pm 0,6$ г/л) свидетельствовало о наличии рецидива, при этом новым очагом опухоли могли служить различные органы: печень, лимфоидная ткань, кость [47].

Неоднократно исследовали влияние повышенной концентрации A-SAA на прогноз заболевания. Было показано, что для больных раком на поздней стадии при концентрации A-SAA выше 0,01 г/л средняя продолжительность жизни существенно меньше, чем при концентрации A-SAA ниже 0,01 г/л [43].

По данным D.C. Chan et al., у пациентов с концентрацией A-SAA более 0,097 г/л риск летального исхода увеличивался почти в 4 раза. Эти наблюдения свидетельствуют в пользу того, что повышенный уровень A-SAA может оказывать влияние на прогрессию злокачественной опухоли [47].

При использовании протеомных методов поиска биомаркеров A-SAA был выявлен как один из потенциальных биомаркеров РЯ [48], рака легких [49], почки [50], носоглотки [51].

A-SAA был идентифицирован в качестве маркера метастазирования аденокарциномы простаты в костную ткань [48]. Для рака легкого показано прогрессирующее увеличение концентрации A-SAA с прогрессированием рака. При этом показано, что после

операции или химиотерапии уровень A-SAA снижается [52].

Сначала считалось, что A-SAA у пациентов со злокачественными опухолями синтезируется в печени, и повышение его концентрации в крови является следствием системного ответа организма на сопутствующее злокачественной опухоли воспаление. Однако для рака толстой кишки было показано, что повышенная экспрессия A-SAA наблюдается в опухолевой ткани [53]. Повышенная экспрессия A-SAA была также обнаружена в клетках хориокарциномы и в трофобласте I триместра беременности [54]. В то же время для рака желудка иммуногистохимическое окрашивание показало наличие A-SAA в основном в кровеносных сосудах, а не непосредственно в опухолевых клетках [47].

Связь A-SAA с разнообразными заболеваниями человека, включая ревматоидный артрит, атеросклероз и злокачественные опухоли, привлекла к нему внимание специалистов. Данные о свойствах A-SAA, накопленные в последние годы, позволяют предположить, что этот белок может играть активную роль в патогенезе упомянутых заболеваний. К настоящему времени накоплено большое количество разносторонней информации о взаимодействиях белка A-SAA с различными белками-партнерами и их последствиях. A-SAA оказывает влияние на воспалительный процесс, индуцирует экспрессию ряда матриксных металлопротеиназ, изменяет липидный метаболизм, взаимодействует с межклеточным матриксом. Наибольший интерес вызывает способность A-SAA активировать экспрессию транскрипционного фактора NF-κB и матриксных металлопротеиназ [11].

Способность A-SAA стимулировать пролиферацию клеток, ингибировать апоптоз, а также стимулировать ангиогенез была напрямую продемонстрирована на синовиоцитах больных ревматоидным артритом. Доказано, что за реализацию этих свойств отвечает рецептор FPRL1. Следует отметить, что патологические процессы, характерные для ревматоидного артрита, имеют много общего с развитием злокачественной опухоли [55].

На основании вышесказанного можно предположить, что A-SAA при злокачественных опухолях не является просто маркером воспаления, а тесно связан с процессом опухолевой трансформации. Кроме того, A-SAA имеет еще ряд важных для потенциального маркера преимуществ. Во-первых, его концентрация в сыворотке в норме в 10–100 раз ниже, чем у других кандидатных маркеров. Во-вторых, при болезни концентрация A-SAA увеличивается в 100 раз и более, тогда как концентрация других маркеров, выявленных масс-спектрометрическими методами, меняется сравнительно слабо [53, 54].

ЛИТЕРАТУРА

1. Макаров О.В., Борисенко С.А. Профилактика, диагностика, лечение рака яичников. Российский медицинский журнал 1996;3:36–40. [Makarov O.V., Borisenko S.A. Prevention, diagnosis and treatment of ovarian cancer. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 1996;3:36–40. (In Russ.)].
2. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология 2012;1:18–24. [Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms of female genitalia. Onkoginekologiya = Oncogynecology 2012;1:18–24. (In Russ.)].
3. Жордания К.И., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. и др. Опухоли яичников. Клиническая онкогинекология. Под ред. В.П. Козаченко. М.: Медицина, 2005. С. 220–69. [Jordania K.I., Gerstein E.S., Kushlinsky N.E. et al. Ovarian tumors. Clinical oncogynecology. Under ed. of V.P. Kozachenko. Moscow: Medicine, 2005. Pp. 220–69. (In Russ.)].
4. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011;61(4):212–36.
5. Ueland F.R., Depriest P., Desimone C. et al. The accuracy of examination under anesthesia and transvaginal sonography in evaluating ovarian size. Gynecol Oncol 2005;99(2):400–3.
6. Adam B.L., Qu Y., Davis J.W. et al. Serum protein fingerprinting coupled with a pattern-matching algorithm distinguishes prostate cancer from benign prostate hyperplasia and healthy men. Cancer Res 2002;62(13):3609–14.
7. Jacobs I.J., Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. Mol Cell Proteomics 2004;3(4):355–66.
8. Skates S.J., Horick N., Yu Y. et al. Preoperative sensitivity and specificity for early-stage ovarian cancer when combining cancer antigen CA-125II, CA 15-3, CA 72-4, and macrophage colony-stimulating factor using mixtures of multivariate normal distributions. J Clin Oncol 2004;22(20):4059–66.
9. Jacobs I.J., Rivera H., Oram D.H., Bast R.C. Jr. Differential diagnosis of ovarian cancer with tumour markers CA 125, CA 15-3 and TAG 72.3. Br J Obstet Gynaecol 1993;100(12):1120–4.
10. Woolas R.P., Conaway M.R., Xu F. et al. Combinations of multiple serum markers are superior to individual assays for discriminating malignant from benign pelvic masses. Gynecol Oncol 1995;59(1):111–6.
11. Jijon H.B., Madsen K.L., Walker J.W. et al. Serum amyloid A activates NF-kappaB and proinflammatory gene expression in human and murine intestinal epithelial cells. Eur J Immunol 2005;35(3):718–26.
12. Brower S.T., Tartter P., Weiss S. et al. Breast cancer and family history: levels of lipid-associated sialic acid in plasma and absent family history of breast cancer in women who have breast tumors. Mt Sinai J Med 1995;62(6):419–21.
13. Xu F.J., Yu Y.H., Daly L. et al. OVX1 as a marker for early stage endometrial carcinoma. Cancer 1994;73(7):1855–8.
14. Nozawa S., Aoki D., Yajima M. et al. CA54/61 as a marker for epithelial ovarian cancer. Cancer Res 1992;52(5):1205–9.
15. Wamunyokoli F.W., Bonome T., Lee J.Y. et al. Expression profiling of mucinous tumors of the ovary identifies genes of clinicopathologic importance. Clin Cancer Res 2006;12(3 Pt 1):690–700.
16. Baranova A., Gowder S., Naouar S. et al. Expression profile of ovarian tumors: distinct signature of Sertoli-Leydig cell tumor. Int J Gynecol Cancer 2006;16(6):1963–72.
17. Skubitz A.P., Pambuccian S.E., Argenta P.A., Skubitz K.M. Differential gene expression identifies subgroups of ovarian carcinoma. Transl Res 2006;148(5):223–48.
18. Agarwal R., Kaye S.B. Expression profiling and individualisation of treatment for ovarian cancer. Curr Opin Pharmacol 2006;6(4):345–9.
19. Le Page C., Ouellet V., Madore J. et al. From gene profiling to diagnostic markers: IL-18 and FGF-2 complement CA125 as serum-based markers in epithelial ovarian cancer. Int J Cancer 2006;118(7):1750–58.
20. Petricoin E.F., Ardekani A.M., Hitt B.A. et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. Lancet 2002;359(9306):572–7.
21. Xiao Z., Prieto D., Conrads T.P. et al. Proteomic patterns: their potential for disease diagnosis. Mol Cell Endocrinol 2005;230(1–2):95–106.
22. Говорун В.М., Арчаков А.И. Биохимия 2002;67:1341–59. [Govorun V.M., Archakov A.I. Biokhimiya = Biochemistry 2002;67:1341–59. (In Russ.)].
23. Craven R.A., Totty N., Harnden P. et al. Laser capture microdissection and two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis: evaluation of tissue preparation and sample limitations. Am J Pathol 2002;160(3):815–22.
24. Wulfskuhle J.D., Liotta L.A., Petricoin E.F. Proteomic applications for the early detection of cancer. Nat Rev Cancer 2003;3(4):267–75.
25. Unlu M., Morgan M.E., Minden J.S. Difference gel electrophoresis: a single gel
- method for detecting changes in protein extracts. Electrophoresis 1997;18(11):2071–7.
26. Zhou G., Li H., DeCamp D. et al. 2D differential in-gel electrophoresis for the identification of esophageal scans cell cancer-specific protein markers. Mol Cell Proteomics 2002;1(2):117–24.
27. Mor G., Visintin I., Lai Y. et al. Serum protein markers for early detection of ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102(21):7677–82.
28. Petricoin E. 3rd, Liotta L.A. Counterpoint: The vision for a new diagnostic paradigm. Clin Chem 2003;49(8):1276–8.
29. Kozak K.R., Amneus M.W., Pusey S.M. et al. Identification of biomarkers for ovarian cancer using strong anion-exchange ProteinChips: potential use in diagnosis and prognosis. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100(21):12343–8.
30. Rai A.J., Zhang Z., Rosenzweig J. et al. Proteomic approaches to tumor marker discovery. Arch Pathol Lab Med 2002;126(12):1518–26.
31. Kozak K.R., Su F., Whitelegge J.P. et al. Characterization of serum biomarkers for detection of early stage ovarian cancer. Proteomics 2005;5(17):4589–96.
32. Moshkovskii S.A., Serebryakova M.V., Kuteykin-Teplyakov K.B. et al. Ovarian cancer marker of 11.7 kDa detected by proteomics is a serum amyloid A1. Proteomics 2005;5(14):3790–7.
33. Zhang Z., Bast R.C. Jr., Yu Y. et al. Three biomarkers identified from serum proteomic analysis for the detection of early stage ovarian cancer. Cancer Res 2004;64(16):5882–90.
34. Petricoin E.F., Liotta L.A. SELDI-TOF-based serum proteomic pattern diagnostics for early detection of cancer. Curr Opin Biotechnol 2004;15(1):24–30.
35. Rodland K.D. Mass spectrometry and biomarker development. Dis Markers 2004;20(3):129–30.
36. Diamandis E.P. Point: Proteomic patterns in biological fluids: do they represent the future of cancer diagnostics? Clin Chem 2003;49(8):1272–5.
37. White C.N., Zhang Z., Chan D.W. Quality control for SELDI analysis. Clin Chem Lab Med 2005;43(2):125–6.
38. Rau B., Steinbach G., Baumgart K. et al. Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute pancreatitis: clinical value of an alternative acute-phase reactant. Crit Care Med 2000;28(3):736–42.
39. Uhlar C.M., Whitehead A.S. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. Eur J Biochem 1999;265(2):501–23.
40. Casl M.T., Surina B., Glojnaric-Spasic I. et al. Serum amyloid A protein in patients with

- acute myocardial infarction. *Ann Clin Biochem* 1995;32(Pt 2):196–200.
41. Casl M.T., Coen D., Simic D. Serum amyloid A protein in the prediction of postburn complications and fatal outcome in patients with severe burns. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34(1):31–5.
 42. Larson M.A., Wei S.H., Weber A. et al. Induction of human mammary-associated serum amyloid A3 expression by prolactin or lipopolysaccharide. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;301(4):1030–7.
 43. Biran H., Friedman N., Neumann L. et al. Serum amyloid A (SAA) variations in patients with cancer: correlation with disease activity, stage, primary site, and prognosis. *J Clin Pathol* 1986;39(7):794–7.
 44. Rosenthal C.J., Franklin E.C., Frangione B., Greenspan J. Isolation and partial characterization of SAA-an amyloid-related protein from human serum. *J Immunol* 1976;116(5):1415–8.
 45. Kaneti J., Winikoff Y., Zimlichman S., Shainkin-Kestenbaum R. Importance of serum amyloid A (SAA) level in monitoring disease activity and response to therapy in patients with prostate cancer. *Urol Res* 1984;12(5):239–41.
 46. Glojnaric I., Casl M.T., Simic D., Lukac J. Serum amyloid A protein (SAA) in colorectal carcinoma. *Clin Chem Lab Med* 2001;39(2):129–33.
 47. Chan D.C., Chen C.J., Chu H.C. et al. Evaluation of serum amyloid A as a biomarker for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(1):84–93.
 48. Havrilesky L.J., Sanders G.D., Kulasingam S. et al. Development of an ovarian cancer screening decision model that incorporates disease heterogeneity. *Cancer* 2011;117(3):545–53.
 49. Gao W.M., Kuick R., Orzechowski R.P. et al. Distinctive serum protein profiles involving abundant proteins in lung cancer patients based upon antibody microarray analysis. *BMC Cancer* 2005;5:110.
 50. Engwegen J.Y., Mehra N., Haanen J.B. et al. Validation of SELDI-TOF MS serum protein profiles for renal cell carcinoma in new populations. *Lab Invest* 2007;87(2):161–72.
 51. Cho W.C., Yip T.T., Yip C. et al. Identification of serum amyloid A protein as a potentially useful biomarker to monitor relapse of nasopharyngeal cancer by serum proteomic profiling. *Clin Cancer Res* 2004;10(1 Pt 1):43–52.
 52. Liu D.H., Wang X.M., Zhang L.J. et al. Serum amyloid A protein: a potential biomarker correlated with clinical stage of lung cancer. *Biomed Environ Sci* 2007;20(1):33–40.
 53. Gutfeld O., Prus D., Ackerman Z. et al. Expression of serum amyloid A, in normal, dysplastic, and neoplastic human colonic mucosa: implication for a role in colonic tumorigenesis. *J Histochem Cytochem* 2006;54(1):63–73.
 54. Kovacevic A., Hammer A., Sundl M. et al. Expression of serum amyloid A transcripts in human trophoblast and fetal-derived trophoblast-like choriocarcinoma cells. *FEBS Lett* 2006;580:161–7.
 55. Lee I.N., Chen C.H., Sheu J.C. et al. Identification of complement C3a as a candidate biomarker in human chronic hepatitis C and HCV-related hepatocellular carcinoma using a proteomics approach. *Proteomics* 2006;6(9):2865–73.



Издательский дом «АБВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, книгопечатной продукции, создании и поддержке сайтов медицинского направления

НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ



НАШИ КНИГИ



Книги и наши издания
можно заказать и приобрести
в редакции по адресу:
г. Москва, Каширское ш., 24,
стр. 15
и по телефону:
+7 (499) 929-96-19.
Адрес электронной почты:
abv@abvpress.ru

НАШИ САЙТЫ



www.abvpress.ru



www.oncoproct.ru



www.roou.ru



www.hnonco.ru



www.netonology.ru



www.urotoday.ru



www.neuromuscular.ru



www.breastcancersociety.ru



МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ФОРУМ ROOM

ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РМЖ В СЕВЕРО-КАВКАЗСКОМ И ЮЖНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

(V мероприятие ROOM)

10 апреля 2015

Россия, г. Пятигорск, Бульварная улица, д. 17, отель «Бештау»

II ЕЖЕГОДНЫЙ СИМПОЗИУМ

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАММОЛОГОВ (ROOM)

(VI мероприятие ROOM)



12 июня 2015

Франция, Канны, Boulevard de la Croisette, 58,
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. Орджоникидзе, д. 17, отель «Hyatt Regency Sochi»